



Lyon, 3 avril 2006

Formes cliniques graves de la grippe



Christian Chidiac

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales

INSERM E230

Lyon

christian.chidiac@chu-lyon.fr



Interpandémie

Glissement

Immunité \pm liées aux variants récents
Peu/pas d'immunité chez les jeunes enfants

Taux d'attaques variables
Infections sporadiques/épidémies
Morbi-mortalité variable
Jeunes enfants vulnérables +++



Pandémie

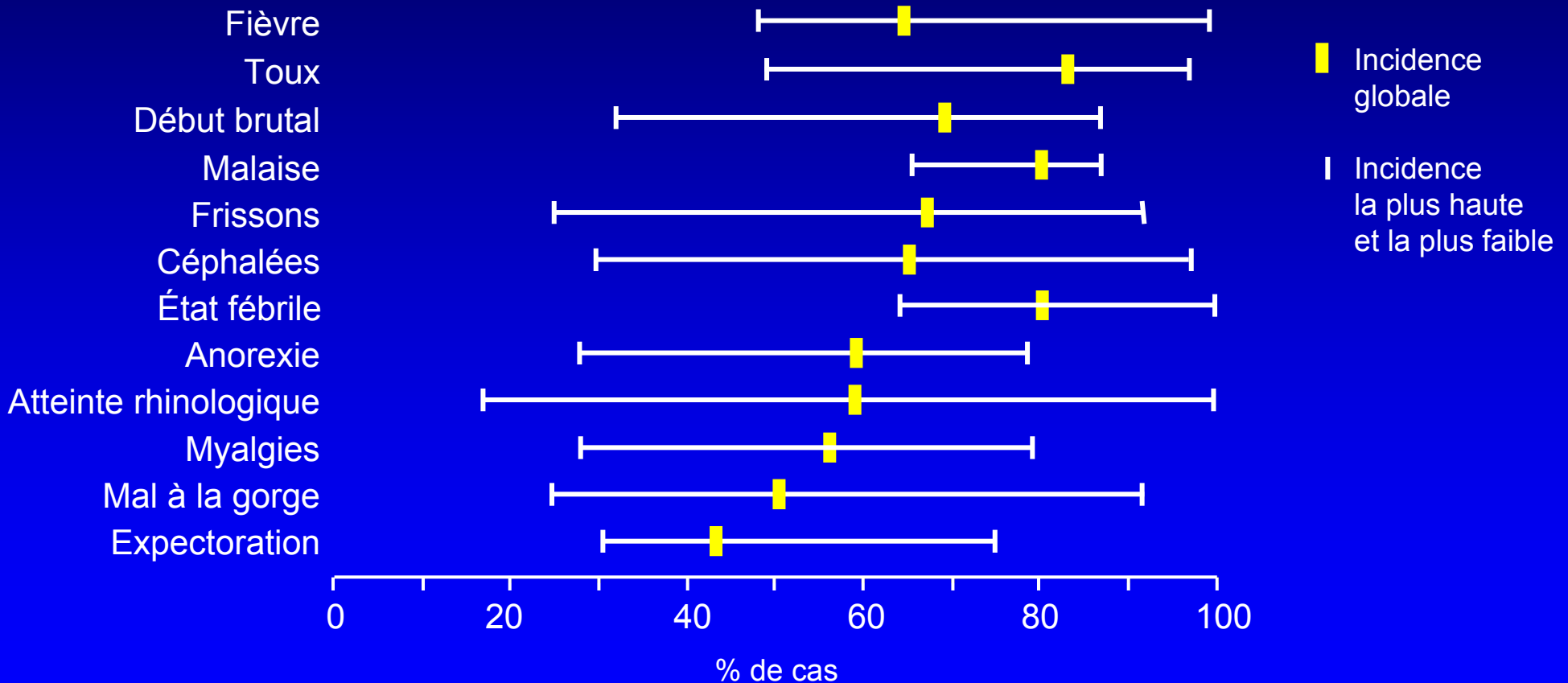
Cassure

Nouveau virus ou Sous-type de virus recyclé

Immunité partielle des sujets âgés si virus recyclé
Sinon peu ou pas d'immunité

Taux d'attaque, morbi-mortalités élevés, diffusion mondiale, surtout 1^{ere} à 3^{ème} vague pandémique

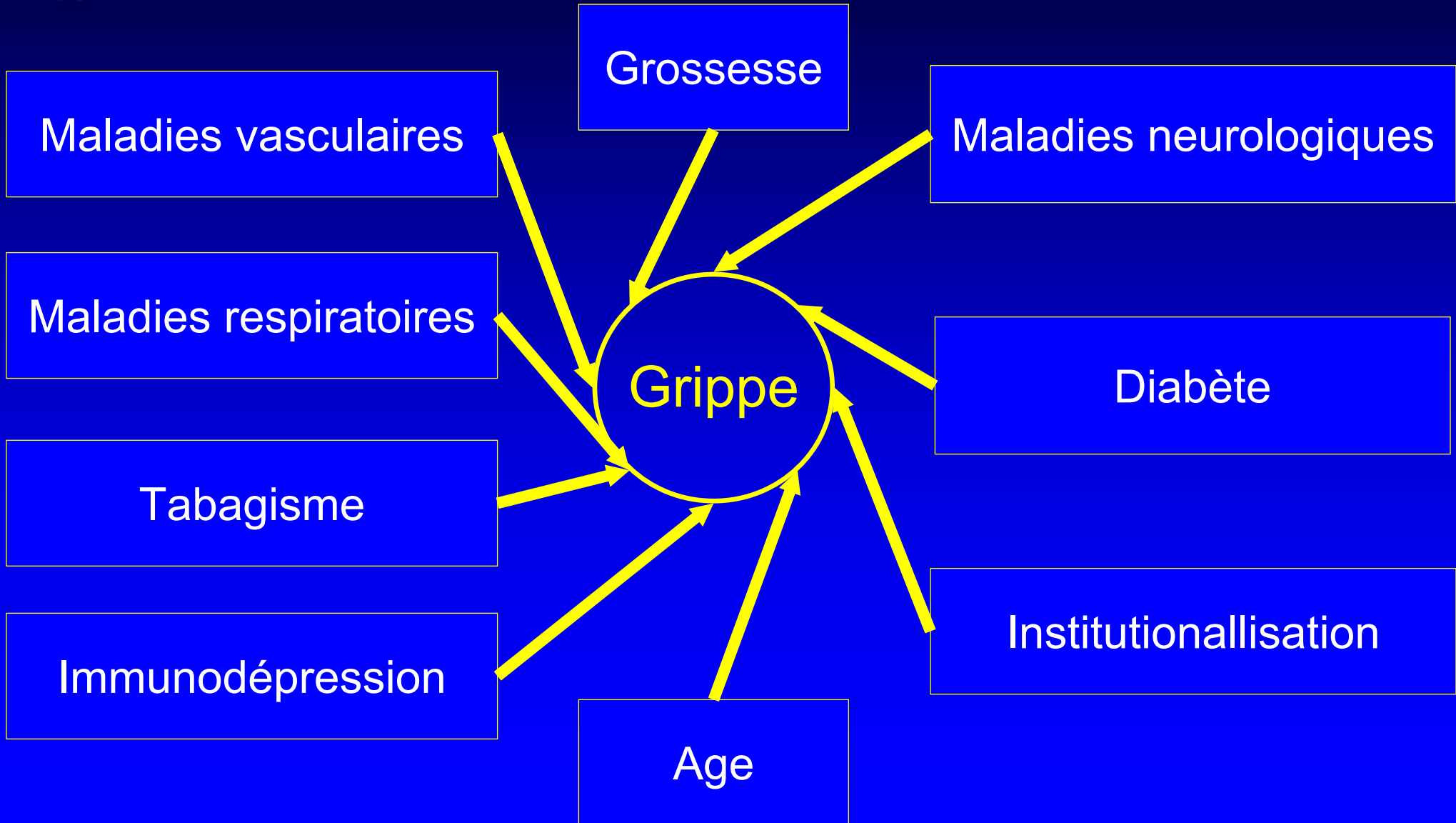
Incidence des symptômes de grippe A non compliquée chez l'adulte



Adapté de Nicholson KG. In : *Textbook of Influenza*. Blackwell Science ; 1998 : 222

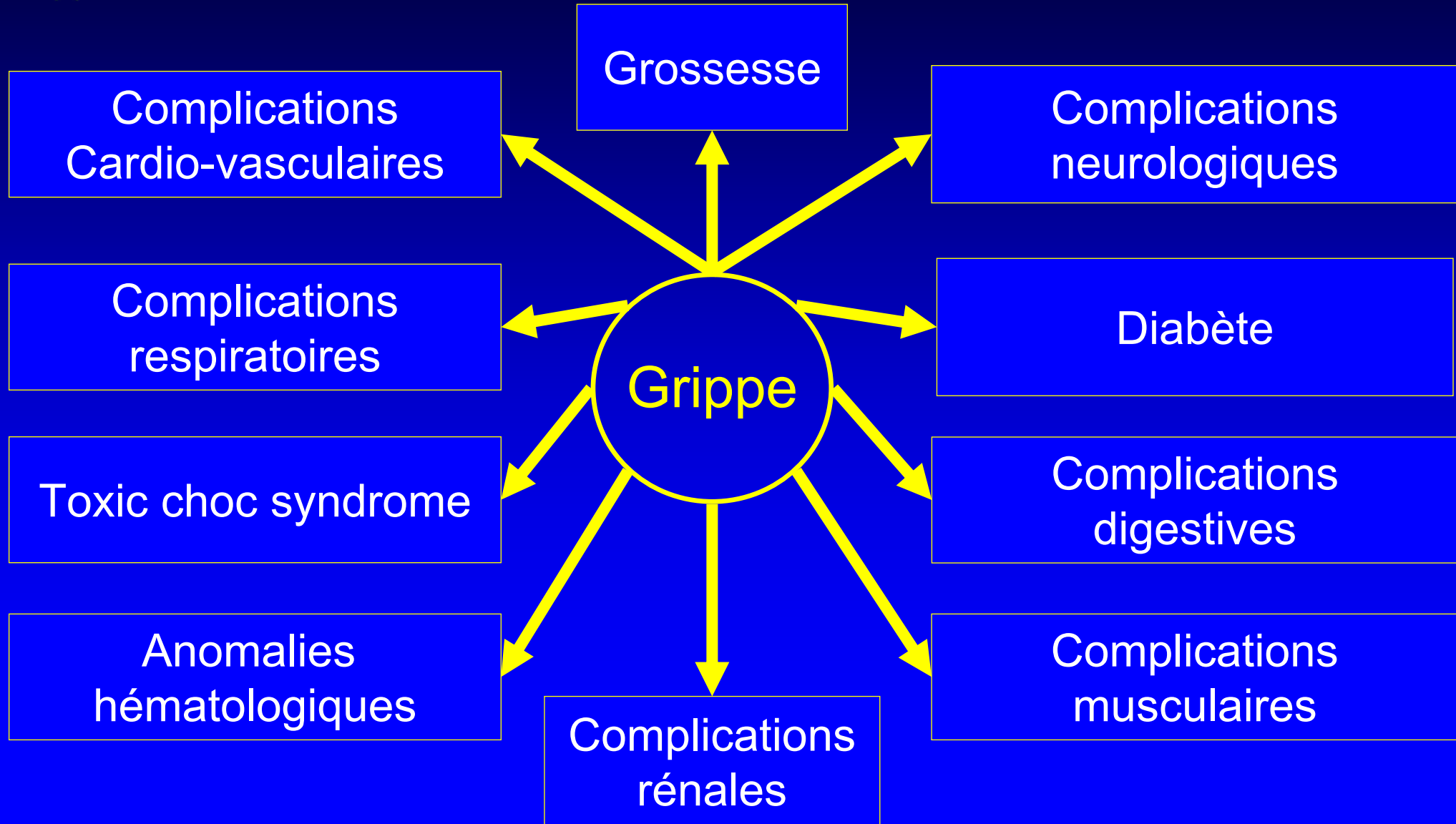


Grippe et sujets à risque





Complications de la grippe





Myocardites et Péricardites

- Études pandémie 1957 (grippe asiatique)
 - 13 cas de myopéricardites documentées
 - Adams CW, Am J Cardiol 1959 ;4 :56-67
 - Études nécropsiques : cardiomégalie, œdème myocardique, nécrose muscles lisses et infiltrats lymphocytaires
 - Giles C Lancet 1957; ii:1224-5, Martin CM Arch Inter Med 1959;103:515-31
- Anomalies ECG :
 - > 80 %
 - Gibson TC Am Heart J 1959;57:661-68, Walsh JJ Archiv Intern Med 1961;108:376-88, Karjalainen J Acta Med Scand 1980;207:27-30
 - Aplatissement T, sus-décalage ST, bradycardie ou tachycardie sinusale, fibrillation auriculaire
- Arythmies fatales, cardiomyopathie restrictive post grippales
 - Morgan DA Br J Med Pract;1977;31:192-4
- Dysfonctions myocardiques échographiques chez 6 pts
 - Karjalainen J Acta Med Scand 1980;207:27-30



Complications neurologiques : 1958

Groupe 1

- Convulsions (jeunes enfants) +++

Groupe 2

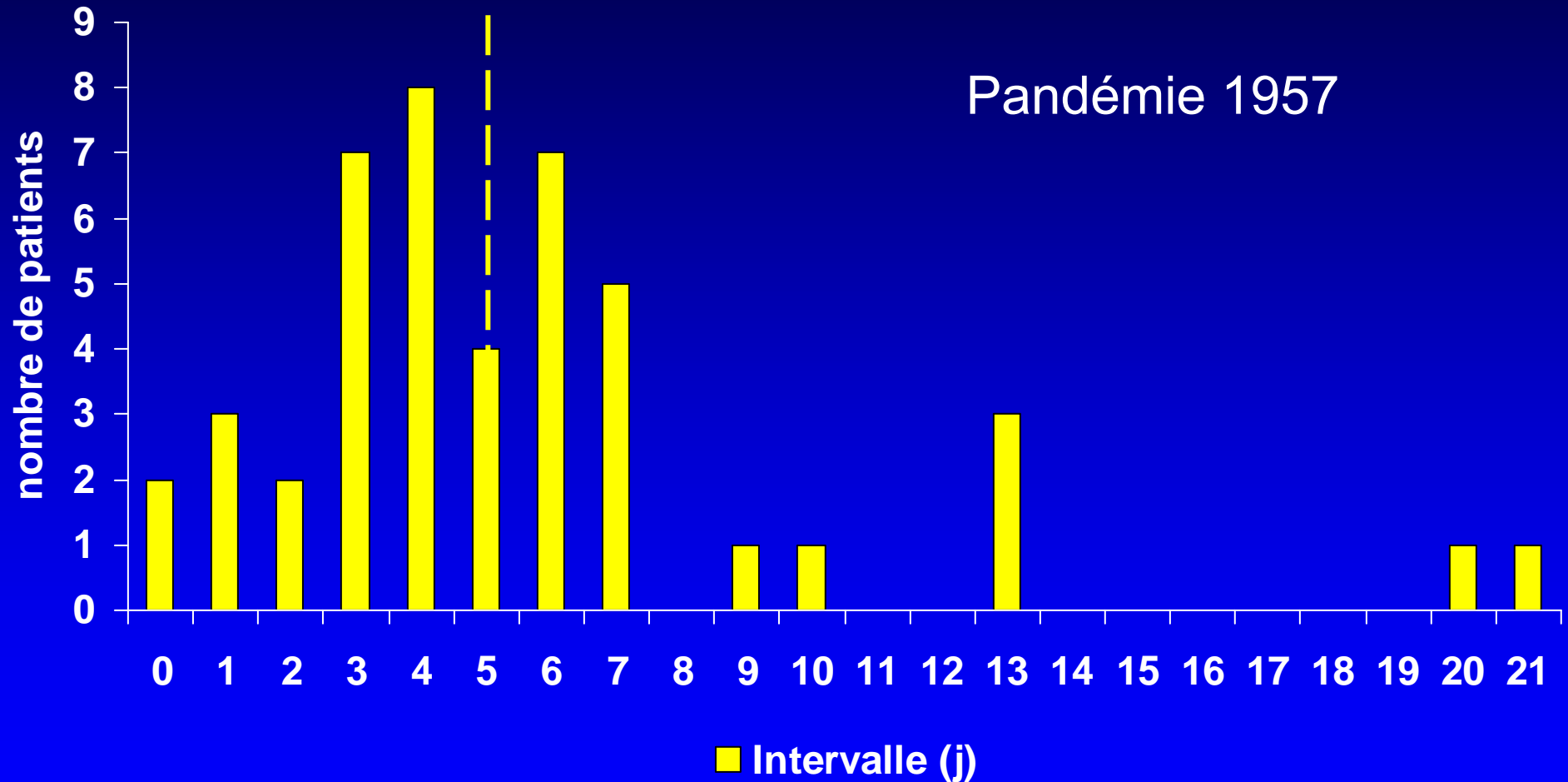
- Stupeur, coma, parésies \pm
- Convulsions, LCR normal...

Groupe 3

- Idem groupe 2 + atteinte cérébelleuse, anomalies LCR.
- Encéphalite, encéphalomyélite, GB



Grippe et complications neurologiques



Délai entre début des signes et coma, parésies, paralysies



Grippe et complications neurologiques

- Méningites bactériennes
 - Relations temporelles entre grippe, ILI et méningite méningococcique
- Maladies cérébro-vasculaires
- Hémorragies subarachnoïdiennes
- *Encephalitis lethargica* : Parkinson post encéphalitique après la pandémie de 1918 ?
- Psychose aiguë (19 cas, pandémie asiatique)
 - Lloyd-Still RM Lancet 1958;ii:20-1
- Syndrome de Reye



Complications hématoLOGIQUES

- Hémorragies (pandémie 1918-19) :
 - Hémoptysies, épistaxis, hématémèses, hémorragies trachéobronchiques
 - Mécanismes :
 - CIVD
 - Thrombopénie
- Syndrome hémophagocytaire :
 - 3 cas chez enfants avec LA et grippe A
 - Potter MN J Clin Pathol 1991;44:297-9



Toxic choc syndrome

I ou ILI

S. aureus LRTIs

TSS

- Fièvre, hypotension, erythrodermie, desquamation
- TSST-1 ou *S. aureus* enterotoxinogène
- Atteinte pluri-organique : foie, rein, hématologique, digestif, musculo-squelettique, SNC...
- Virus B également incriminé :
 - Tolan RW Clin Infect Dis 1993;17:43-5
 - Jaimovich DG 1992 J Infect; 25:311-15



Grippe et grossesse

Risques pour la mère

➔ Hospitalisation 3^{ème} semestre
1957, Minnesota et NYC :
50% des femmes décédées
en âge de procréer
Étaient enceintes
Complications pulmonaires

Risques pour le fœtus

Avortement spontané précoce
Prématurité
Malformation congénitale
Mortalité péri natale

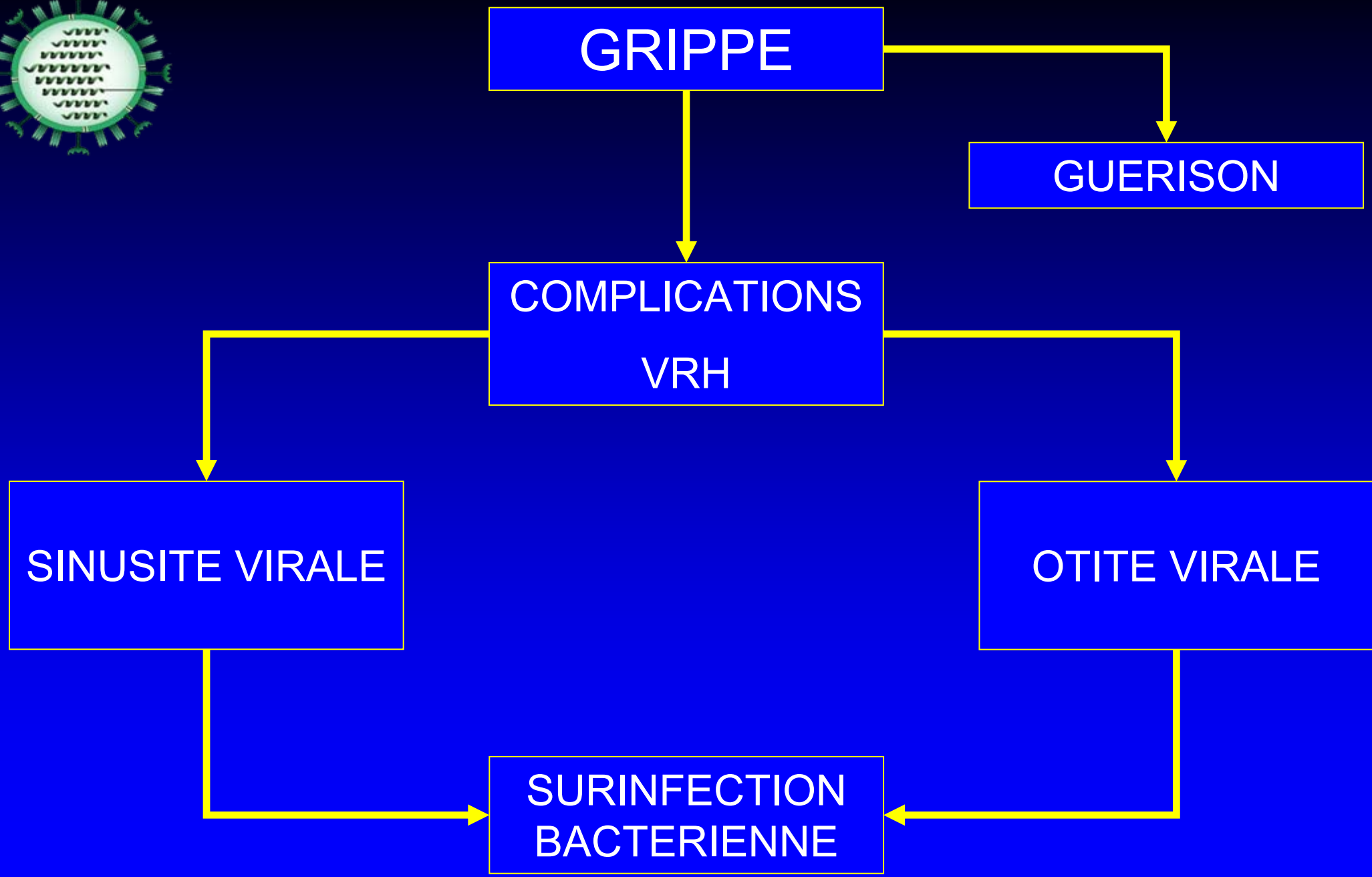
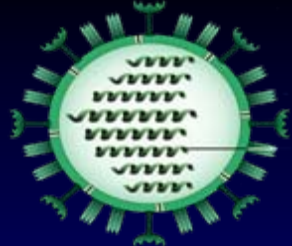


Autres complications

- Myosites, rhabdomyolyse, myoglobulinurie
- Insuffisance rénale
- Complications digestives (1918 et 1957)
 - Gastrites hémorragiques, ulcérations intestinales, pétéchies péritonéales
 - Parotidites
- Complications oculaires
 - Choroidites
 - Hémorragies bilatérales sous maculaires



Complications respiratoires





GRIPPE

GUERISON

**COMPLICATIONS
VRB**

BACTERIENNES

**PNEUMONIE
BACTERIENNE
SECONDAIRE**

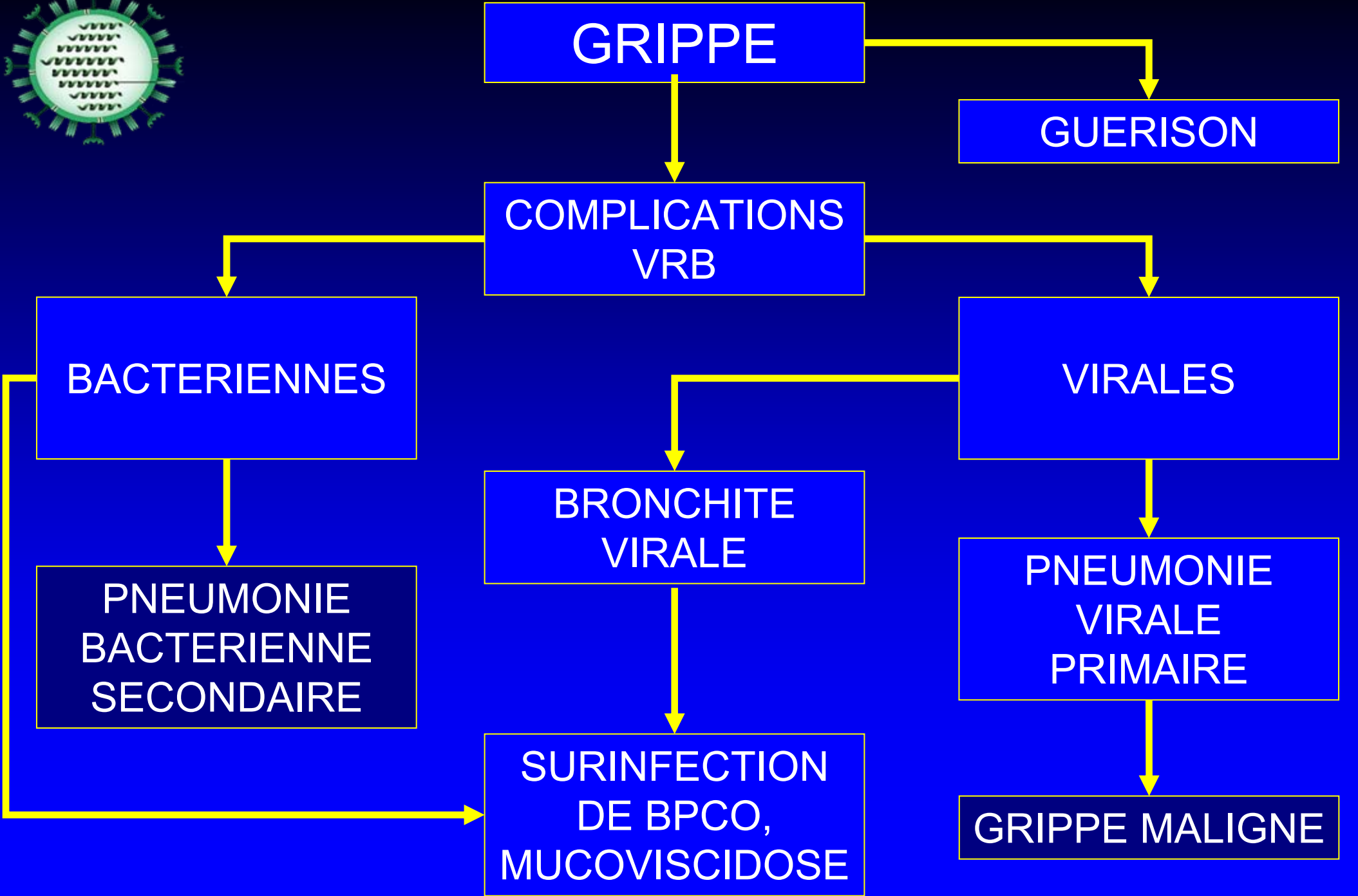
VIRALES

**BRONCHITE
VIRALE**

**PNEUMONIE
VIRALE
PRIMAIRE**

**SURINFECTION
DE BPCO,
MUCOVISCIDOSE**

GRIPPE MALIGNE





Pneumonie virale primaire

- Rare
- Survenue précoce, installation progressive, rapide
- Antibiothérapie inefficace
- Localisation bilatérale, interstitielle
- Signes et symptômes :
 - Toux sèche, puis productive,
 - Expectoration sanglante,
 - Absence d'amélioration transitoire,
 - Dyspnée progressive, allant jusqu'à la détresse respiratoire,
- Défaillance multi viscérale
- Décès fréquent





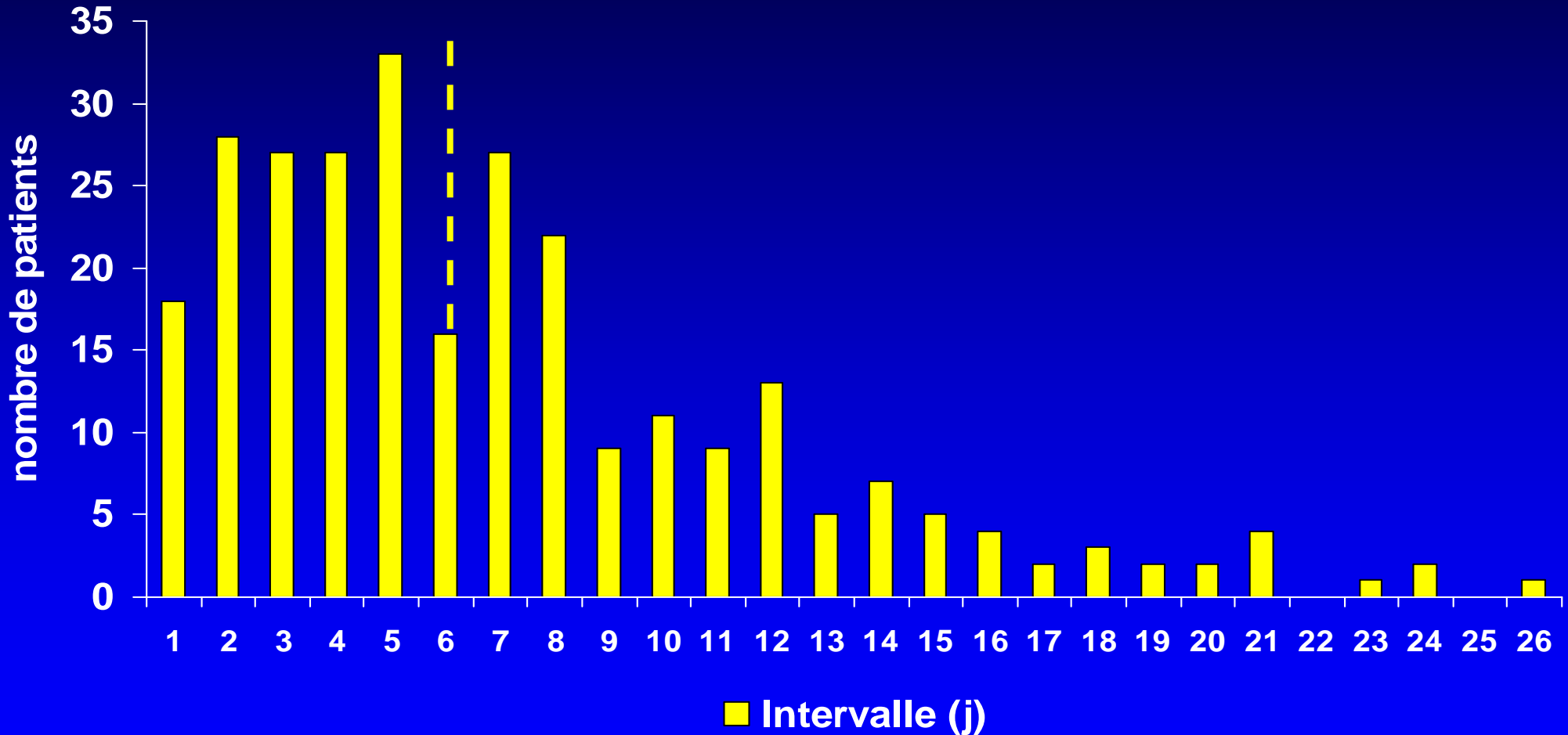
Pneumonie secondaire bactérienne

- Fréquente
- Survenue différée, évolution bi phasique
- Antibiothérapie efficace
- Localisation plutôt lobaire
- Signes et symptômes :
- Fièvre > 5 jours,
 - Toux productive, expectoration purulente,
 - Dyspnée,
 - Signe clinique et/ou radiologique en foyer,
 - Leucocytose > 9000/mm³,
 - VS > 50,
 - CRP élevée





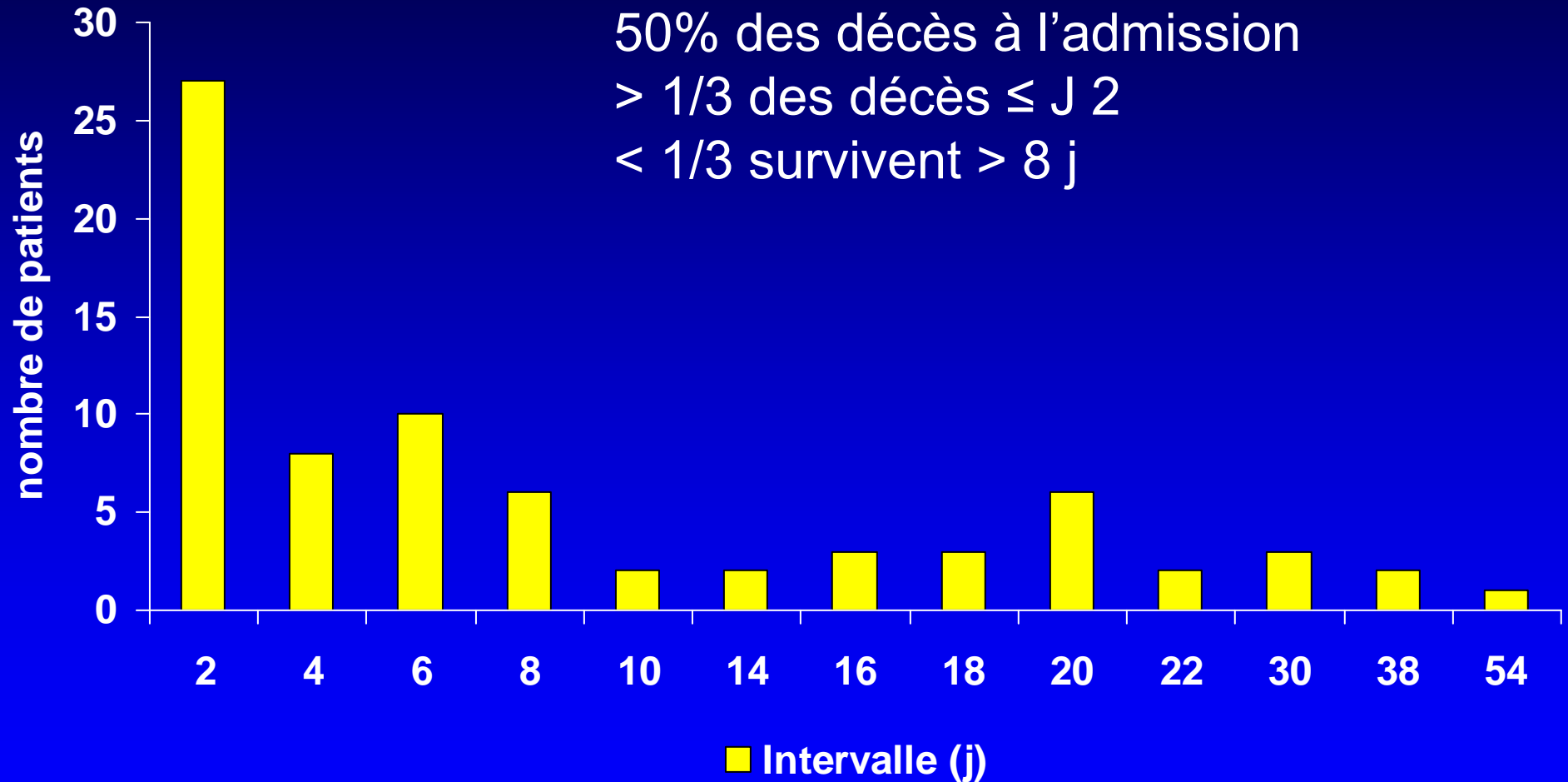
Pneumonie et grippe : mortalité



Délai entre début des signes et décès, 275 pts, UK, 1989-90



Pneumonie et grippe : mortalité



Délai entre admission et décès, Leicestersheire, UK, 1989-90



Grippe et pneumonie bactérienne (1)

- Association suggérée par les études épidémiologiques :
 - parallélisme dans les délais de survenue.
- Etudes animales :
 - synergie entre virus et bactéries pathogènes,
 - médiée par l'effet du virus influenza sur les mécanismes de défense de l'hôte
- Chez l'homme :
 - altération des mécanismes de défense pulmonaire dès le troisième jour, avec effet maximal au huitième jour.



Grippe et pneumonie bactérienne (2)

- Les différentes étapes ;
 - Mise à nu de la muqueuse trachéo-bronchique,
 - Altération de la muqueuse respiratoire de surface :
 - ⇒ favorise l'adhérence bactérienne,
 - Atteinte de la clearance muco-ciliaire des bactéries au niveau des voies respiratoires basses,
 - Œdème tissulaire des tissus pulmonaires :
 - ⇒ favorise la croissance bactérienne,
 - Infection virale des macrophages alvéolaires :
 - réduction de la phagocytose
 - réduction de la bactéricidie intracellulaire



Résultats microbiologiques, cas létaux de grippe A et B documentées

	Grippe Asiatique		H1N1, H3N2, B	
	n	%	n	%
<i>S. aureus</i>	369	69	10	45
Mixtes	95	18	5	23
<i>S. pneumoniae</i>	50	9	1	5
<i>H. influenzae</i>	11	2	-	
<i>Streptococci A & B</i>	6	1	3	14
<i>Proteus spp</i>	2	< 1	-	-
Diphtheroïds	1	< 1	-	-
<i>K. pneumoniae</i>	1	< 1	-	-
<i>Pseudomonas spp</i>	1	< 1	2	9
<i>E. coli</i>	-		1	5
Total	536		22	



Complication des grippes sévères 2003-04, USA

	Enfants (7550)		Adultes (6010)	
Décès	18	0,24%	34	0,6%
Hospitalisation	1258	16,7%	959	16%
Intubation	113	9,0%	125	13%
Encéphalopathie	39	0,5%	-	-
Infection 2 ^{re} bactérienne	151	2,0%	97	1,6%
<i>S. aureus</i>	13	8,6%	31	32%
dont SARM	7	53,8%	24	77,4%
SGA	2	1,3%	2	2,1%
<i>S. pneumoniae</i>	16	10,6%	16	16,5%



Grippe chez l'immunodéprimé : Incidence de pneumonie et décès

	Pneumonie		Décès	
	Adultes	Enfants	Adultes	Enfants
N	58/86	9/25	21/104	5/25
%	65 %	36 %	20 %	20 %



Grippes malignes : proposition de classification

Pneumopathie grippale primitive avec détresse respiratoire

Pneumopathie grippale surinfectée avec détresse respiratoire

Pneumopathie grippale surinfectée *S. aureus* avec détresse respiratoire

Grippe humaine H5N1 aspects cliniques





Grippe A/H5N1 Hong Kong, 1997

- Virus aviaire
- Cas confirmés : 18
- Manifestations:
 - ILI
 - Conjonctivite
- Taux de mortalité : 6/18 (33,3%)

Yuen KY Lancet 1998;351:467-71

Peiris JS Lancet 2004;363:916-7



Grippe humaine H5N1 : cas cumulés au 24/03/06

	2003		2004		2005		2006		Total	
	cas	DCD	cas	DCD	cas	DCD	cas	DCD	cas	DCD
Azerbaïdjan	0	0	0	0	0	0	7	5	7	5
Cambodge	0	0	0	0	4	4	1	1	5	5
Chine	0	0	0	0	8	5	8	6	16	11
Indonésie	0	0	0	0	17	11	12	11	29	22
Irak	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2
Thaïlande	0	0	17	12	5	2	0	0	22	14
Turquie	0	0	0	0	0	0	12	4	12	4
Viet Nam	3	3	29	20	61	19	0	0	93	42
Total	3	3	46	32	95	41	42	29	186	105



THE NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

REVIEW ARTICLE

CURRENT CONCEPTS

Avian Influenza A (H5N1) Infection in Humans

The Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation
on Human Influenza A/H5

Adapté de WHO N Engl J Med 2005;353:1374-85



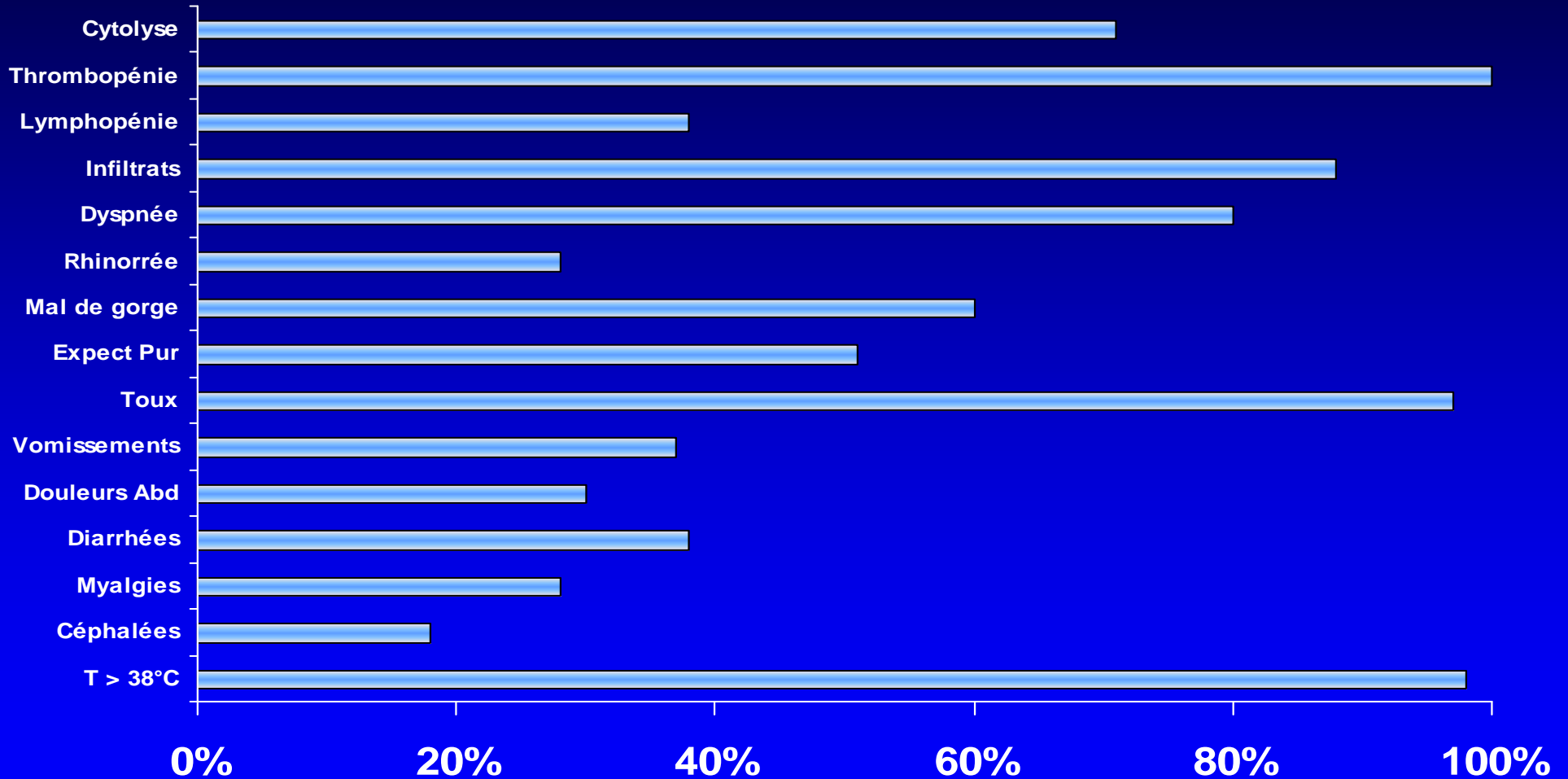
Caractéristiques des pts H5N1 (1)

	Hong Kong 1997	Thaïlande 2004	Vietnam 2004	Ho Chi Minh 2005	Cambodge 2005
n	18	17	10	10	4
Age	9,5 1-60	14 2-58	13,7 5-24	19,4 6-35	22 8-28
Sexe M : n (%)	8 (44)	9 (53)	6 (60)	3 (30)	1 (25)
Incubation	-	4 2 - 8	3 2 - 4	-	-
Clusters familiaux		1	2	1	1
Exposition volailles malades	11/76 (70)	14/17 (82)	8/9 (89)	6/6 (100)	3/4 (75)
Délai symptômes/heures	3 1-7	- -	6 3-8	6 4-7	8 5-8

Adapté de WHO N Engl J Med 2005;353:1374-85



Caractéristiques des pts H5N1 (2)



Adapté de WHO N Engl J Med 2005;353:1374-85



Caractéristiques des pts H5N1 (3)

	Hong Kong 1997	Thaïlande 2004	Vietnam 2004	Ho Chi Minh 2005	Cambodge 2005
n	18	17	10	10	4
Ins.respiratoire	8 (44)	13 (76)	9 (90)	7 (70)	4 (100)
Ins. cardiaque	-	7 (41)	-	0	-
Ins. rénale	4 (22)	5 (29)	1 (10)	2 (20)	-
Traitement					
Amantadine	10 (56)	0	0	0	-
Ribavirine	1 (6)	0	2 (20)	0	-
Oseltamivir	0	10 (59)	5 (50)	10 (100)	-
Corticoides	5 (28)	8 (47)	7 (70)	5 (50)	-
Inotropes	-	8 (47)	2 (20)	-	-

Adapté de WHO N Engl J Med 2005;353:1374-85



Caractéristiques des pts H5N1 (4)

	Hong Kong 1997	Thaïlande 2004	Vietnam 2004	Ho Chi Minh 2005	Cambodge 2005	
n	18	17	10	10	4	
Délai début signes / DCD	23 (8-29)	12 (9-30)	9 (4-17)	12,8 (4-21)	8 (6-10)	
DCD	n	6	12	8	8	4
	%	33	71	80	80	100

Adapté de WHO N Engl J Med 2005;353:1374-85



Synthèse

- Exposition : volailles +++
- Incubation plus longue que grippe « normale »
- Fièvre élevée, et ILI +++
- Diarrhée liquidienne plus fréquente
- Symptômes respiratoires et signes radiologiques marqués
- Défaillance multiviscérale fréquente
- Délai début signes/décès : long
- Décès liés à la défaillance respiratoire
- Mortalité importante (≥ 50 %)
- Résistance aux inhibiteurs de M2

Adapté de WHO N Engl J Med 2005;353:1374-85



Conclusion

Complications

Virus

Terrain

Formes graves de grippe





Merci !



Oseltamivir : efficacité sur H5N1

- *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 (?) »**

