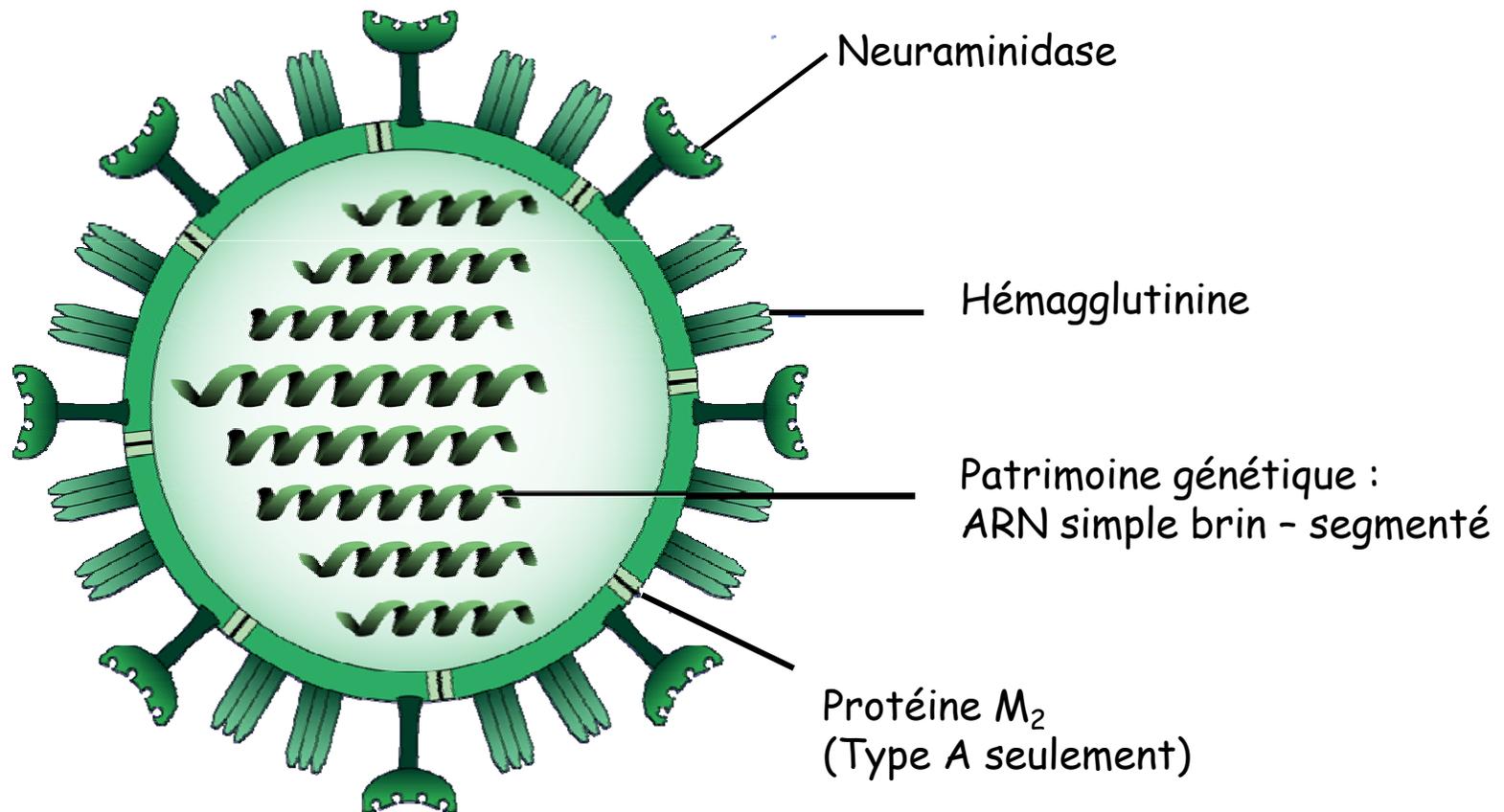


La grippe aviaire, aspects virologiques et cliniques

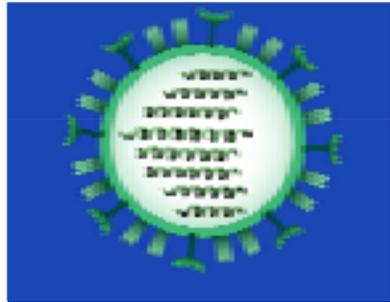
Pr T. Debord
Hôpital militaire Bégin, Saint-Mandé

Structure des virus grippaux

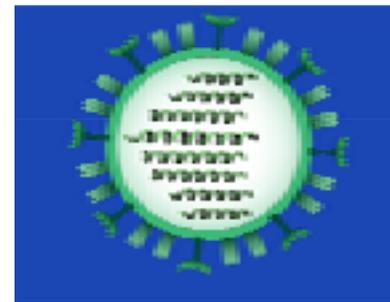


Multiplicité des virus grippaux : les types et les sous-types

type B



type C



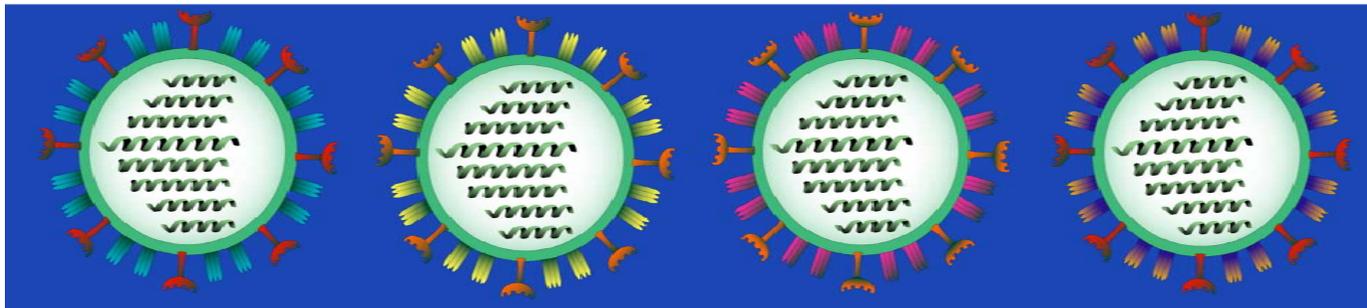
type A

H1N1

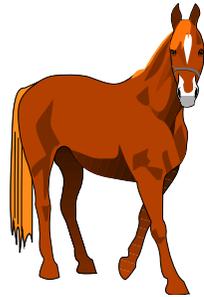
H2N2

H3N2

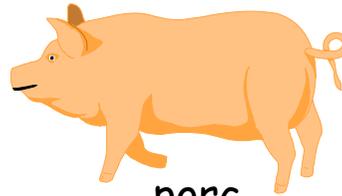
H5N1



Espèces sensibles au virus A



cheval

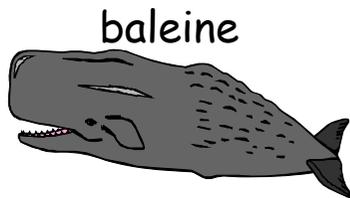


porc



vison

mammifères terrestres

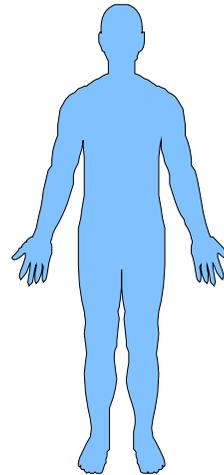


baleine

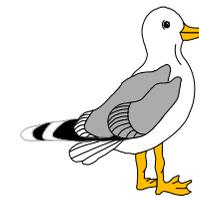
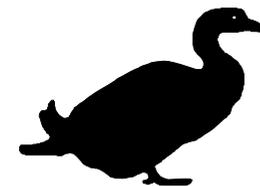
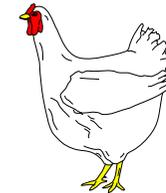


phoque

mammifères aquatiques



homme



oiseaux domestiques
ou sauvages

H1				
H2				
H3				
H4				
H5				
H6				
H7				
H8				
H9				
H10				
H11				
H12				
H13				
H14				
H15				
H16				

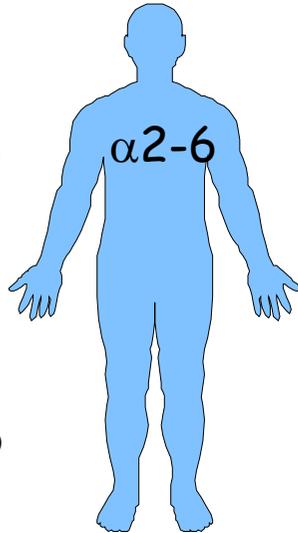
N1				
N2				
N3				
N4				
N5				
N6				
N7				
N8				
N9				

Distribution des
sous-types
d'Influenza A
nombreux candidats

Spécificité d'hôte des virus influenza

Récepteurs à l'hémagglutinine

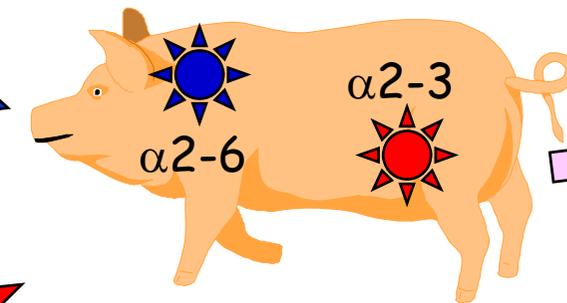
récepteurs humains de type $\alpha 2-6$



récepteurs aviaires de type $\alpha 2-3$

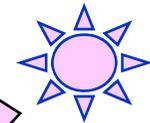


virus $\alpha 2-3$

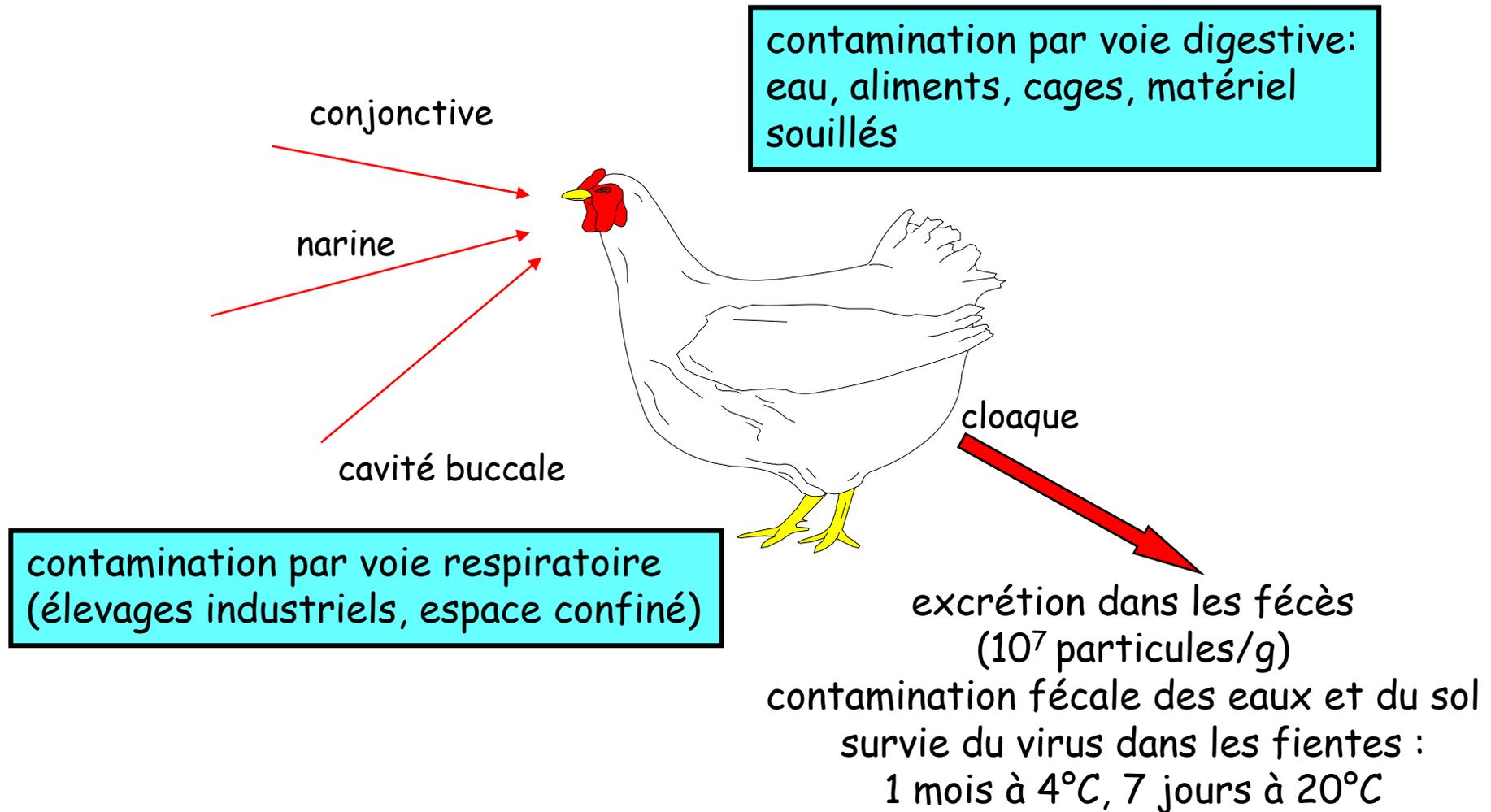


porc récepteurs de type $\alpha 2-6$ et de type $\alpha 2-3$

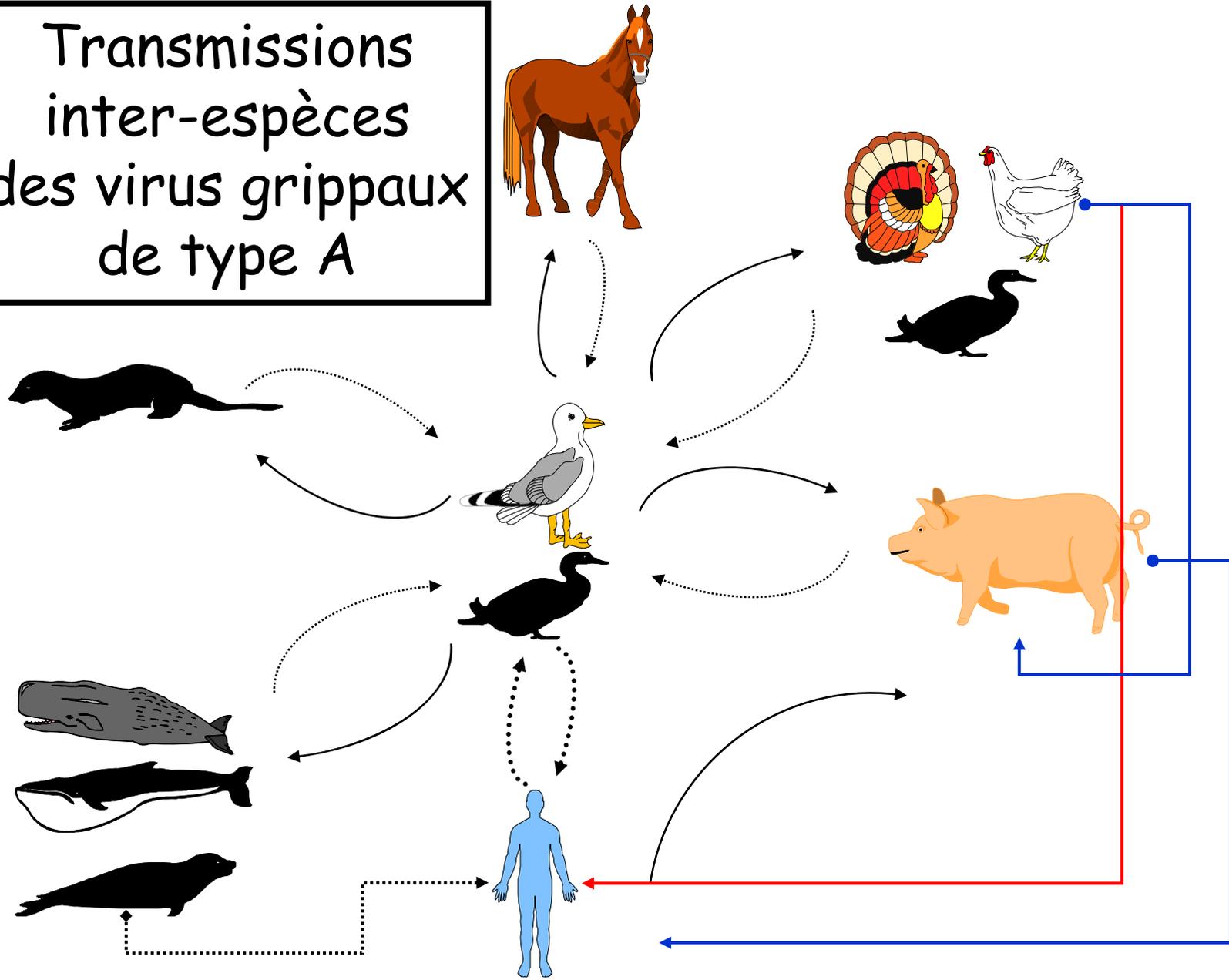
nouveau virus $\alpha 2-6$



Virus H5N1, modes de transmission



Transmissions inter-espèces des virus grippaux de type A



Pandémies grippales

Mortalité au cours des pandémies du 20^e siècle^{1, 2}

1918-19	« Grippe espagnole » A(H1N1)	≈ 30 millions de décès dans le monde
1957-58	« Grippe asiatique » A(H2N2)	1 million de décès dans le monde
1968-69	« Grippe de HongKong » A(H3N2)	0,8 millions de décès dans le monde

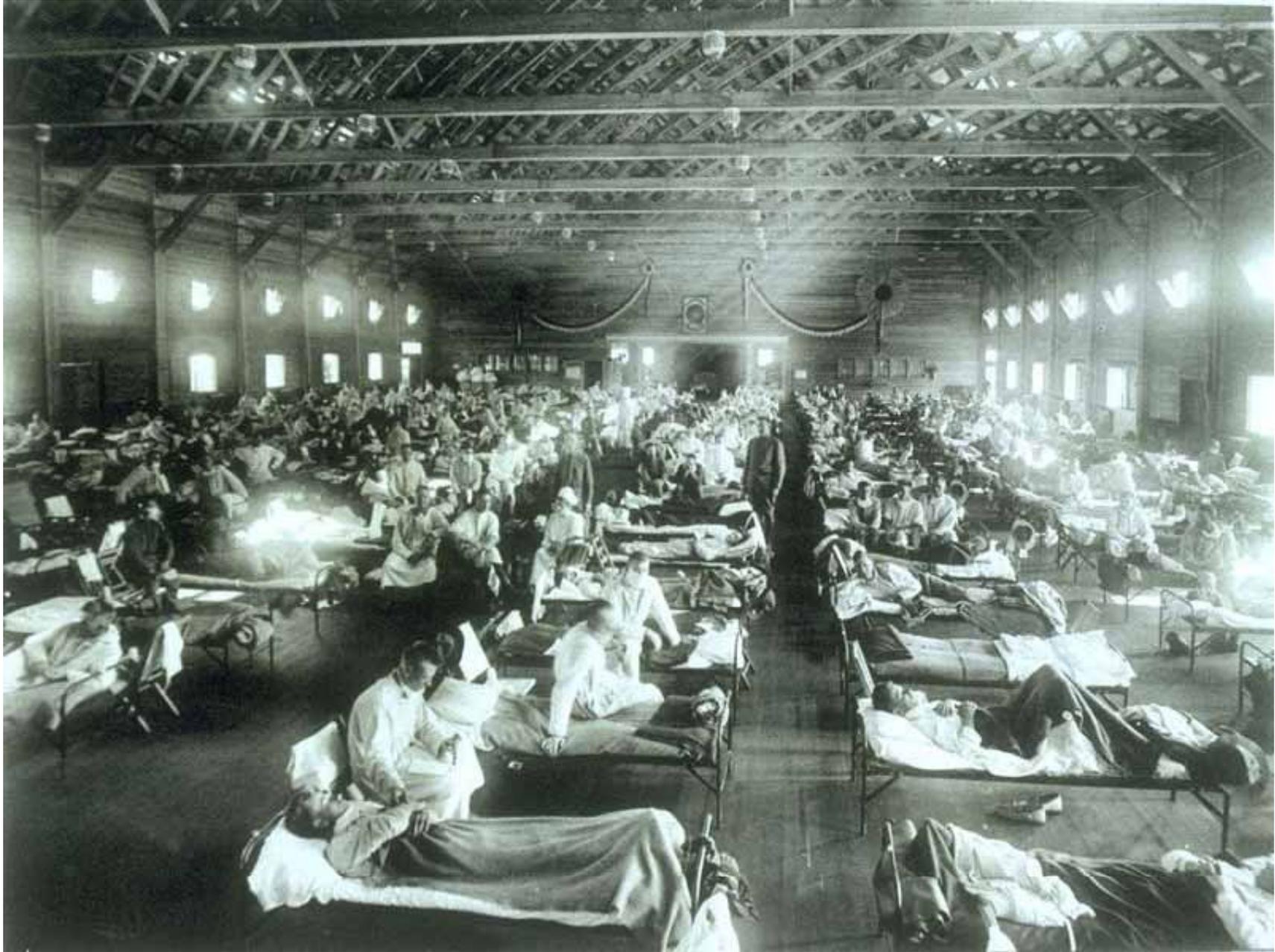
- Les pandémies ont lieu tous les 10 à 40 ans ³
- Jusqu'à 50 % de la population mondiale peut être affectée ³
- Virus nouveau pour la population humaine
- Taux de létalité élevé
- 1997 "grippe du poulet" à Hong Kong - rappel de la menace pandémique (H5N1)

1. WHO Report on Global Surveillance of Epidemic-prone Infectious Disease. Influenza.

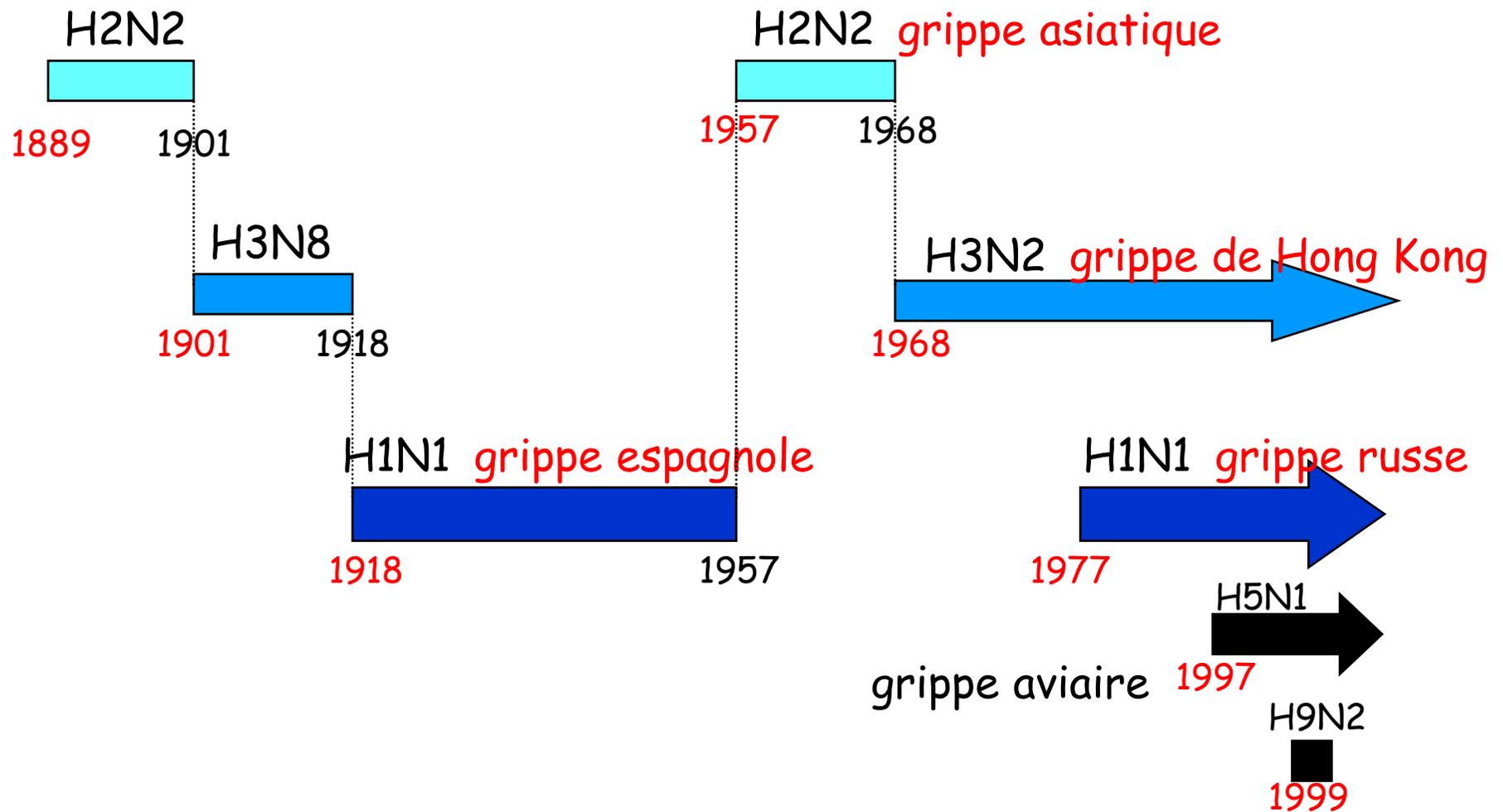
Available at : <http://www.who.int>.

2. Oxford JS. Rev Med Virol. 2000 ; 10 (2) :119-133.

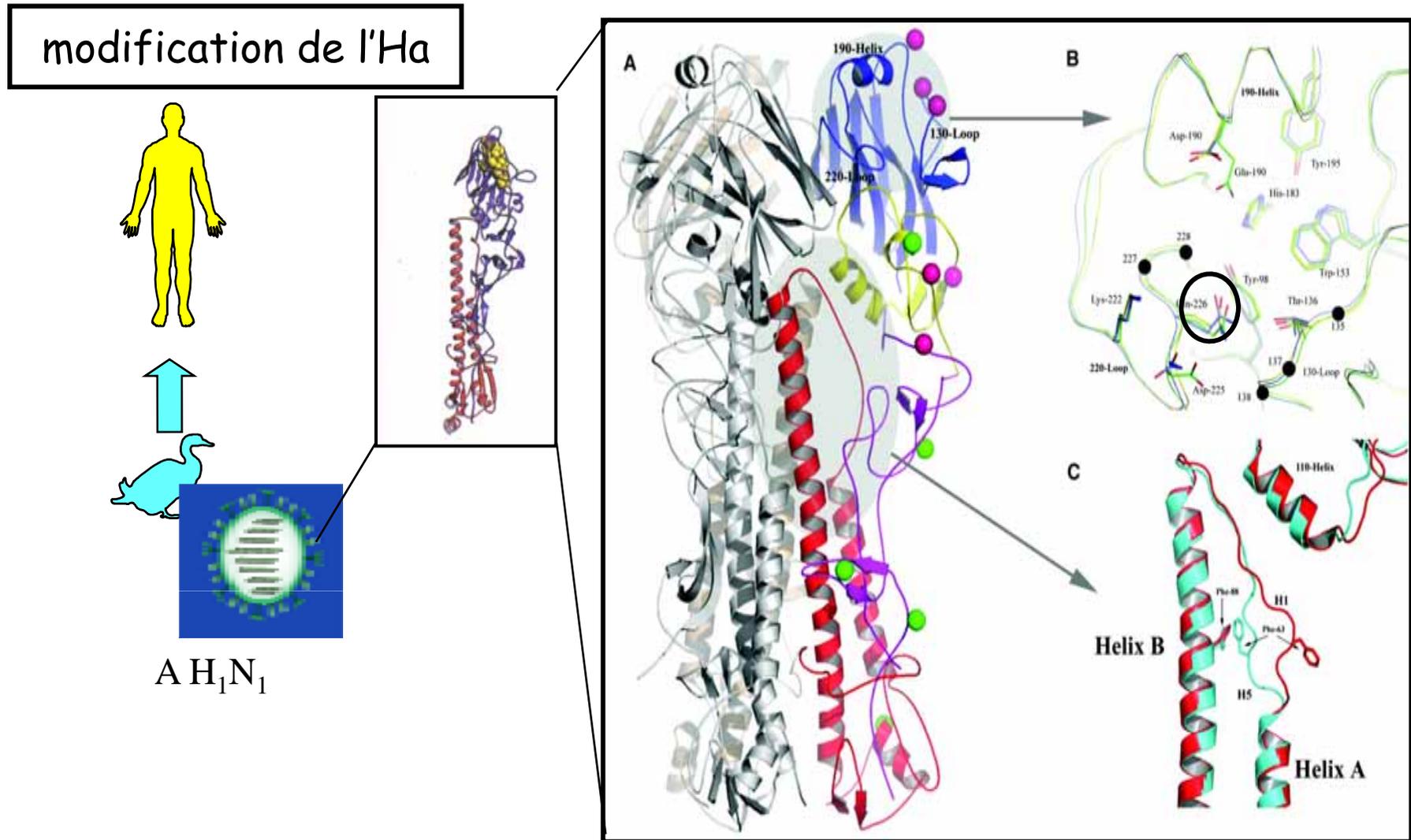
3. Oxford JS, Lambkin R. Drug Discov Today. 1998 ; 3 : 448-456.



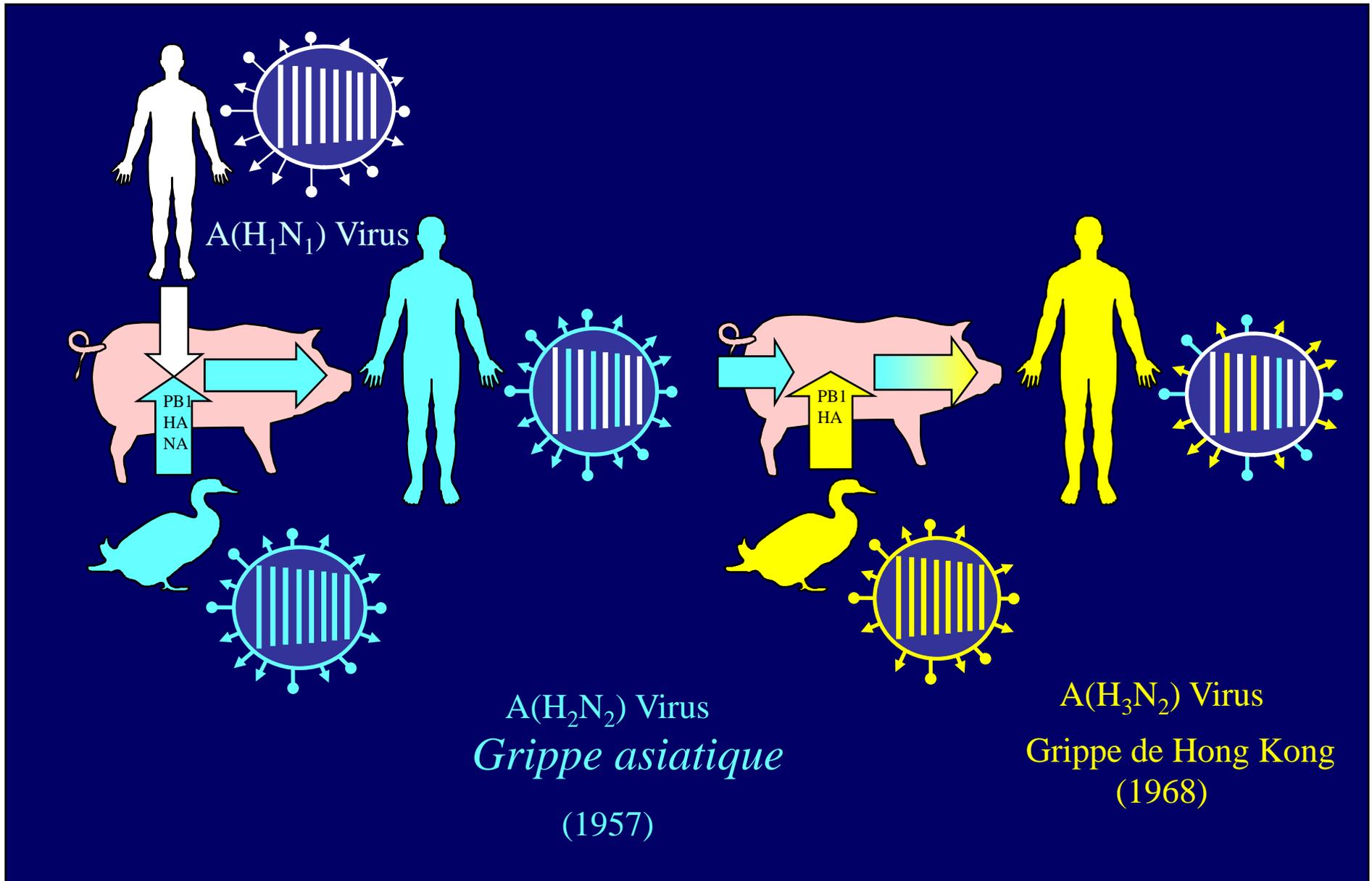
Emergence de nouveaux sous-types au cours du 20^{ème} siècle



Mécanisme théorique de l'émergence du virus pandémique A H1N1 par transmission directe (ou hôte intermédiaire inconnu)

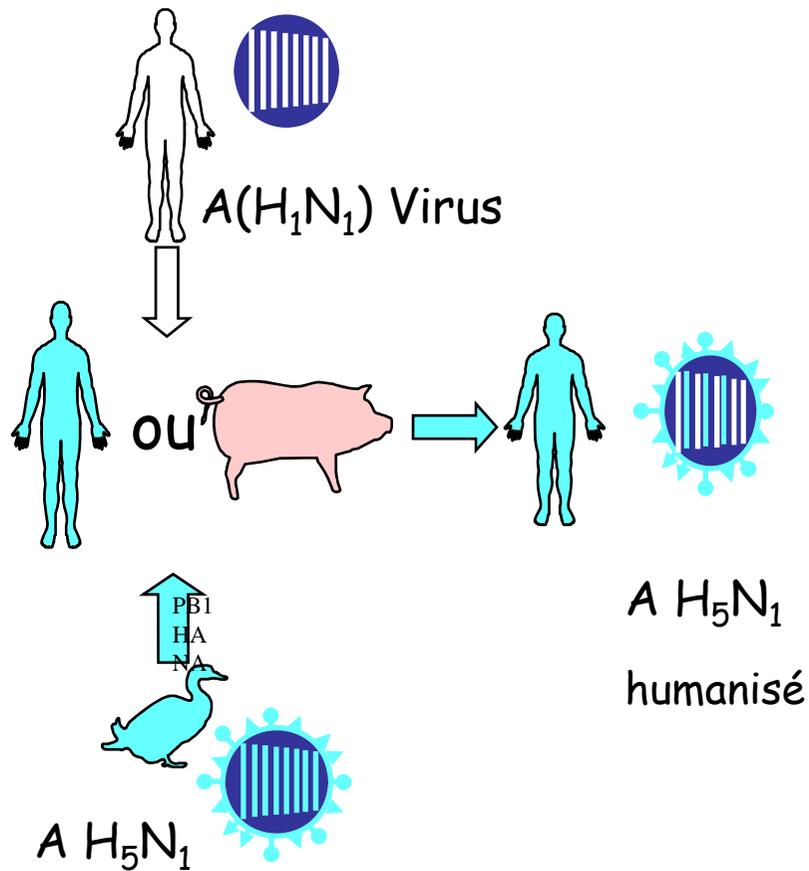


Mécanisme hypothétique de l'émergence des sous-types de virus grippaux humains A(H₂N₂) et A(H₃N₂)

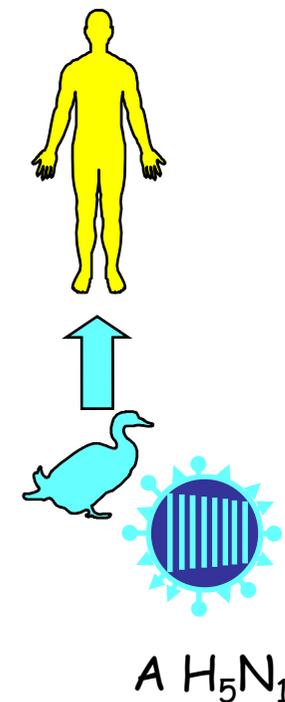


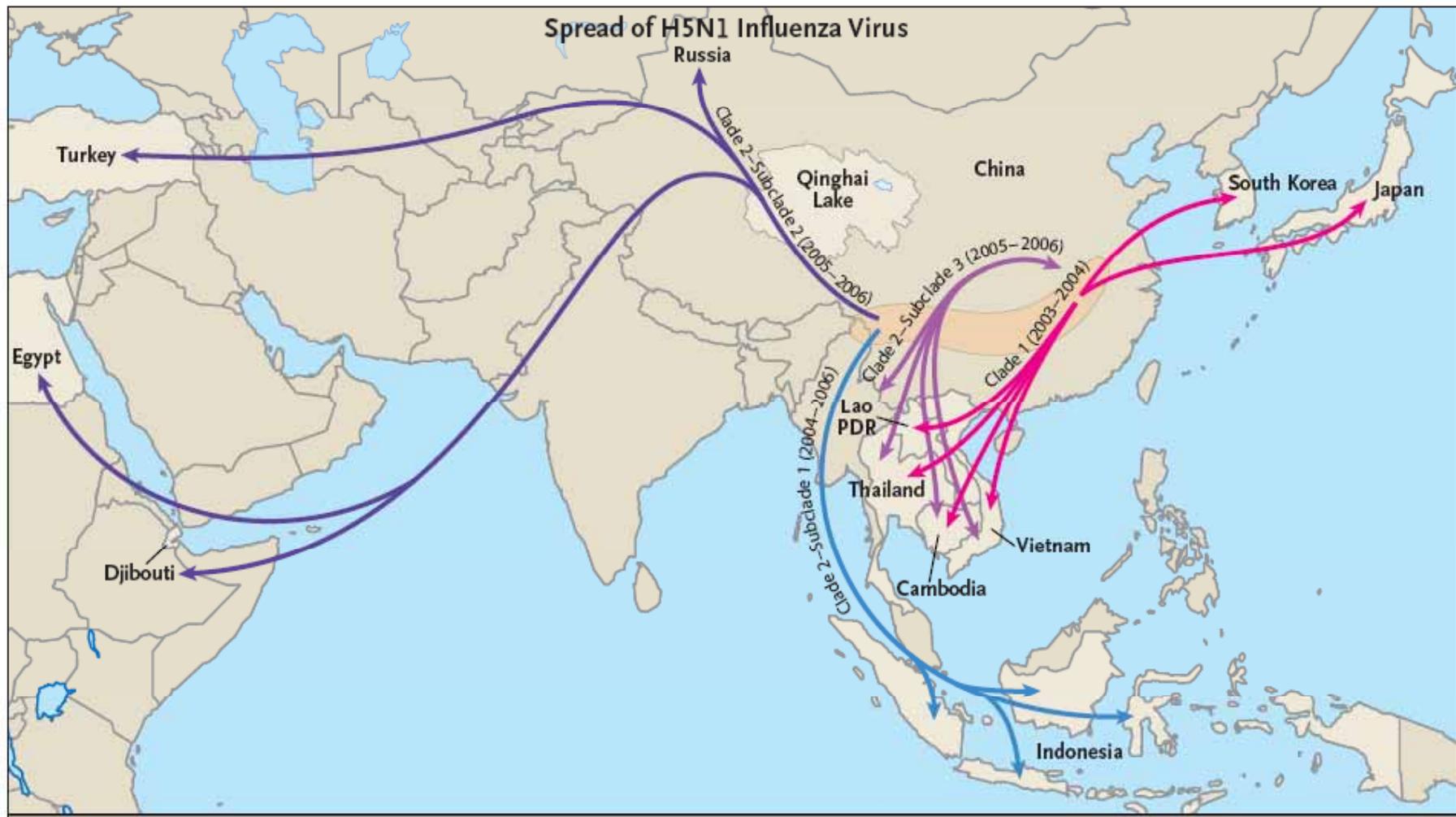
Hypothèses pour la genèse du prochain virus pandémique : le cas H5N1

1 - réassortiment génétique



2 - transmission directe



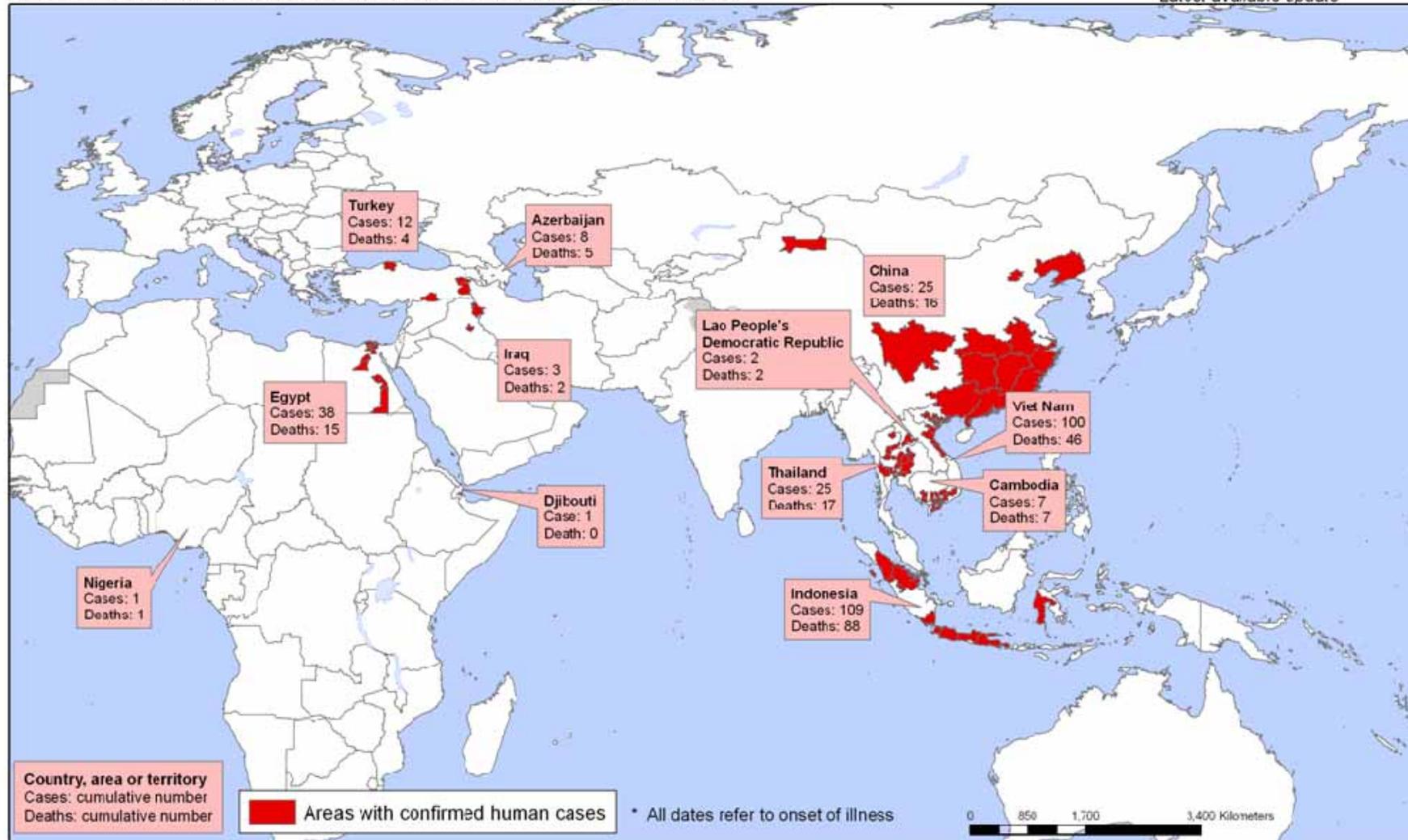


Situation actuelle

- Influenza aviaire A H5N1 dans au moins 3 continents
- Le virus est détecté chez les oiseaux sauvages et les oiseaux d'élevage
- Le virus est détecté chez des mammifères
 - porcs
 - chats
 - chien
 - tigres...
- 335 cas humains détectés dans 3 continents, dont 206 décès (situation au 12 novembre 2007)
- Pas de transmission interhumaine pour l'instant
- Différent lignages de virus aviaires co-circulent

Areas with confirmed human cases of H5N1 avian influenza since 2003 *

Status as of 17 October 2007
Latest available update

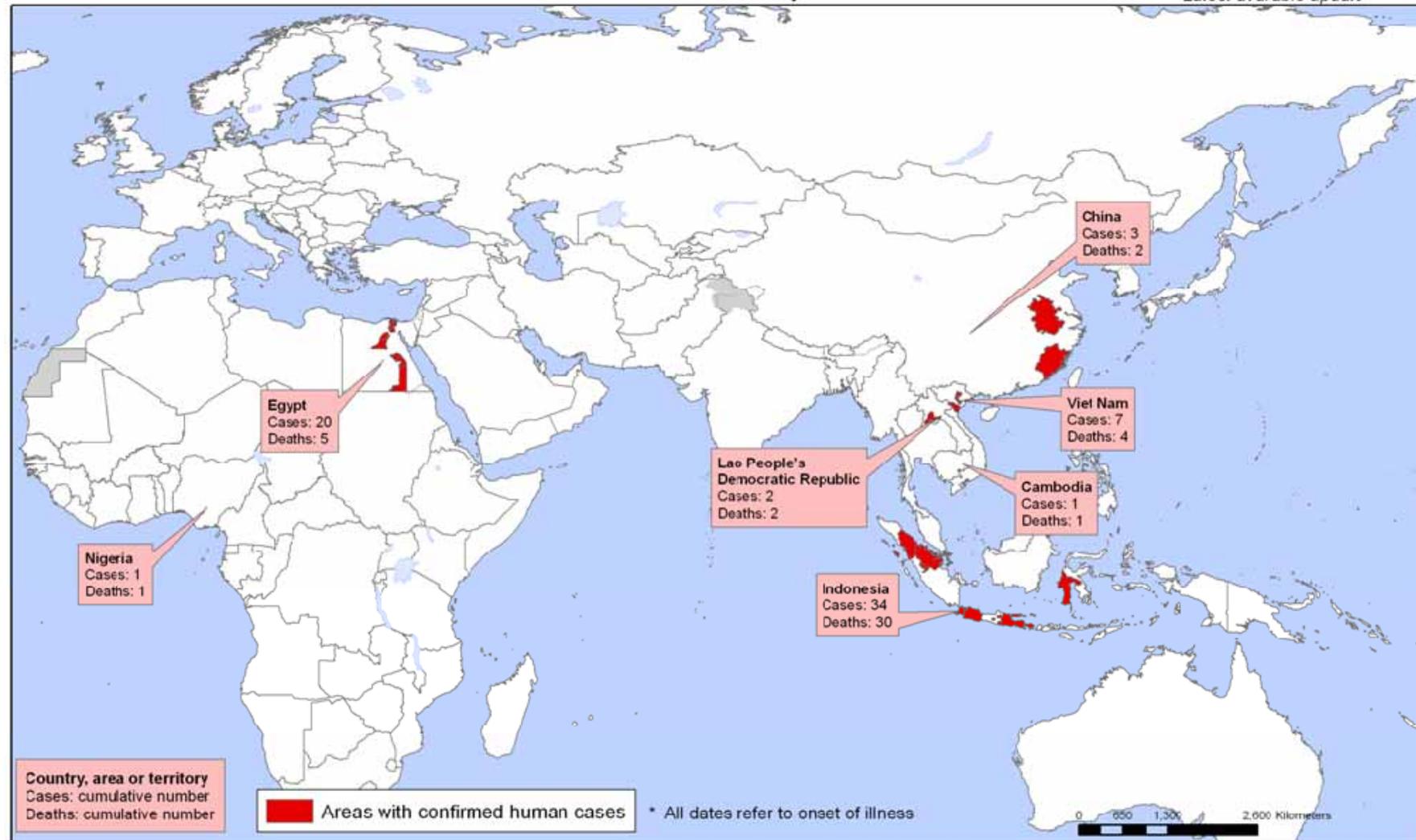


The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers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

Data Source: WHO / Map Production: Public Health Mapping and GIS Communicable Diseases (CDS) World Health Organization
© WHO 2007. All rights reserved

Areas with confirmed human cases of H5N1 avian influenza since 1 January 2007 *

Status as of 17 October 2007
Latest available update

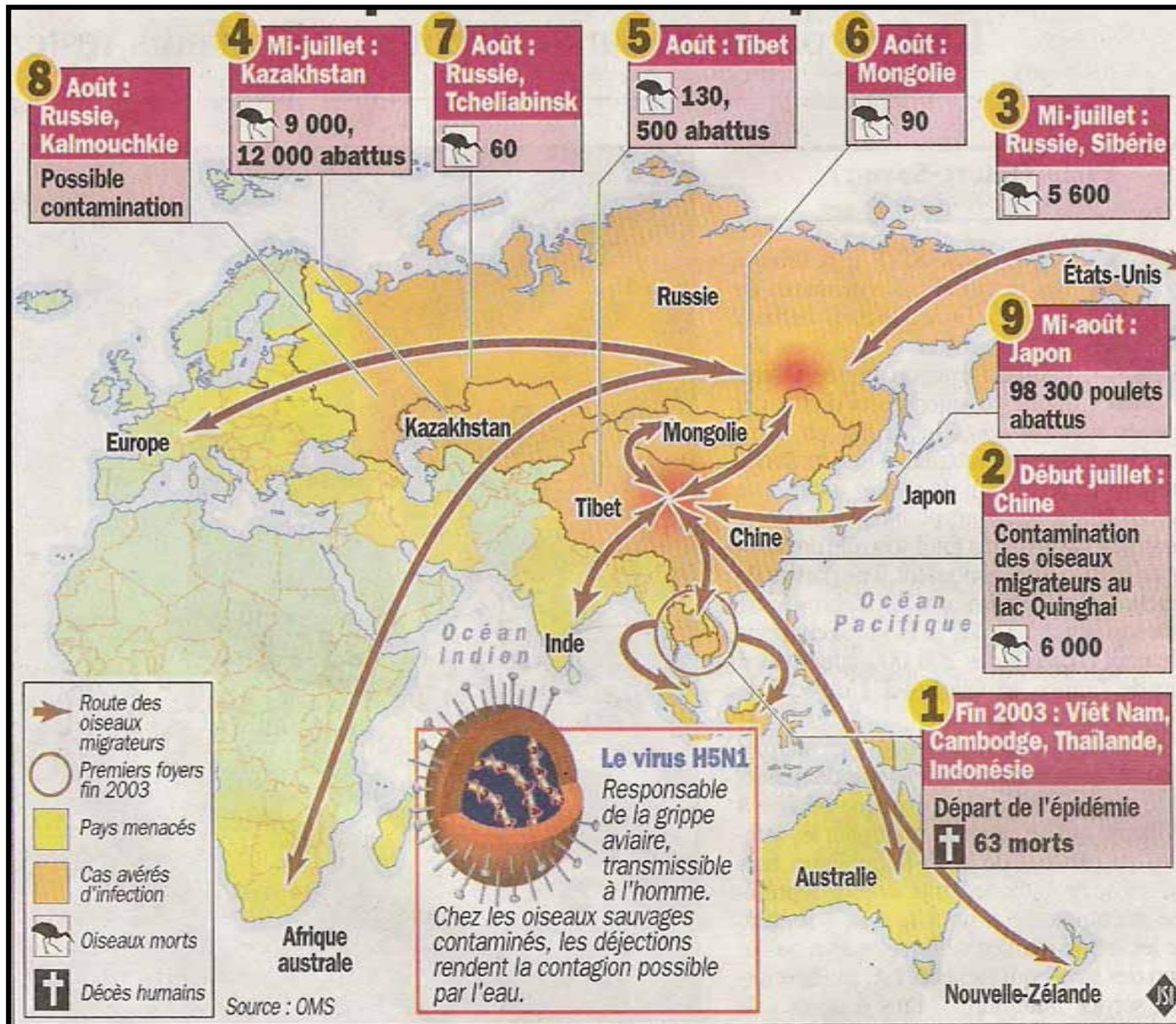


The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers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

Data Source: WHO / Map Production: Public Health Mapping and GIS Communicable Diseases (CDS) World Health Organization

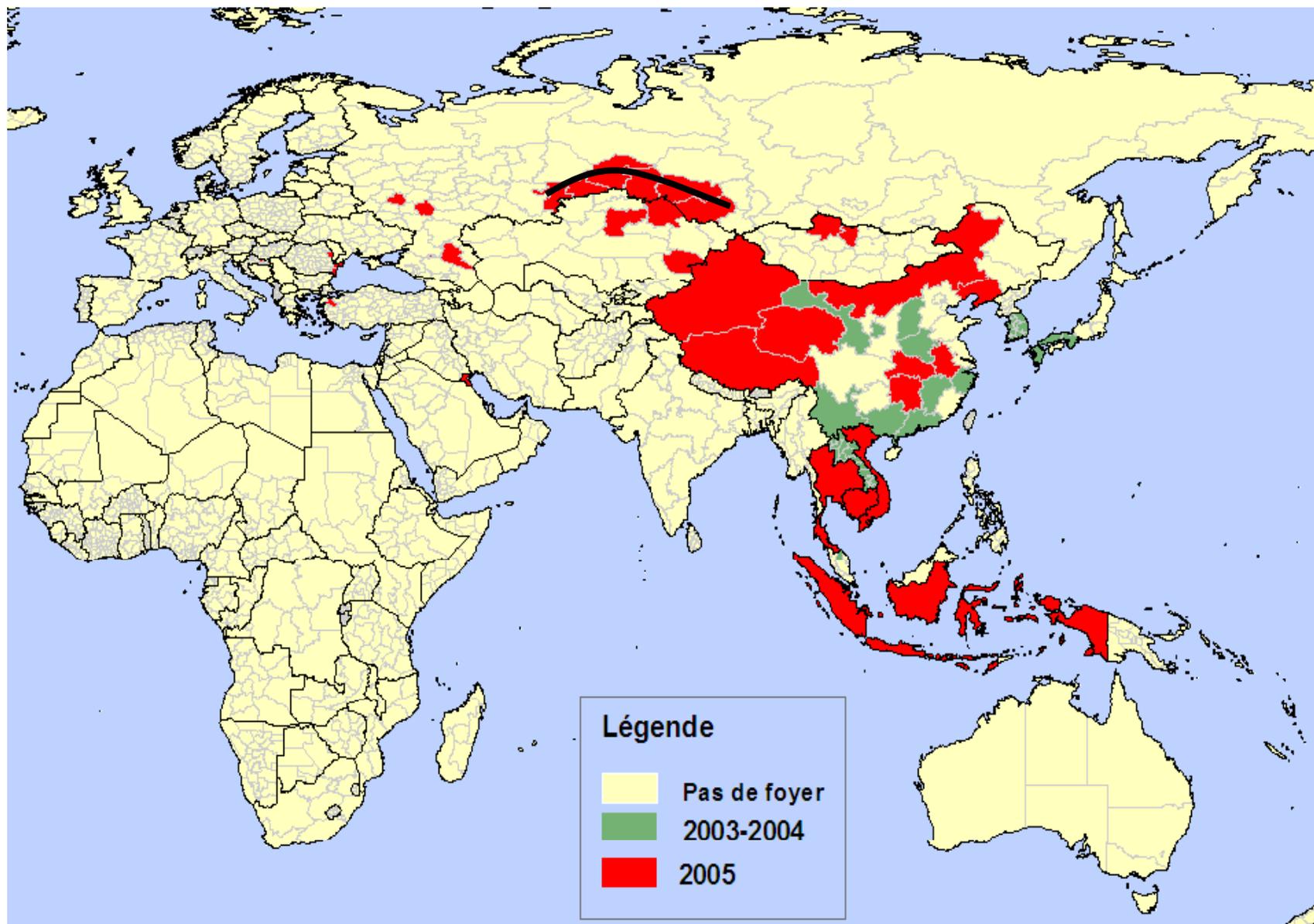
© WHO 2007. All rights reserved

Couloirs de migration des oiseaux migrateurs



Les oiseaux migrateurs seuls
fautifs?

Russie : rôle du trans-sibérien



Turquie : rôle du transport par la route



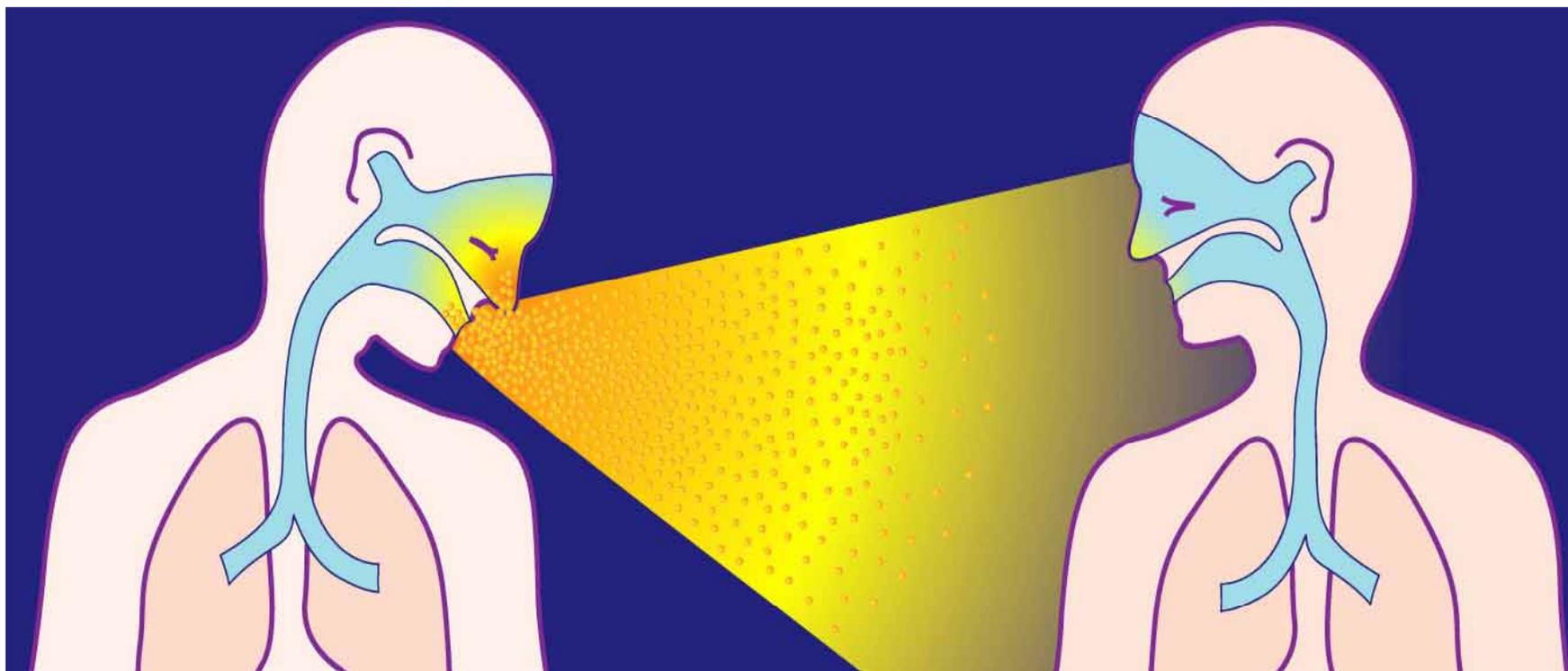
Quel est le danger ?

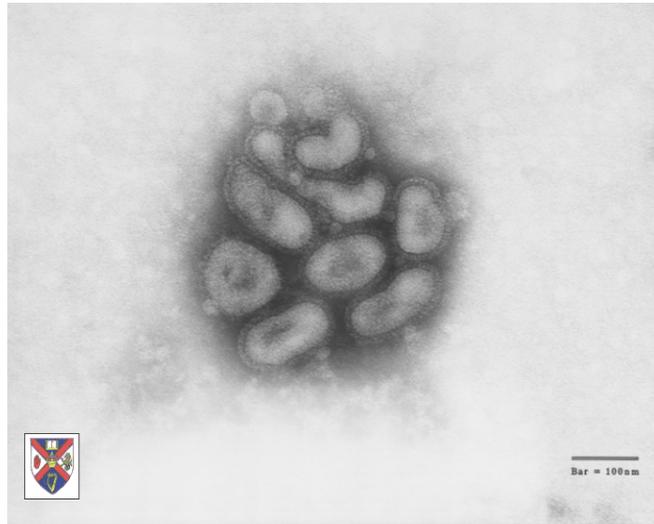
- En cas d'introduction directe à l'homme, le seul exemple connu est celui de la grippe espagnole A H1N1 qui a été responsable de 20 à 40 millions de décès en 2 hivers
- Le virus de la grippe aviaire A H5N1 est instable
 - Différents lignages de virus ont été détectés dans le réservoir aviaire
 - Ces souches sont capables d'évoluer rapidement
 - La co-circulation des virus humains peut favoriser le réassortiment génétique
- L'évolution de ce virus est imprévisible

Variabilité de l'hémagglutinine des souches A H5N1 aviaires détectées chez l'homme

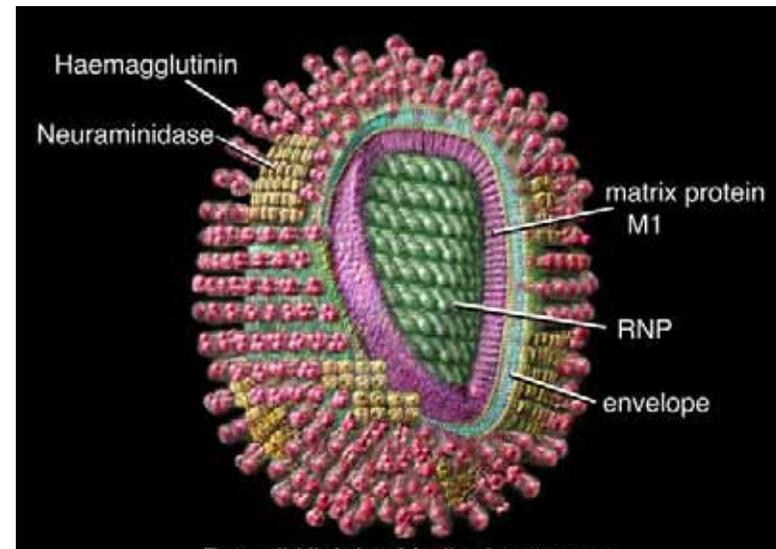
Antigenic analyses of H5N1: Haemagglutination Inhibition Test							
VIRUSES	ANTISERA						
	A/HK/156/97	A/HK/213/03	A/Vietnam 1194/04	A/Indonesia 5/05	Qu/Cirebon/BB Vet/05	Ty/Turkey 1/05	
	sheep	goat	sheep	ferret	ferret	ferret	
A/Hong Kong/156/97	640	80	40	<40	<40	20	
A/Hong Kong/213/03	320	320	320	80	80	20	
A/Vietnam/1194/04	160	80	320	<40	40	<5	
A/Vietnam/1203/04	640	40	160	<40	<40	<5	
A/Vietnam/3212/04	320	80	160	40	<40	NT	
A/Vietnam/JP30262/04	160	40	320	40	40	NT	
A/Indonesia/5/05	40	<40	40	320	320	5	
A/Indonesia/6/05	40	<40	40	320	320	20	
A/quail/Cirebon/BBVet/05	40	NT	40	320	640	10	
A/turkey/Turkey/1/05	80	<40	<40	80	80	320	
A/Turkey/15/2006	40	NT	40	160	160	320	
A/Turkey/1242/2006	80	80	160	160	80	320	
A/Iraq/1/2006	160	160	320	320	80	320	
A/Azerbaijan/115/2006	80	80	160	80	40	320	
A/avian/Azerbaijan/3/2006	80	80	160	80	80	320	
A/chicken/Egypt/2/2006	40	40	320	40	40	320	
A/Egypt/902782/2006	80	80	160	80	80	320	

Quel est le danger ?





Grippe aviaire

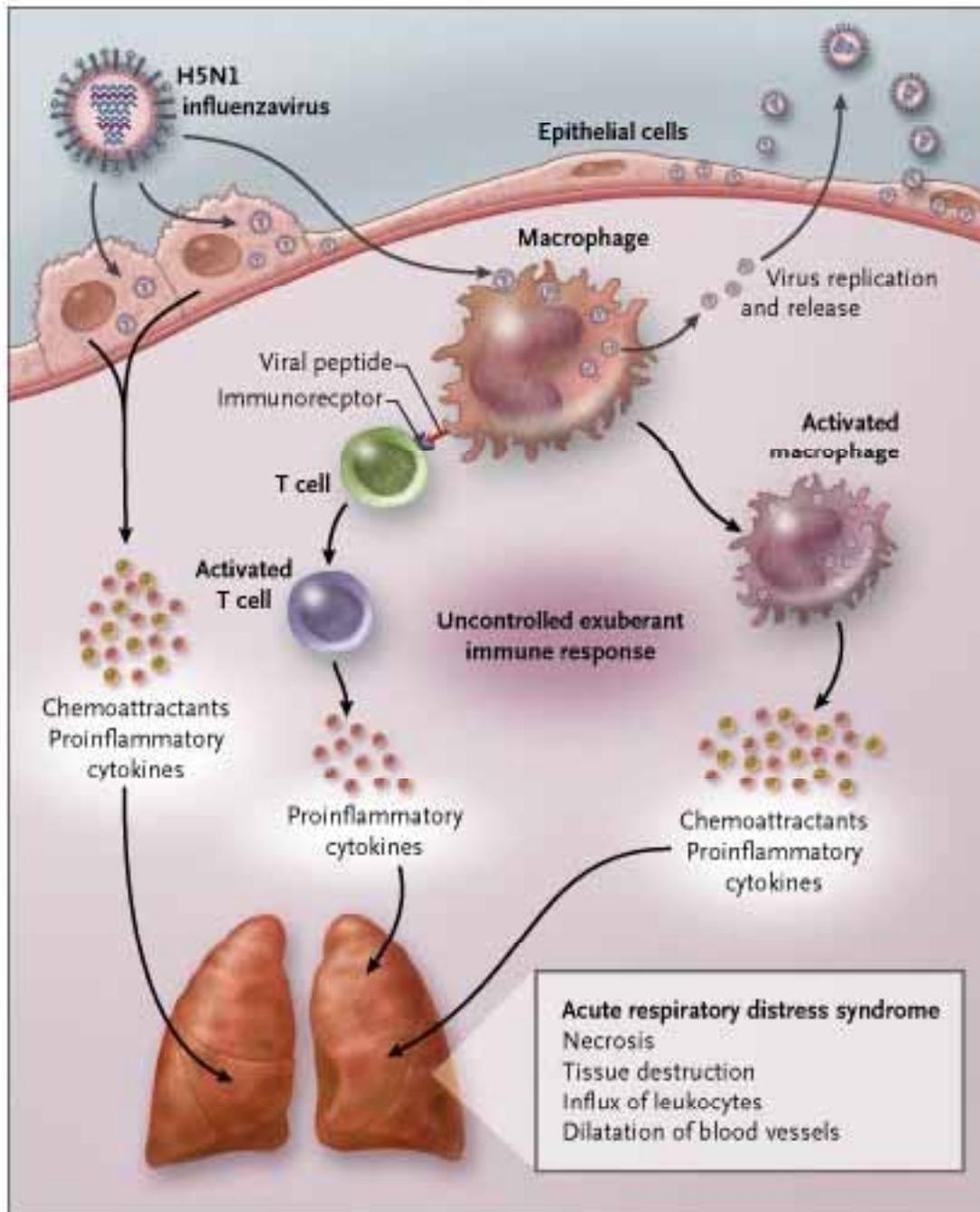


Réplication du virus

- prolongée chez l'homme :
 - médiane de 6,5 jours
 - jusqu'à 16 jours ?
- constatée au niveau
 - pharyngé
 - des voies aériennes inférieures
 - digestif (présence du virus dans les selles)
- excrétion virale débute 24 h avant les signes cliniques, maximale à J3 et persiste jusqu'à J7 chez l'adulte

Réponse immune de l'hôte

- barrière d'espèces encore substantielle
petit nombre de cas humains rapportés à l'importance de l'épizootie
- réponse inflammatoire qui pourrait être responsable des manifestations les plus graves (SDRA, sepsis, défaillance multiviscérale)
- réponse immune spécifique détectable à 10-14 jours
- rôle des stéroïdes sur ces phénomènes ?



Grippe aviaire :
 physiopathologie
 des lésions
 pulmonaires

Lésions engendrées chez l'hôte : données autopsiques

- infection des pneumocytes II par le virus
- dommage alvéolaire diffus (comme dans la grippe grave) :
 - exsudat fibrineux
 - alvéolite hémorragique
 - membranes hyalines
 - infiltration interstitielle lymphocytaire
 - prolifération fibroblastique
- hémophagocytose
- déplétion lymphoïde dans la rate et les organes lymphoïdes

Transmission

- certaine de l'oiseau à l'homme
- possible de l'environnement à l'homme
- non prouvée, et en tout cas limitée d'homme à homme
contamination inter-humaine évoquée lors de contacts étroits et
répétés au sein de groupes familiaux
(faible risque de transmission nosocomiale actuellement)

Modes de transmission

- par inhalation de gouttelettes infectées
- par contact direct (présence du virus sur les mains des malades
et les surfaces inertes)
- contagiosité débute 24 heures avant les symptômes

Populations à risque

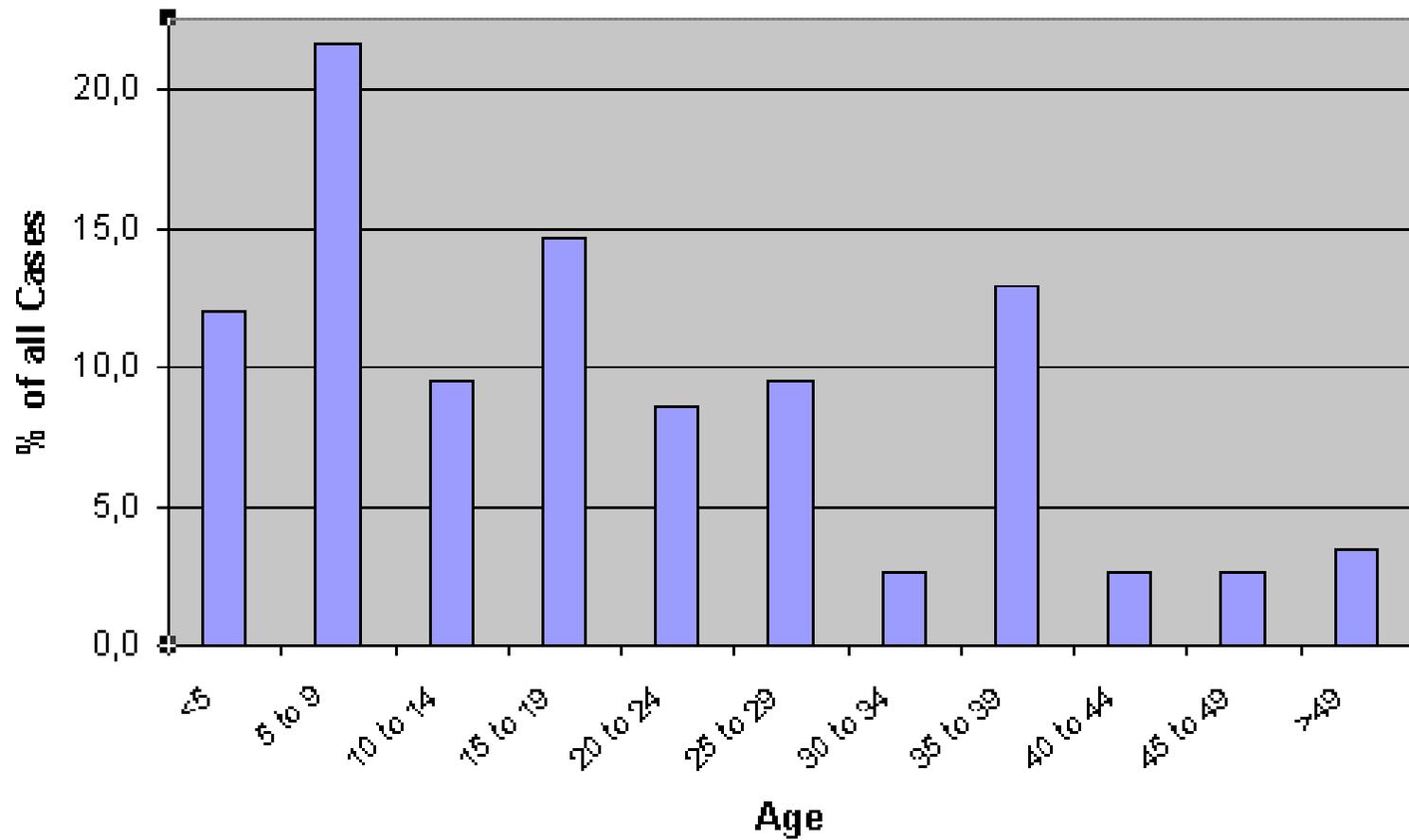
- âge médian des cas rapportés : 9 à 22ans
- âges extrêmes des cas rapportés : 1 à 60 ans
- enfants et adultes sains peuvent être atteints +++

Incubation

- médiane : 2 à 5 jours
- limites supérieures : 8 à 17 jours

Age Distribution of Human H5N1 Cases

(10.2.2006, n=116)



Symptômes initiaux

- fièvre quasi-constante, souvent élevée (94-100% des cas)
- ± céphalées, ± myalgies (30-50% des cas)
- signes d'atteinte des voies aériennes inférieures très fréquents notamment la toux (67-100% des cas)
- signes d'atteinte des voies aériennes supérieures non constants (50-60% des cas)
- absence habituelle de conjonctivite (Turquie : 1/8)
- signes digestifs (douleurs abdominales, vomissements, diarrhée aqueuse) assez fréquents (30-50% des cas), pouvant être prédominants et précéder les signes respiratoires

Tableau constitué

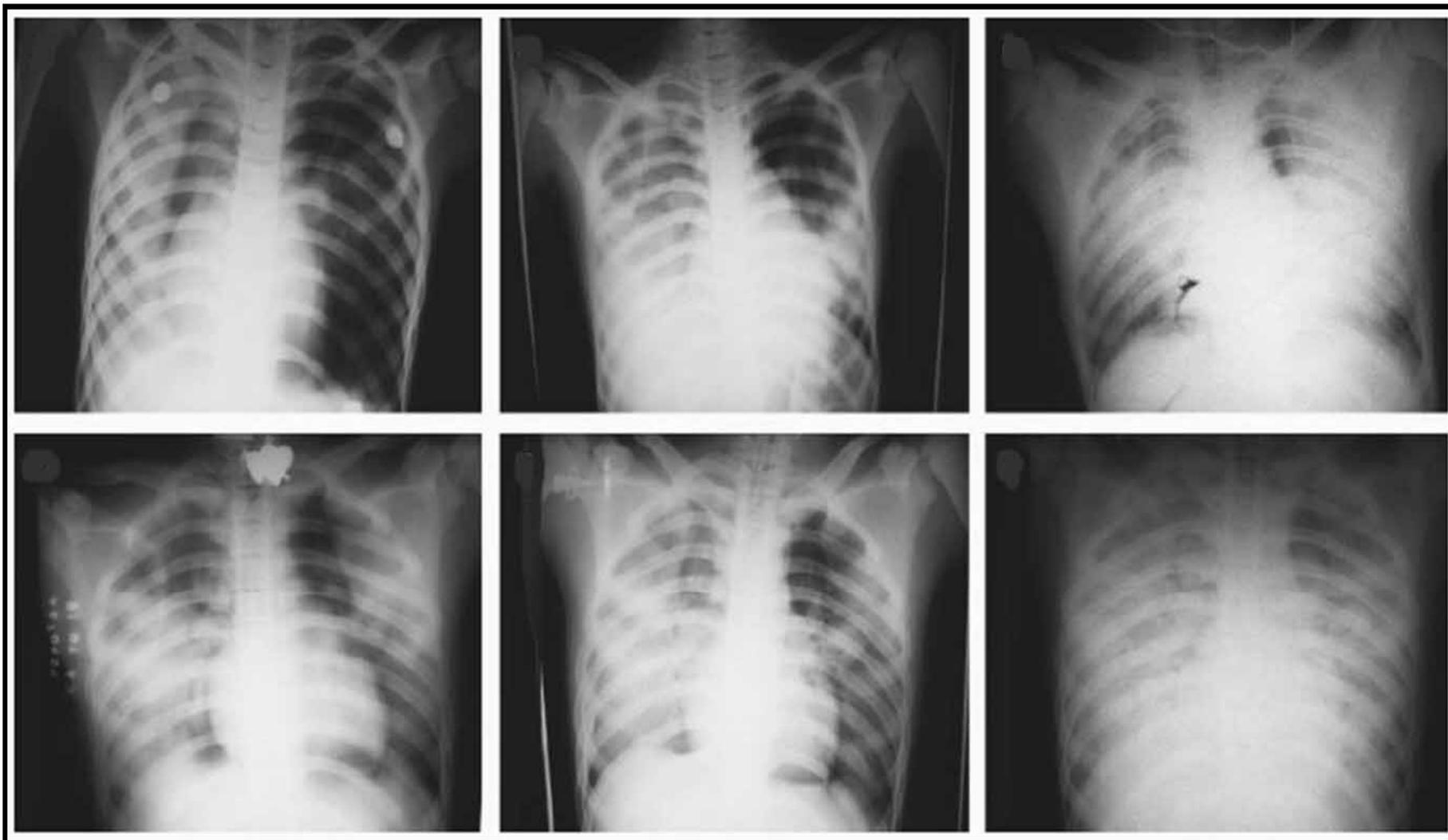
- hospitalisation dans des délais médians de 3 à 8 jours
- développement quasi-constant d'un tableau clinique et radiologique de pneumonie dans les cas rapportés +++ :
 - dyspnée / tachypnée
 - expectoration parfois hémoptoïque
 - râles crépitants diffus ou localisés

Aspects radiologiques

- apparition d'opacités observées dans un délai médian de 7 jours (3-17 jours)
- opacité(s) alvéolaire(s) et/ou interstitielle(s)
- opacité(s) localisée(s) ou diffuse(s)
- opacité(s) unique ou multiple(s)
- absence habituelle d'atteinte pleurale
- condensation avec bronchogramme aérien possible +++

Biologie

- leucopénie et surtout lymphopénie (> 50% des cas)
- thrombopénie modérée (> 50% des cas)
- élévation modérée des transaminases (> 50% des cas)



Tran Tinh Hien *et al.* N Engl J Med Vol. 350 ;12 1179:88

Avian Influenza A (H5N1) Infection
in Eastern Turkey in 2006

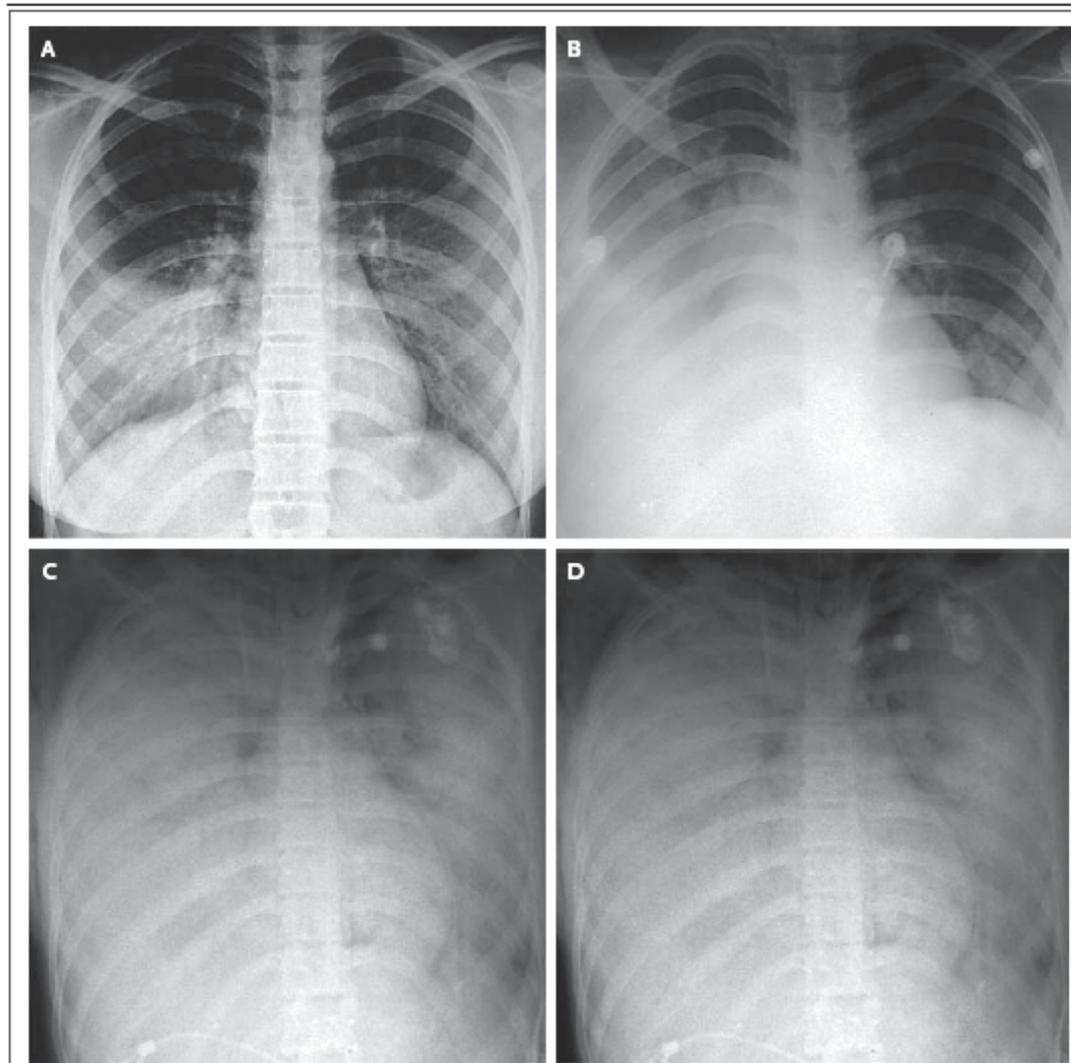


Figure 3. Serial Chest Films for Patient 5B.

The films show interstitial infiltration and rapid progression on day 1 (Panel A), day 2 (Panel B), day 3 (Panel C), and day 4 (day of death) (Panel D).

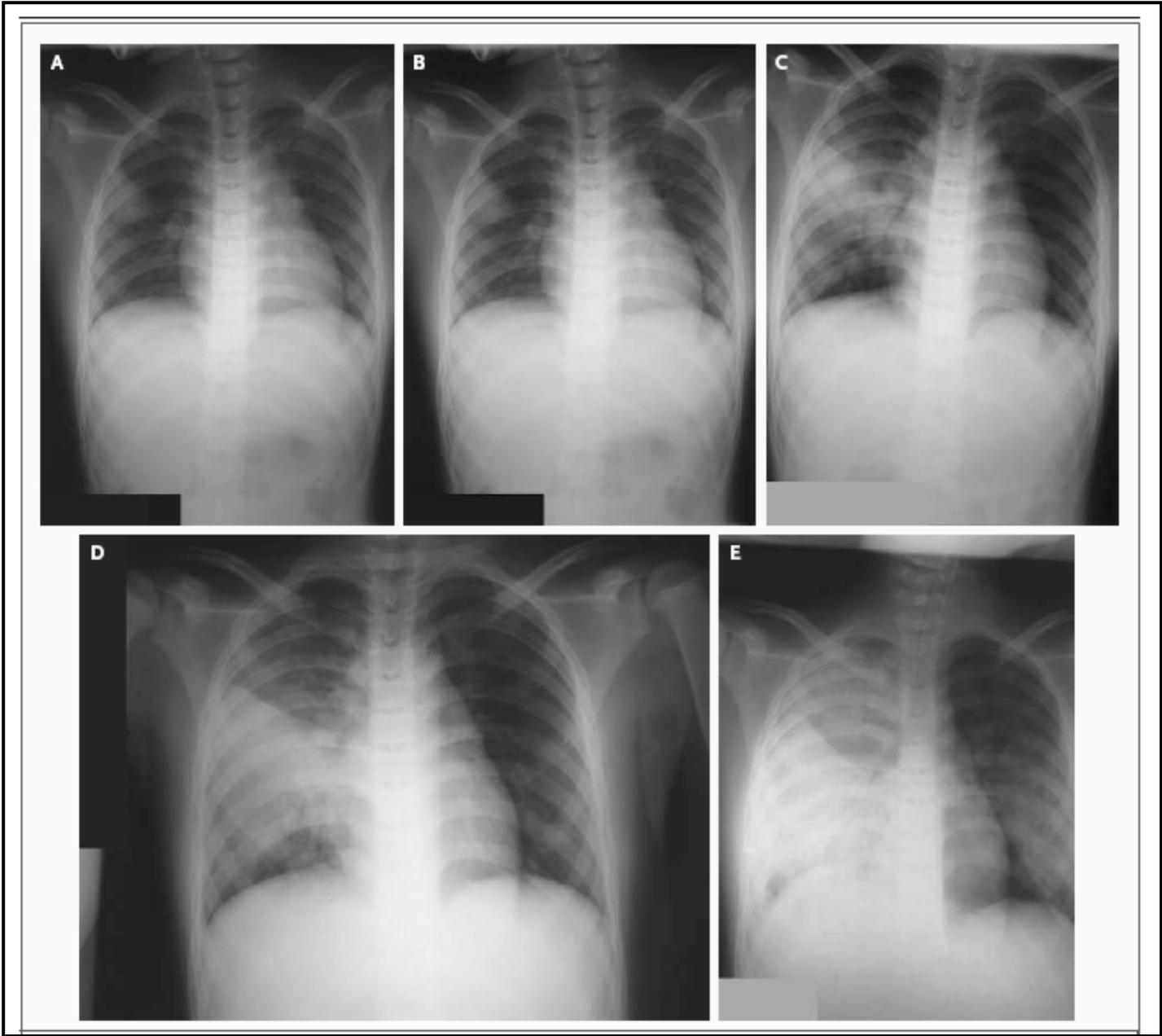


Table 2. Results of Laboratory Tests at Admission and Peak Abnormal Values during Hospitalization.*

Variable	Normal Range	Patient 1A	Patient 2A	Patient 3A	Patient 4	Patient 5B	Patient 6B	Patient 7	Patient 8
Hemoglobin (g/dl)	12–15								
Value at admission		15.4	15.0	13.3	11.9	13.0	12.4	13.5	12.0
Peak value		14.0	9.8	9.2	9.9	10.6	10.0	9.7	ND
White-cell count ($\times 10^{-3}/\text{mm}^3$)	4.0–13.5								
Value at admission		1.2	1.9	1.7	7.1	4.4	4.3	3.3	8.2
Peak value		1.0	1.2	1.1	3.2	1.3	2.2	2.1	ND
Lymphocytes ($\times 10^{-3}/\text{mm}^3$)	1.5–6.5								
Value at admission		0.6	1.1	0.6	2.1	1.0	1.6	1.4	2.6
Peak value		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Platelet count ($\times 10^{-3}/\text{mm}^3$)	150–400								
Value at admission		71	90	47	264	87	125	126	234
Peak value		61	65	44	55	76	110	75	ND
Alanine aminotransferase (U/liter)	15–40								
Value at admission		8	44	104	18	22	23	22	12
Peak value		ND	186	159	53	45	42	25	ND
Aspartate aminotransferase (U/liter)	15–40								
Value at admission		30	338	399	43	50	72	107	25
Peak value		ND	1238	776	141	169	179	129	ND
γ -Glutamyltransferase (U/liter)	11–49								
Value at admission		ND	15	8	10	ND	12	5	ND
Peak value		ND	51	18	13	ND	13	7	ND

Complications

- insuffisance respiratoire aigue avec SDRA en 4 à 13 jours (moyenne : 6 jours), liée à une atteinte virale directe extensive, sans surinfection bactérienne
- survenue possible de :
 - défaillance multi-viscérale
 - hémorragie intra-alvéolaire
 - pneumothorax
 - sepsis (sans documentation bactériologique)
 - pancytopénie
 - syndrome de Reye
 - pneumonie nosocomiale

Mortalité

- très élevée ($\approx 50\%$ des cas), probablement sur-évaluée, car calculée sur les seuls cas hospitalisés et diagnostiqués
- survenant dans des délais médians de 9 à 10 jours (6-30 j.)
- causée par insuffisance respiratoire aigue
- plus élevée chez l'enfant ?

Quand évoquer la grippe aviaire

- suspicion aisée chez les patients :

- présentant une atteinte respiratoire sévère
- exposés à des volatiles
- dans un pays où sévit l'épizootie

- suspicion moins évidente chez les patients :

- vus à un stade précoce (symptômes non spécifiques)
- chez lesquels la diarrhée et/ou les troubles de conscience sont les symptômes dominants
- dans un pays où la grippe aviaire est rare ou inconnue

- recommandations de la DGS

Mais ... attention !!!

Des diagnostics différentiels peuvent se poser:

- en phase pré-pandémique, devant un cas importé
ne pas passer à côté d'un paludisme
- en phase pandémique, tous les malades n'auront pas
la grippe :
ne pas méconnaître une méningite, une pyélonéphrite
une appendicite, une urgence cardiologique, etc...

Antiviraux

– Inhibiteurs de la protéine M2

- Amantadine (Mantadix®)
- Rimantadine (Roflual®)
- Actifs uniquement sur le virus de type A
- Effets secondaires importants (neurologiques ++)
- Acquisition de résistances

– Inhibiteurs de la neuraminidase ++

- Zanamivir (Relenza®)
- Oseltamivir (Tamiflu®)
- Actifs sur les virus de type A et B

Les inhibiteurs de la neuraminidase (INA)

Oseltamivir

- forme orale
- gélules et suspension
- diffusion systémique
- traitement curatif adulte
- traitement curatif enfant > 1 an
- traitement prophylactique
sujet de plus de 1 an
- tolérance : troubles digestifs
modérés et transitoires

Zanamivir

- poudre pour inhalation
- diskalher
- déposition principalement
au niveau de l'oropharynx
- traitement curatif sujet ≥ 12 ans
- AMM demandée > 5 ans
- AMM demandée > 5 ans
- tolérance :
rares bronchospasmes

A/H5N1 : sensibilité aux antiviraux

- sensibilité à l'oseltamivir et au zanamivir
- résistance à l'amantadine et à la rimantadine
- évolution entre 1997 et 2005 :
 - dans les modèles animaux, nécessité de doses plus élevées, sur une durée plus longue, d'oseltamivir, pour une même efficacité antivirale et sur la survie
 - émergence de variants résistants *in vitro* à l'oseltamivir chez des patients traités, mais sensibilité conservée au zanamivir
 - résistance à l'oseltamivir constatée *in vivo*, avec échec thérapeutique, mais sensibilité conservée au zanamivir

Reduced Sensitivity of Influenza A (H5N1) to Oseltamivir

Jennifer L. McKimm-Breschkin,*
Paul W. Selleck,† Tri Bhakti Usman,‡
and Michael A. Johnson†

Table 1. Mean IC₅₀s of NA sensitivities in MUNANA*-based enzyme inhibition assay for influenza (H5N1) isolates from each region compared with a human influenza (H1N1) control and known resistant H274Y isolate†

Isolate	Zanamivir, ‡§ mean IC ₅₀ , nmol/L	Oseltamivir, ‡§ mean IC ₅₀ , nmol/L	4-Amino-Neu5Ac2en, ‡§ mean IC ₅₀ , μmol/L
Subtype H1N1			
A/Mississippi/3/2001 [2]¶ wt	1.18 (0.24)	2.16 (0.31)	1.12†
A/Mississippi/3/2001 H274Y [4]¶	1.41(0.26)	475.1 (344)	1.31†
Clade 1 subtype H5N1 2004			
Malaysia 2004 [2]	1.21 (0.13)	0.47 (0.07)	2.82 (0.77)
Vietnam 2004 [8]	1.40 (0.44)	0.55 (0.26)	2.47 (0.42)
Cambodia 2004 [6]	1.96 (0.56)	0.41 (0.24)	2.59 (0.15)
Clade 1 subtype H5N1 2005			
Cambodia 2005 [4]	1.53 (0.4) × 30	2.88 (0.58)	2.56 (0.53)
Clade 2 subtype H5N1			
Indonesia 2005 [6]	1.42 (0.63)	11.45 (4.32)	2.00 (0.77)

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

BRIEF REPORT

Oseltamivir Resistance during Treatment of Influenza A (H5N1) Infection

Menno D. de Jong, M.D., Ph.D., Tran Tan Thanh, M.Sc.,
Truong Huu Khanh, M.D., Vo Minh Hien, M.D., Gavin J.D. Smith, Ph.D.,
Nguyen Vinh Chau, M.D., Bach Van Cam, M.D., Phan Tu Qui, M.D.,
Do Quang Ha, M.D., Ph.D., Yi Guan, M.D., Ph.D., J.S. Malik Peiris, D.Phil., M.D.,
Tran Tinh Hien, M.D., Ph.D., and Jeremy Farrar, D.Phil., F.R.C.P.

N Engl J Med 2005;353:2667-72.

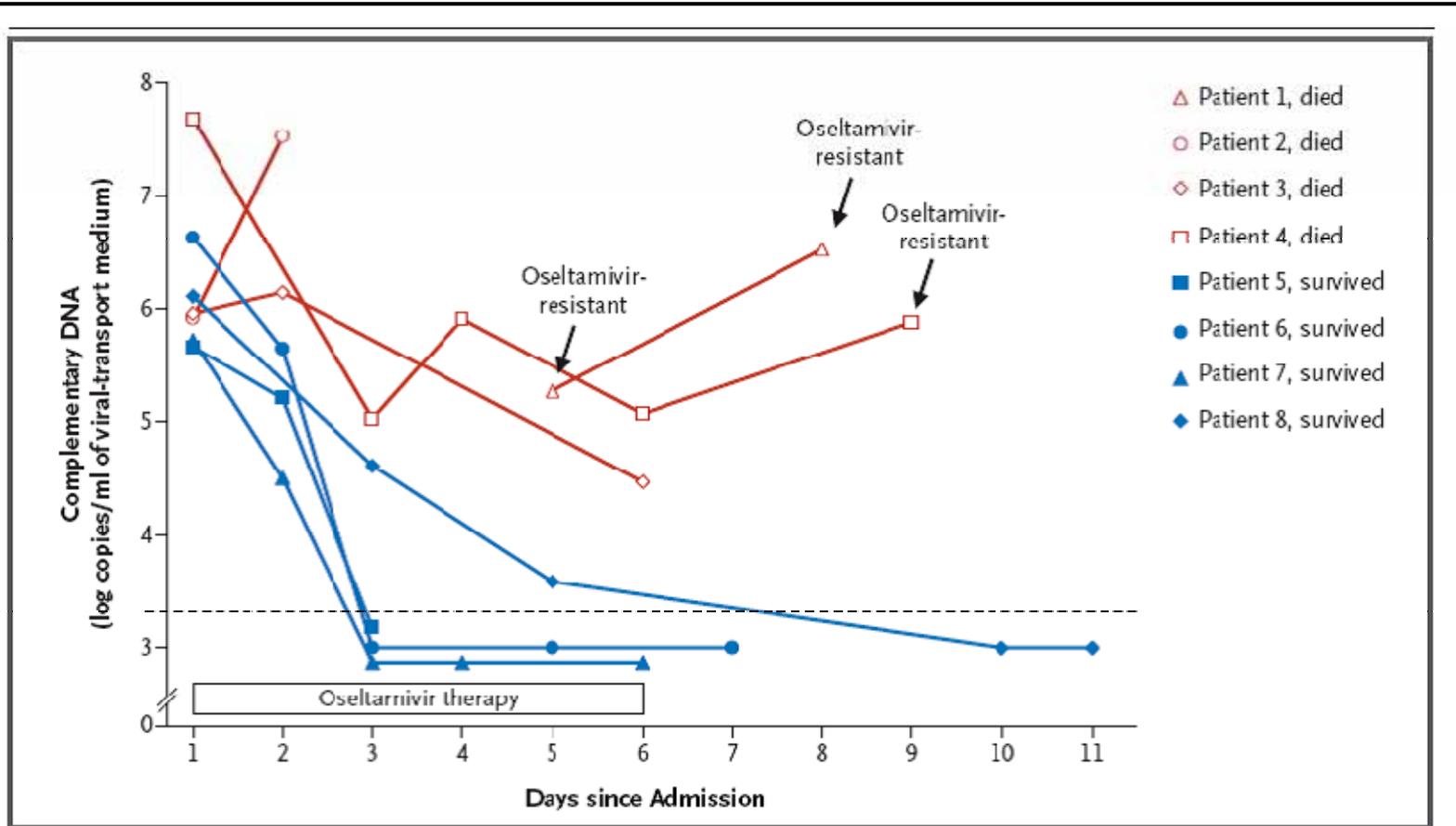


Figure 3. Influenza A (H5N1) Viral RNA Load in Throat Swabs from Eight Patients.

Blue lines represent patients who survived influenza A (H5N1) virus infection, and red lines represent patients who died. The dashed horizontal line denotes the limit of detection of the RT-PCR assay. The arrows indicate the specimens from which oseltamivir-resistant influenza A (H5N1) variants were isolated. No virus was isolated from any other specimen besides samples obtained at admission.

Efficacité de l'oseltamivir souche H5N1 aviaire

- *In vitro* :
 - Leneva JA, Antiviral Res 2000;48:101-15
 - Govorkova EA, Antimicrob Agents Chemother 2001;45:2723-32.
- Expérimental :
 - modèle furet (Govorkova EA, 2006)
 - 100% de survie (dose et durée de traitement recommandées)
- Clinique : absence de données fiables pour l'évaluation
 - WHO (NEJM 2005) :
 - Disparition du virus en 3 j de traitement
 - Effectif limité (25), traitement tardif, gravité : évaluation difficile
 - De Jong :
 - 4/8 pts traités survivants
 - 2/4 échecs porteur résistance H274Y
 - Expérience Turquie :
 - 4/13 échecs pts traités précocément
- **Challenge : optimisation de l'utilisation de l'oseltamivir**
- **« Frapper vite.... et fort (?) »**

Oseltamivir-Indications

traitement curatif

- dans les formes non graves, vues précocement, la posologie préconisée est de 75 mg, 2 fois par jour, pendant 5 jours chez l'adulte
- dans les formes sévères, il semble que la dose devrait être augmentée à 150 mg, 2 fois par jour, pendant 7 à 10 jours

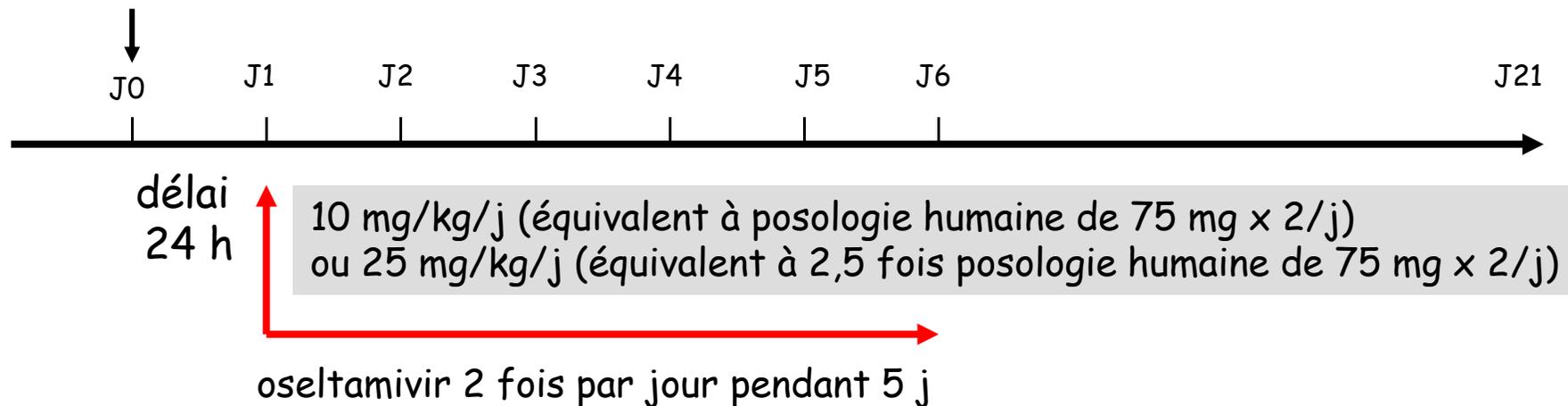
Oseltamivir et infection à H5N1 *in vivo*

Intérêt de doses élevées lors de traitements différés



Infection avec 100 EID₅₀
A/VN/1203/04

dose de virus	traitement	mortalité	délai
100 EID ₅₀	10 mg/kg/j	3/3	7,3 ± 0,3 j
100 EID ₅₀	25 mg/kg/j	0/3	> 21 j
100 EID ₅₀	contrôle	3/3	6,7 ± 0,4 j



Vaccins

Les premières doses de vaccins pandémiques ne seront disponibles que 4 à 6 mois après le début de la pandémie

Phase 4 :
alerte pandémique

1^{ères} doses
disponibles

disponibilité de la
souche H5N1

démarrage de la
production de vaccins



enregistrement rapide
auprès des autorités



stratégie de vaccination

sélection de la population
prioritaire

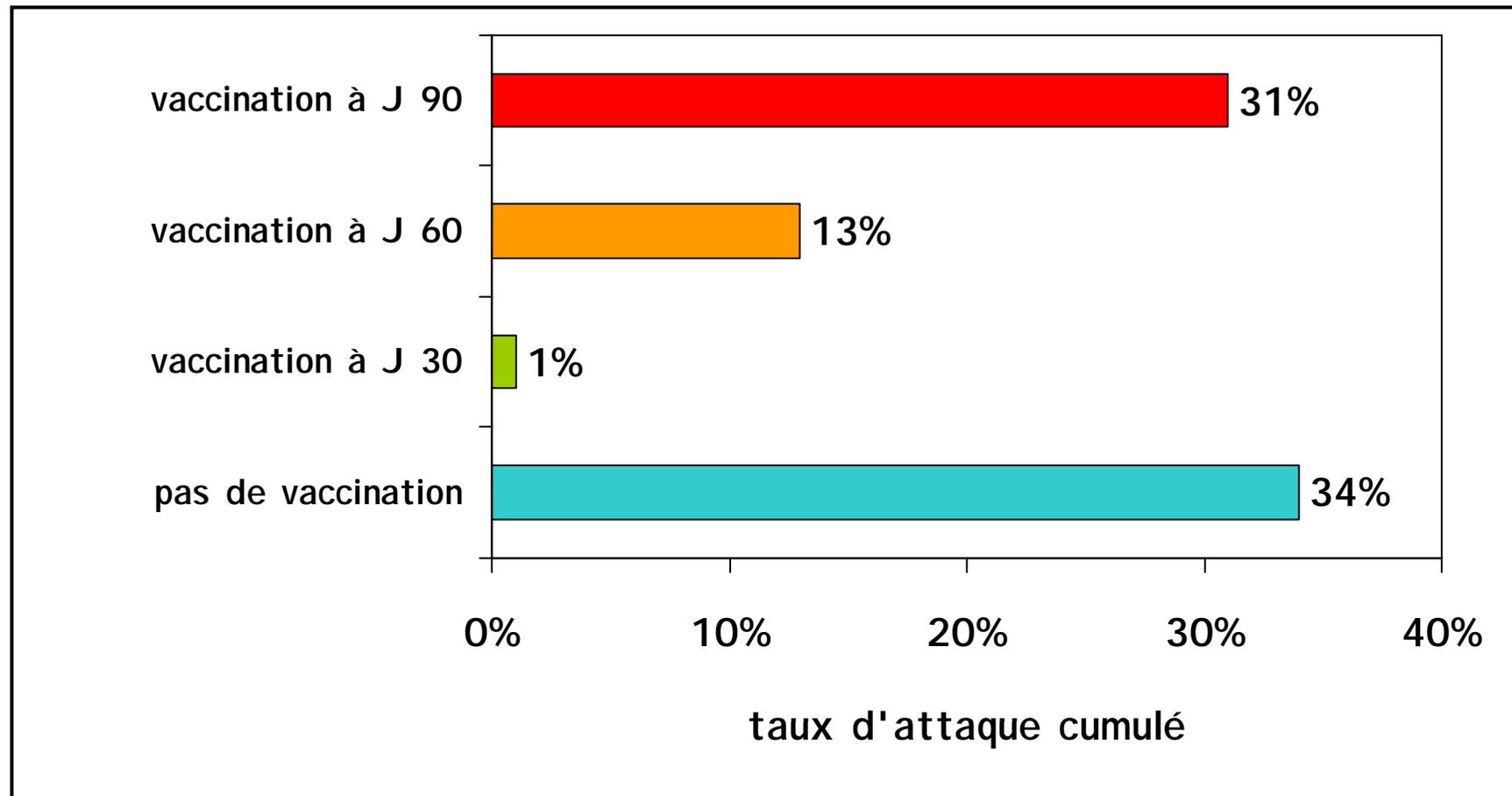


ensemble de la
population



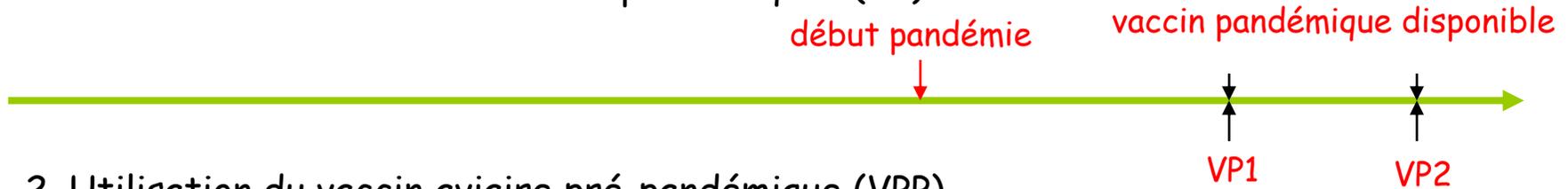
Temps nécessaire

Effacité de la vaccination en fonction du délai entre la disponibilité du vaccin et le début de la pandémie



Stratégies vaccinales en cas de pandémie grippale

1. Utilisation exclusive de vaccins pandémiques (VP)



2. Utilisation du vaccin aviaire pré-pandémique (VPP) comme 1^{ère} dose dans une population sélectionnée



3. Induction immunité par vaccin pré-pandémique en période inter-pandémique et rappel par vaccin pandémique quand disponible



4. Vaccin pré-pandémique ± exclusif



Vaccins pré-pandémiques actuellement disponibles

- vaccin GSK
vaccin fragmenté, inactivé, adjuvé, monovalent
- vaccin Sanofi-Pasteur
vaccin fragmenté, inactivé, adjuvé
- vaccin Baxter
dérivé culture cellulaire Vero, virus entier, inactivé, sans adjuvant
- vaccin Novartis
produit sur culture cellulaire, inactivé, adjuvé

GRIPPE AVIAIRE

La panique s'étend

