



X<sup>èmes</sup> Journées Nationales d'Infectiologie  
10-12 juin 2009, Lyon

# Nouvelle Grippe A(H1N1)v Notes Cliniques

**Christian Chidiac**

Maladies Infectieuses et Tropicales , CHU de Lyon  
INSERM U851, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France  
UFR Lyon Sud - Charles Mérieux

[christian.chidiac@chu-lyon.fr](mailto:christian.chidiac@chu-lyon.fr)





# Aspects Cliniques





# Nouvelle Grippe A(H1N1)v Confirmée, USA. Caractéristiques et Symptômes (642 pts)

Caractéristiques		%
Sexe M	302/592	51
Age		
Médian	20 a	
Extrêmes	3 m – 81 a	
Groupes d'âge		
0 à 23 m	14/532	3
2 à 4 a	27/532	5
5 à 9 a	65/532	12
10 à 18 a	212/532	40
19 à 50 a	187/532	35
≥ 51 a	27/532	5
Étudiant / épidémie scolaire	104/642	16
Voyage récent à Mexico	68/381	18



# Nouvelle Grippe A(H1N1)v Confirmée, USA. Caractéristiques et Symptômes (642 pts)

## Symptômes cliniques

		%
Fièvre	371/394	94
Toux	365/397	92
Mal de gorge	242/367	66
Diarrhée	82/323	25
Vomissements	74/295	25

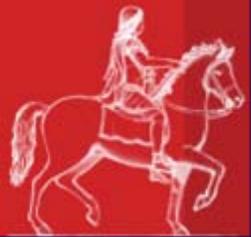
## Hospitalisation

Total	36/399	9
Infiltrats radiologiques	11/22	50
Admission USI	8/22	50
Ventilation mécanique requise	4/22	18
Traitement par oseltamivir	14/19	74
Guérison	18/22	82
Vaccination contre la grippe 2008-09	3/19	16
Décès	2/36	6



# Nouvelle Grippe A(H1N1)v Confirmée : Aspects Cliniques (i)

	Mexique Cas fatals	USA	Canada	Californie, Cas hospitalisés	UK
n	45	642	173	30	53
Age (médiane)	31	60% < 18	22-24	27,5	58% : 0-29
Comorbidités	46%	41%	7%	64%	0%
Hospitalisation	100%	36%	3%	100%	2%
Fièvre	93%	94%	87%	97%	94%
Frissons	ND	ND	28%	37%	80%
Céphalées	ND	ND	38%	17%	81%
Myalgies	ND	ND	35%	33%	ND
Arthralgies	ND	ND	13%	ND	56%
Fatigue	56%	ND	35%	7%	80%



# Nouvelle Grippe A(H1N1)v Confirmée : Aspects Cliniques (ii)

	Mexique Cas fatals	USA	Canada	Californie, Cas hospitalisés	UK
<b>n</b>	45	642	173	30	53
<b>Signes respiratoires</b>					
Rhinorrhée			27%	30%	
Angine	ND	66%	48%	33%	82%
Toux	87%	92%	87%	77%	ND
Dyspnée	80%		14%	43%	
Expectoration	60%	ND	16%	ND	ND
<b>Signes digestifs</b>					
Diarrhées	5%	25	23%	10%	28%
Vomissements	ND	25%	15%	46%	ND
<b>Evolution</b>					
Oseltamivir	42%	74%	6%	50%	98%
Mortalité	100%	0,3%	0%	0%	0%



# Nouvelle Grippe A(H1N1)v. Cas Confirmés au 11 mai 2009, Espagne

Symptômes	n	%
Fièvre $\bar{x}$ 37,5 $\pm$ C	87/91	96
Toux	83/87	95
Céphalées	27/44	61
Rhinorrhée	24/41	59
Mal de gorge	29/48	60
Myalgies	29/49	59
Dyspnée	18/70	26
Asthénie	23/38	61
Diarrhée	17/41	41
Vomissements	4/32	13

Age : 24  $\pm$  6,3 (médiane 22) – sexe masculin : 50%

Syndromes grippaux modérés. Guérison dans tous les cas, pas de décès.



# Nouvelle Grippe A(H1N1)v. Cas Confirmés au 20 mai 2009, France

Signes et Symptômes	n/n	%
Toux	16/16	100
Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$	10/16	62
Asthénie	9/15	60
Maux de gorge/Pharyngite	8/14	57
Courbatures	8/14	53
Céphalées	8/15	20
Rhinorrhée	3/15	14
Diarrhée	2/14	13
Conjonctivite	2/16	13
Douleurs articulaires	2/15	7
Vomissements	1/14	6
Dyspnée	1/16	6

Aucune complication. Aucun décès



# Cohorte Flu-Co. Infections par le virus A(H1N1)v au 8 juin 2009 en France

## Hospitalisations du 24 avril au 8 juin

### Caractéristiques des cas (n = 41)

- sex ratio M/F = 1.5
- âge (médiane [IQR]) :  
32 [24 ; 47] ans
- origine des cas :  
Mexique : 12  
USA : 25  
Rép. Dominicaine : 2  
cas secondaires : 2

### Prise en charge (n = 41)

- 39 hospitalisations
- oseltamivir pour tous
- zanamivir pour une patiente  
(PCR positive sous oseltamivir)
- tous guéris sans complication

### Symptomatologie (n = 41)

- toux : 40 (98%)
- fièvre > 38<sup>°C</sup> : 28 (68%)
- myalgies : 19 (46%)
- asthénie : 14 (34%)
- signes pharyngés : 20 (49%)
- céphalées : 11 (27%)
- arthralgies : 3 (7%)
- diarrhée : 3 (7%)
- dyspnée : 1 (2%)
- conjonctivite : 2 (5%)
- rhinorrhée : 12 (29%)
  
- asymptomatique : 1 (2%)



# Nouvelle Grippe A(H1N1)v et Grossesse

- USA, 10 mai 2009
  - 20 cas, dont 15 confirmés, 5 probables
  - Age : 26 a (15-39) (n = 13)
  - 3 hospitalisations, un décès
- Grossesse = facteur de risque
  - Excès de :
    - Mortalité : pandémie 1918-19 et 1957-58
    - Avortement spontané, prématurité
    - Surtout si pneumonie
  - Risque : évolution rapidement défavorable, pneumonie bactérienne, détresse foetale
- Diagnostic et prise en charge rapide
  - Utilisation des INA (modification des AMM)



# Potentiel Pandémique d'une souche Virale Influenza A(H1N1)v : Premières Découvertes

- Modélisation à partir de l'épidémie Mexicaine
  - Taille de l'épidémie : 23 000 [6 000 – 32 000]
  - Bonne estimation difficile :
    - Délais infection, infection, détection, confirmation, décès...
  - Mortalité : 0,4% [0,3% à 1,5%]
  - Taux de reproduction  $R_0$  : 1,9 j
    - Plus court que les anciennes pandémies : 3 j
- Analyse détaillée épidémie La Gloria, VeraCruz
  - Taux d'attaque : 61% enfants vs 29% > 15 ans
  - Formes symptomatiques 86% [69-100]

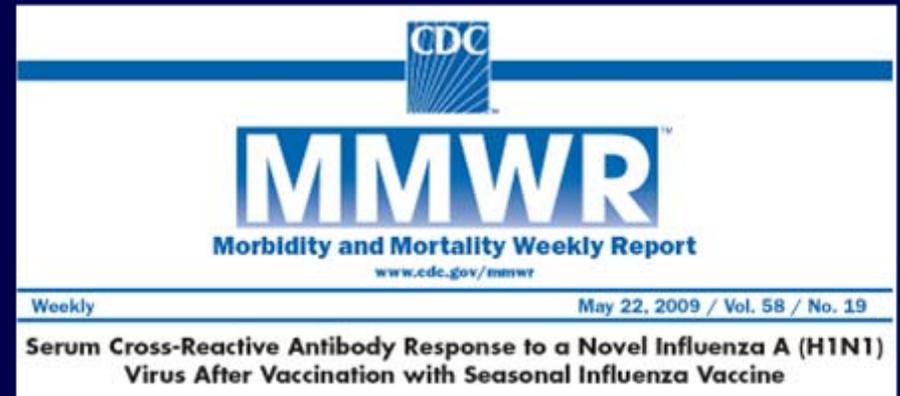


# Principales Epidémies de Grippe Mortalité, Létalité

Grippe	Année	Virus	Mortalité	Létalité
Grippe saisonnière France	Chaque année	Différent selon année	1000 à 7 000 décès (selon année) / 61 M habitants	0,1%
Grippe aviaire Hong-Kong	1997	H5N1	6 décès / 6,77 M habitants	33%
Grippe aviaire Hong-Kong	2003	H5N1	1 décès / 6,77 M habitants	50%
Grippe aviaire Pays Bas	2003	H7N7	1 décès / 16 M habitants	1,2%
Grippe H5N1 Asie	Depuis 2004	H5N1	256 décès / 3920 M habitants	62%
Nouvelle grippe A(H1N1)v	Depuis 2009	H1N1	0,4% [0,3% à 1,5%]	0,4% [0,3% à 1,5%]



# Quelle Protection Immune contre le Nouveau Virus A(H1N1)v ?



- Vaccin saisonnier (2005-09) : pas de protection
- Adultes : faibles taux Ac anti A(H1N1)v, protection ????
- Enfants : mêmes vaccinés, très largement naïfs
- Adultes > 60 ans : Ac +
  - Exposition antérieure à H1N1 ?
  - Vaccination antérieure ?



# En Résumé

- **Forme clinique**
  - Syndrome respiratoire fébrile de gravité modéré
  - Symptômes  $\rightarrow$  grippe saisonnière
  - Très différente de la grippe humaine H5N1
- **Durée moyenne d'incubation : 3,5 j [2 à 7]**
- **Mais**
  - Signes digestifs inhabituels grippe saisonnière
  - 60% pts  $\leq$  18 ans
- **Attention si grossesse**
- **Mortalité nouvelle grippe A(H1N1)v**
  - Mexique : 74/3734  $\rightarrow$  2% (WER 20 mai 2009)
  - OMS : 125/21940  $\rightarrow$  0,6%
  - Fraser C : 0,4% [0,3% - 1,5%]
  - (Pour mémoire 0,1% pour la grippe saisonnière)



# Traitement Spécifique





# Impact des INA sur la Morbi-Mortalité, Grippe Saisonnière

	oseltamivir	zanamivir
<b>Adulte</b>		
Réduction des complications respiratoires chez le sujet sain	<b>50 %</b> Treanor JJ <sup>1</sup>	<b>28 %</b> Monto AS <sup>7</sup>
Réduction des infections respiratoires chez le sujet à risque	<b>34 %</b> Kaiser L <sup>2</sup> <b>58 % (&gt; 60 ans)</b> Nordstrom BL <sup>3</sup>	<b>38 – 40 %</b> Lalezari J <sup>8</sup>
Réduction du risque d'hospitalisation	<b>59 %</b> Kaiser L <sup>2</sup>	ND
Réduction du risque de mortalité à 15 jours	<b>71 %</b> McGeer A <sup>4</sup>	ND
<b>Enfant</b>		
Réduction des OMA	<b>44 %</b> Whitley RJ <sup>5</sup>	ND
Réduction des pneumonies	<b>53 %</b> Iacuzo DA <sup>6</sup>	ND

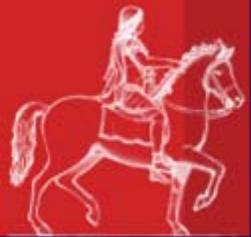


# Prophylaxie Post Exposition Grippe Saisonnière Confirmée

---

	<b>Efficacité</b>	<b>IC 95%</b>	<b>TT</b>	<b>Placebo</b>
Zanamivir Hayden FG, NEJM 2000	80%	53,91	6/195	33/215
Zanamivir Monto AS, JID 2002	80%	61,90	9/368	51/398
Oseltamivir Hayden FG, JID 2003	85%	59,94	4/228	28/248
Oseltamivir Welliver R, JAMA 200	92%	71,98	2/205	21/200

---



# Résistance aux Antiviraux



	Isolats testés n	Virus résistants n (%)		Isolats testés n	Virus résistants n (%)	
		Oseltamivir	Zanamivir			Adamantanes
Grippe saisonnière A(H1N1)	930	925 (99,5)	0 (0)	958	5 (0,5)	
Grippe A(H3N2)	172	0 (0)	0 (0)	166	168 (100)	
Grippe B	491	0 (0)	0 (0)	N/A	N/A	
Nouvelle grippe A(H1N1)v	156	0 (0)	0 (0)	125	125 (100)	

\*Amantadine et rimantadine ne sont pas actif sur les virus de type B



# Sensibilité de 37 Isolats A(H1N1)v aux INA

	Oseltamivir		Zanamivir	
	IC50 nM	R/S	IC50 nM	R/S
Moyenne	0,57	S	0,59	S
Médiane	0,54		0,59	
Contrôle (saisonnier)				
Sensibilité connue	0,63	S	0,60	S
Résistance connue	265,27	R	1,27	S

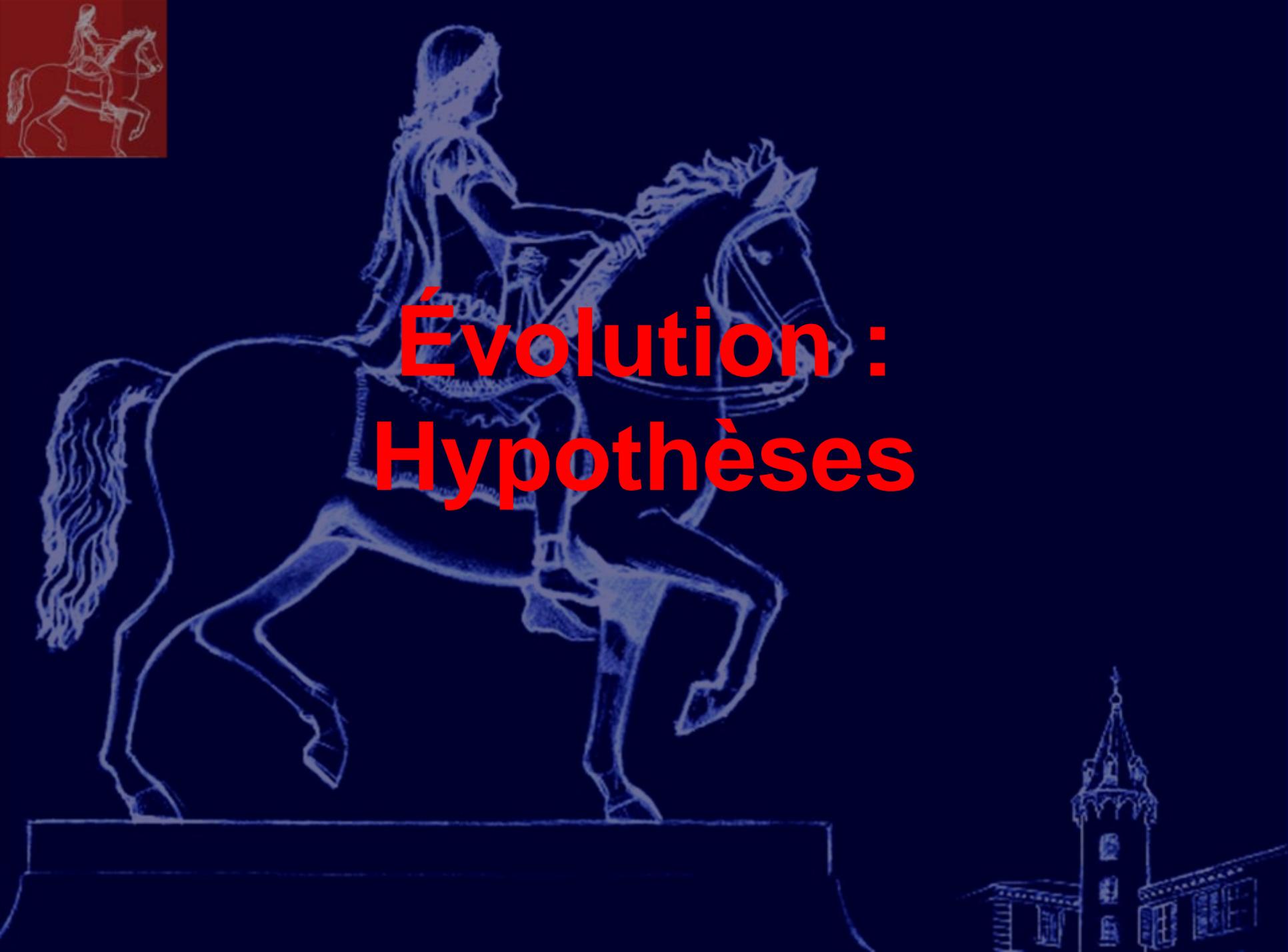


## Recommandations Officielles, France

- Les données actuelles disponibles indiquent que
  - les inhibiteurs de la protéine virale M2 (amantadine et rimantadine) ne sont pas efficaces sur le virus émergent.
  - L'oseltamivir et le zanamivir sont efficaces (*in vitro*).
- Les cas possibles
  - Doivent être traités
  - Préférentiellement par oseltamivir
  - Jusqu'à infirmation du diagnostique le cas échéant
  - Selon les posologies rappelées en annexe 2



# Évolution : Hypothèses





# Menace Pandémique Sérieuse : Trois Options

- Disparition spontanée ?
  - Peu probable
- Pandémie « modérée »
  - Semblable à la « grippe Asiatique »



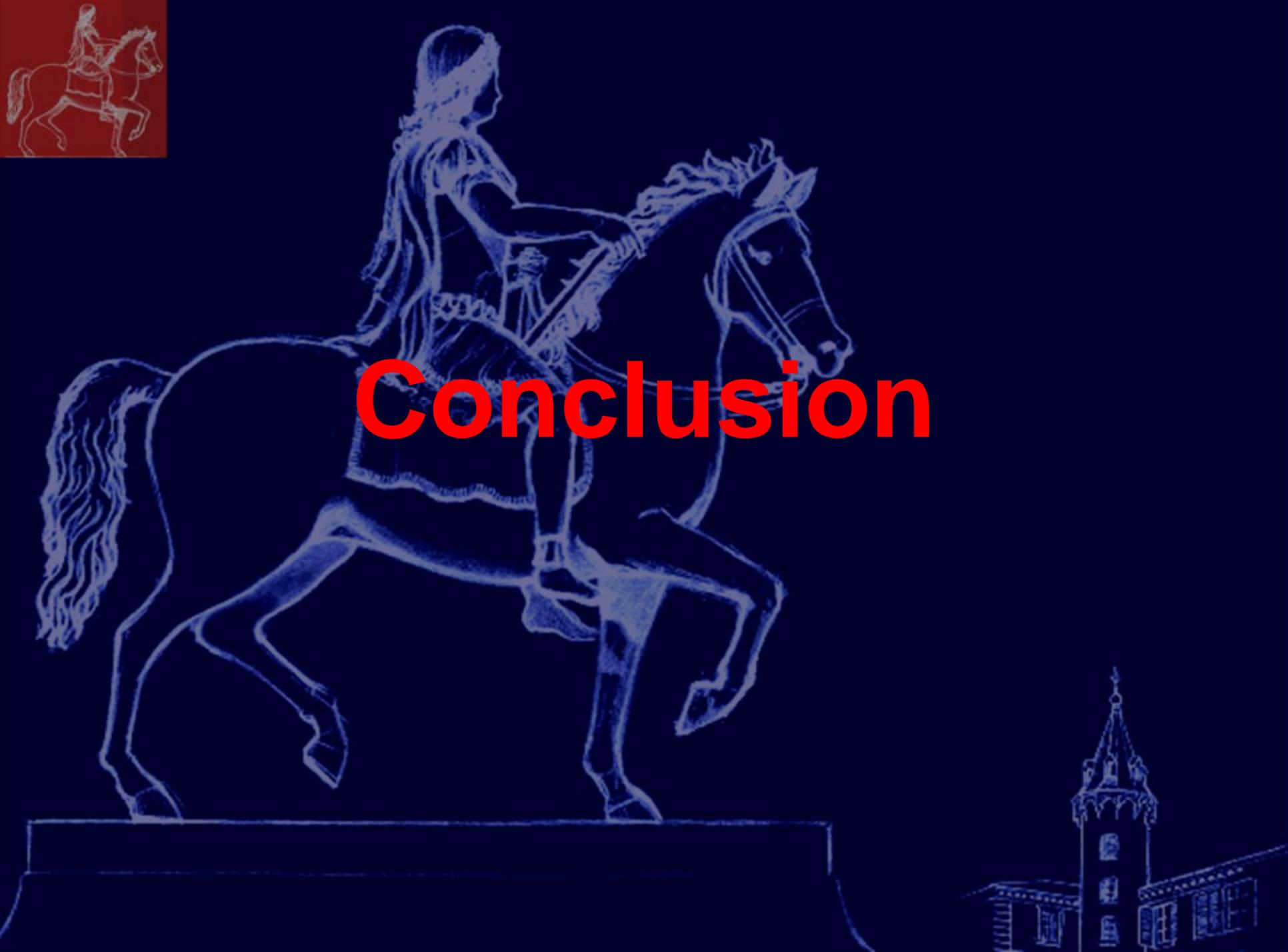
## 3<sup>e</sup> Hypothèse : Scénario Catastrophe



- Mutation
- Réassortiment
- Virulence +++
- Résistance aux tt



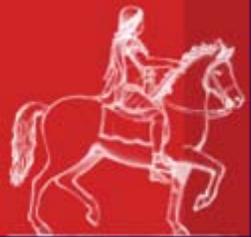
# Conclusion





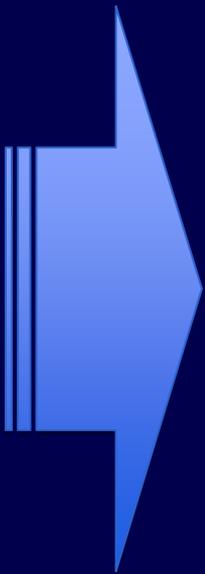
*« The only thing certain about influenza viruses is that nothing is certain »*

**Summary report of a High-Level Consultation : new influenza A (H1N1)  
Geneva, 18 May 2009**



*« The only thing certain about influenza viruses is that nothing is certain »*

Summary report of a High-Level Consultation: new influenza A (H1N1)v  
Geneva, 18 May 2009



## **Poursuite du Plan Pandémique**

- Surveillance et diagnostic
- Distanciation sociale
- Utilisation du stock pandémique
- Monitorage résistance
- Production vaccin pandémique
- Vaccination contre le pneumocoque



# Questions ?

