

## GRIPPE AVIAIRE



**François BRICAIRE**  
Service des Maladies infectieuses  
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière  
Paris VI



Edvard Munch (1863-1944)  
Autoportrait  
après la grippe espagnole 1919







## L'impact annuel de la grippe

Le patient se sent mal, "à plat" : 55 % baisse du temps de réaction!

Augmentation de l'absentéisme professionnel

Perte de productivité : ≈13 milliards de dollars chaque année pour les Etats-Unis


Altération des performances professionnelles : Après arrêt de travail, ≈ 80 % des performances professionnelles des adultes sont altérées<sup>2</sup>

Augmentation des consultations de soins primaires

Augmentation des hospitalisations

Surmortalité

Interruption de la vie familiale et sociale

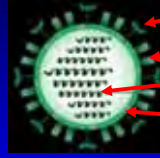


1. Smith A, et al. BMJ. 1993;306:760-761.  
2. Adams PF, et al. National Health Interview Survey. 1994 ;10 (199),1998.  
3. ALA Fact sheet. Influenza. www.lungusa.org/diseases/influenza\_factsheet.html.

## GRIPPE AVIAIRE Barrière d'Espèces

OISEAU	HOMME
H4 → H9	H1 → H3
H5 +++ H7 +	H5 = Pathogène ++ H7 = +/-
<b>Plusieurs H5N1</b> <b>Virulence variable</b>	

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




Neuraminidase  
Hémagglutinine  
ARN  
Protéine M<sub>2</sub> (Type A seulement)

Type B

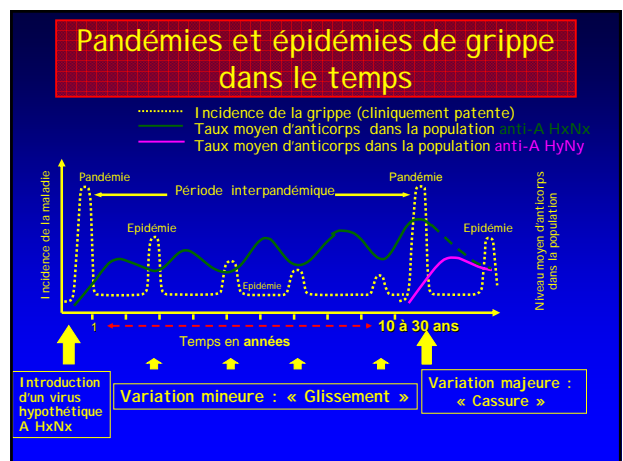
Type C

Type A

H1N1   H2N2   H3N2   H5N1



**H = 16   N = 9**



# GRIPPE Epidémiologie

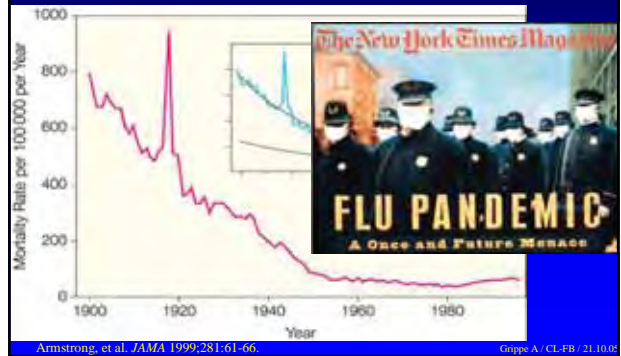
- Epidémies → PANDEMIE
- 1918 + + + (H1N1) =
- 1957 (H2N2)
- 1968 (H3N2)
- 1977 (H1N1)

Grippe « espagnole »



Origine aviaire avérée

## Mortalité par maladies infectieuses aux Etats-Unis - 20ème siècle



### La pandémie de 1918: La Grippe Espagnole (A/H1N1)



- 1 milliard de personnes touchées (25-30% population mondiale)
- 3 vagues épidémiques de Mars 18, Sept. 18, Fev. 19
- Exceptionnelle virulence
- 20 à 40 millions de morts:
  - > 200 000 en France
  - > 500 000 US
  - > 1.5-2 millions Afrique
  - > 7-10 millions Inde

### Progression géographique de la Grippe Espagnole: 1918-19



### La grippe espagnole (1918-1919)

« l'épidémie la plus considérable et la plus rapide de l'histoire de l'humanité » C.Hannoun

Taux d'attaque élevé : 40%  
Mortalité : 2,5 - 3%

En France : 120 000 morts  
Aux Etats Unis : 400 000 morts, Age moyen 33 ans (Vs 50 à 60 ans)

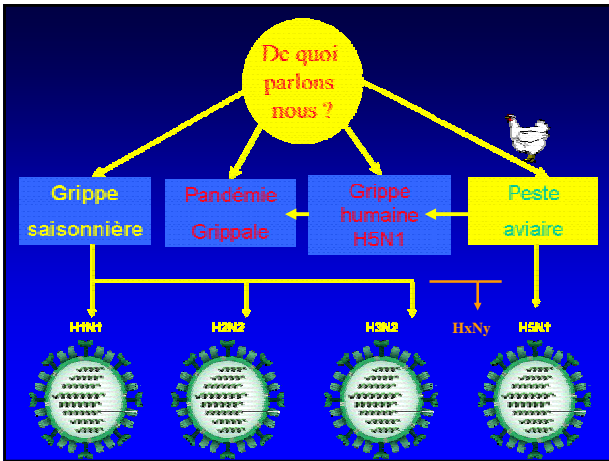
Fréquence des formes fulminantes : jeunes adultes, mortalité X 20  
Séquelles plus fréquentes : Maladie de Parkinson, Eite Van Economo

Grippes A / CL-FB / 21.10.05

### Progression géographique de la grippe asiatique: 1957-1958



Chine  
Homme = 1,3 Milliard  
Volailles = 13 Milliards  
Porcs = 618 Millions



### Peste aviaire: épidémiologie depuis 1980

Année	Pays	Mortalité	Coût
1983	USA Pennsylvanie <b>H5N2</b>	17 millions	>63M.USD
1994	Pakistan <b>H7N3</b>	3,2 millions	
1994/95	Mexique <b>H5N2</b>	26 millions	
1997	Pennsylvanie <b>H7N2</b>	1 million	
1997	Hong Kong <b>H5N1</b>	1,4 millions	94 HKD
1999/01	Italie <b>H7N1</b>	>12 millions	200 M. €

### INFECTION PAR LES VIRUS GRIPPAUX CHEZ LES OISEAUX

OISEAUX AQUATIQUES ASYMPTOMATIQUE	VOLAILLES
Infection par ingestion ou par absorption cloacale. Réplication intestinale et respiratoire. Excrétion de grandes quantités de virus dans les fientes et sécrétions respiratoires.	<b>Virus faiblement pathogènes</b> Pas ou peu de mortalité Infection intestinale et respiratoire.  <b>Virus hautement pathogènes (H5 et H7)</b> Forte mortalité. Maladie systémique. Lésions dans multiples organes.

### Grippe aviaire

- **H7N7** : Pays-Bas (conjonctivite)
- **H7N2** : NY
- **H7N3** : Canada (Colombie britannique) (conjonctivites – céphalées)
- **H9N2** : Hong-Kong
- **H5N1** : Hong-Kong (1997)

### Symptomes de la Grippe Aviaire « Peste Aviaire »

- Arrêt de la ponte
- Septicémie +++
- Signes respiratoires
- Necroses hémorragiques :  
  Tube Digestif
- Troubles neurologiques
- Décès



## Grippe Aviaire Progression

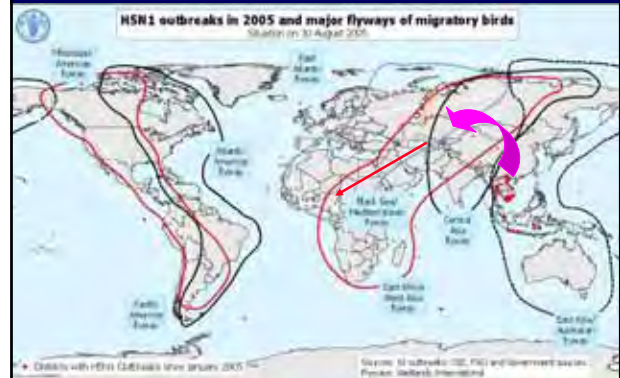
- ASIE : Corée – Vietnam – Thaïlande  
Indonesie – Cambodge – Laos  
Birmanie – Chine...  
Russie → Oural
- EUROPE : « Turquie » – Roumanie ..  
Europe Est – Europe Nord  
Ouest (A,D,I,CH...)  
France (Ain – BdR)
- Moyen-Orient : Israël – Palestine – Iran – Iraq...  
Egypte
- AFRIQUE : Nigeria – Niger – Cameroun  
Burkina – Tchad – Djibouti - Congo - Namibie...



Aide aux pays concernés  
- Abattage  
- Vaccination



## Risques potentiels liés aux oiseaux migrateurs



## Transsiberien



Risque lié :  
Aux oiseaux de  
compagnie

Commerce illégal  
de Volailles

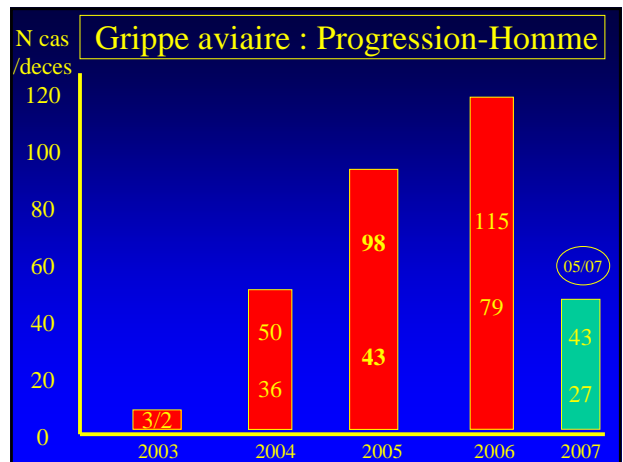
### Grippe aviaire

The diagram illustrates the transmission cycle of avian influenza. It shows birds (chickens and ducks) interacting with a human figure. Arrows indicate the flow of the virus between these groups. A red arrow points from a human to a chicken, and a black arrow points from a chicken to a human. A yellow box at the bottom contains text in French: "Transmission interhumaine = 0 ou ~ 0".



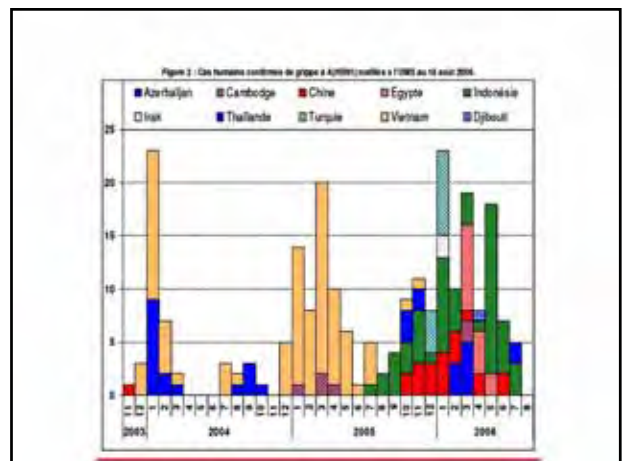
### Grippe Aviaire Cas Humain

- « Accidentels »
- Au contact de volailles malades
- Aerosols
- Voie digestive : fientes
- Virus aviaire non muté
- Transmission interhumaine = 0 ou ~ 0

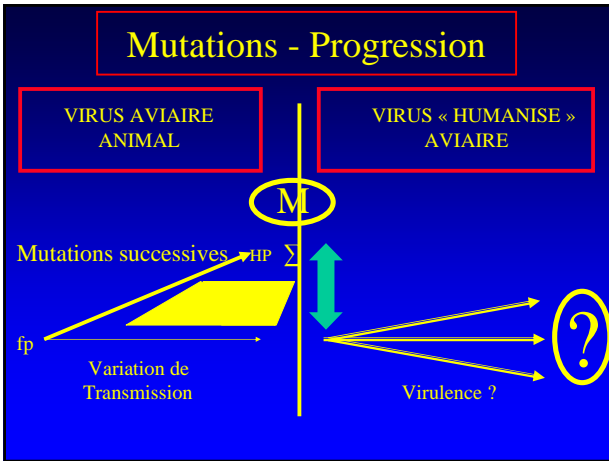


### Pays concernés

- Grippe aviaire « animale » : 60 Pays
- Grippe aviaire cas « humains » : 12 Pays
  - Vietnam – Thaïlande ++ - Cambodge
  - Indonésie +++ – Chine
  - Turquie
  - Irak – Iran – Egypte + - Djibouti
  - Nigeria - Laos
- Total : 306cas - Deces = 185







### Determinants d'adaptation et de virulence

**Gènes Internes**

- Constellation de gènes
- PB2 et M2 contribuent à l'attachement chez l'homme
- PB1, PA et PB2 des virus aviaires sont responsables de l'attachement partiel chez l'homme
- Rôle des protéines POL
- **PB2**
- aa 627 : **Lys** humaine, Glu aviaire
- Sensibilité à 33°C (Kawakami et al. 2005)
- **NSI** réponse innée
- (H5N1) cofacteur moléculaire à réponse antivirale (IPN-c, IPN-i, TPB-c)
- Perturbateur de la balance des cytokines pro/inflammatoires et des voies de signalisation

### Grippe Aviaire Virus « muté »

- Origine = Asie du Sud-Est .../ ?
- % population atteinte : 15%-30%
- Virulence = Plus faible - Niveau = ?
- Mortalité = ? < 50%
- 1% - 2% - + ?...

### Grippe

- Sujets atteints
  - personnes âgées
  - sujets jeunes ++
  - personnel de santé = absentisme
- Complications
  - AB →
  - Vaccin antipneumococcique

### Site de clivage multibasique de la HA (virus H5 et H7)

LP

HA0  
181 198  
182 199

HP

HA0  
181 198  
182 199

Déterminant majeur de la virulence chez les volailles domestiques (diffusion systémique)

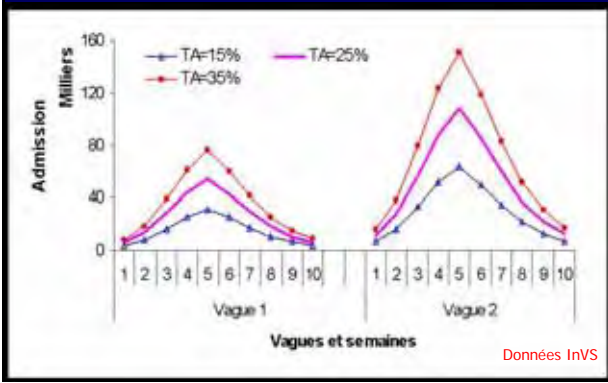
Non suffisant pour conférer la virulence chez d'autres espèces d'oiseaux

Canards: Kishida et al. Arch Virol 2005  
Moineaux: Fujita-Fujis et al. JVIAS 2005  
Kou et al. J Virol 2005

### Grippe Aviaire : Extension

- Rapide : avion...
- Lente : proche en proche
- Entre les deux ...?

## Grippe : 2 pics ?



## Protection



## Masques

## Epidemies Taux de Reproduction de Base « Ro »

$$Ro = \beta \cdot c \cdot d$$

1 Probabilité de transmission

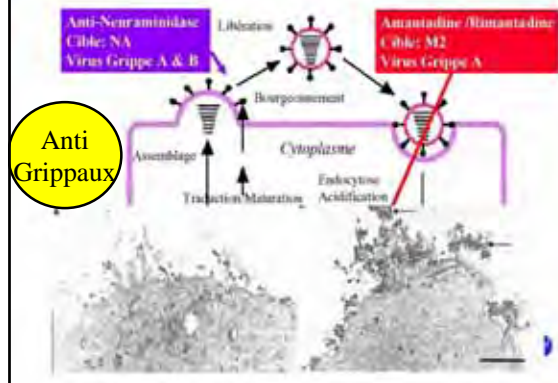
2 Taux de contact

3 Durée de période de contagion

Epidemie :  $Ro > 1$   
Grippe :  $Ro = 2$

- 1: Antiviraux- Masque- Lavage des mains+++
- 2: Distance sociale Mouvements... +/-
- 3: Antiviraux ++ en periode epidémique: diminue contagion

## Mecanisme d'action



## Masques



Masque FFP2 à défaut FFP1 (norme EN149)

## Tamiflu : quelles capacités de production ?



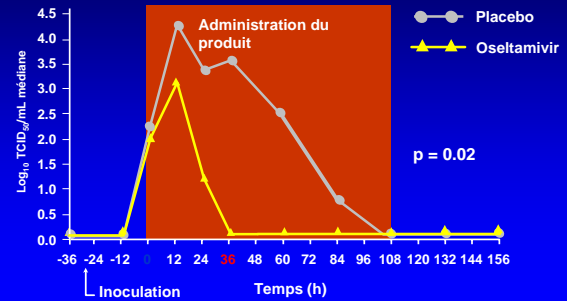
Badiane étoilée de Chine

## Les inhibiteurs de la neuraminidase (INA)

### Osetamivir

- Forme orale
- Gélules et suspension
- Diffusion systémique
- Traitement curatif adulte
- Traitement curatif enfant > 1 an
- Traitement prophylactique adulte
- Tolérance : troubles digestifs modérés et transitoires

## L'osetamivir en traitement d'une grippe expérimentale : concentrations nasales de particules virales



## Grippe Aviaire

- Inhibiteur NA : Zanamivir = Relanza

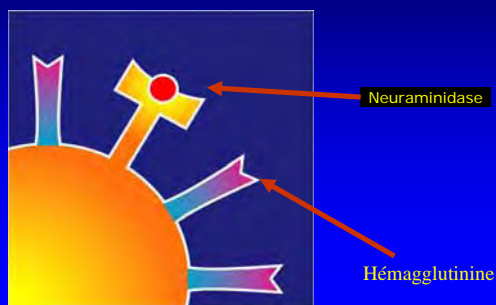
- 1er sur marché
- abandonné...Mais!
- spray :
- Effets indésirables



## Scintigraphie Te

Zanamivir

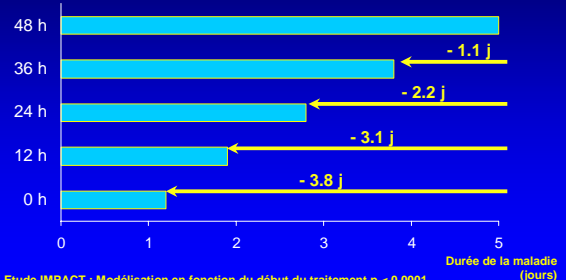
## Hémagglutinine et Neuraminidase des virus grippaux



## Etude IMPACT - Résultats

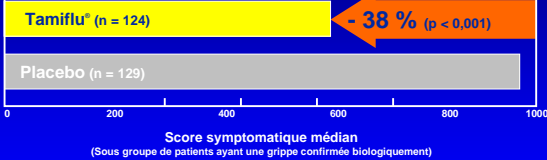
### Le traitement précoce optimise l'efficacité

Durée de la maladie chez les patients traités en fonction du délai entre les premiers signes et la première prise médicamenteuse



## oseltamivir : études cliniques chez l'adulte sain Efficacité sur la sévérité des symptômes

Réduction significative de la sévérité des symptômes

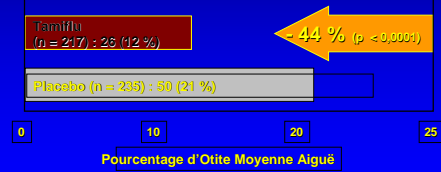


Guérison rapide de symptômes tels que :  
– Fièvre, myalgies, fatigue, toux, céphalées, mal de gorge

D'après Treanor JJ, et al. JAMA. 2000;283:1016.

## Traitement de la grippe de l'enfant par oseltamivir Efficacité sur l'Otite Moyenne Aiguë

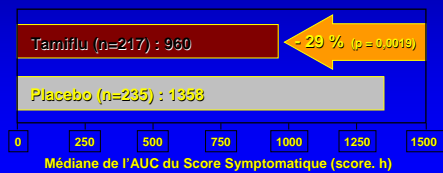
Réduction du risque relatif d'Otite Moyenne Aiguë



Whitley RJ, et al. Pediatr Infect Dis J. 2001; 20 : 127-33

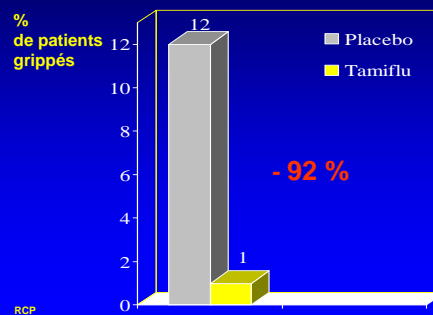
## Traitement de la grippe de l'enfant par oseltamivir Efficacité sur la sévérité des symptômes

Réduction significative de la sévérité des symptômes de la grippe chez l'enfant



Whitley RJ, et al. Pediatr Infect Dis J. 2001; 20 : 127-

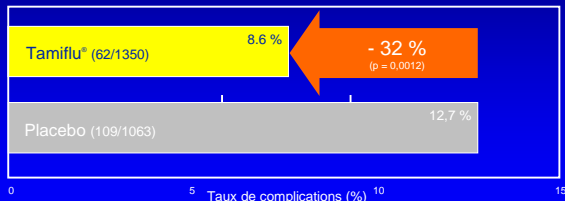
## Oseltamivir : en prophylaxie post-exposition



RCP

## oseltamivir : études cliniques chez l'adulte sain Efficacité sur les complications secondaires

Réduction des complications des voies respiratoires basses traitées par antibiotiques

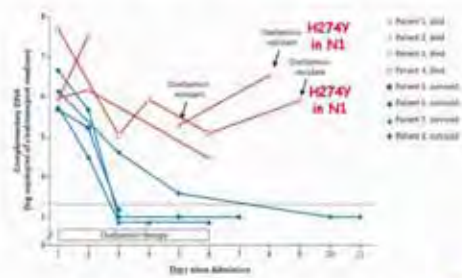


Se reporter au RCP

D'ailleurs, au cours des épidémies grippales, les patients ont la grippe.



### Emergence de virus résistants à l'oseltamivir



(de Jong et al, 2005)

### Vaccins anti-grippaux davantage de questions que de réponses

- Quelle souche ?
  - Développement d'un candidat vaccin contre H5N1
- Quelle concentration ?
  - Plusieurs doses pourraient être nécessaires ++
  - 90 microg x 2 à 3 semaines d' intervalle
  - Adjuvant
- Quelles capacités de production ?
  - 300 millions de doses au plan mondial en 2004
  - De nombreuses extensions de capacités pour 2008/09

### Antiviraux :Strategie INA

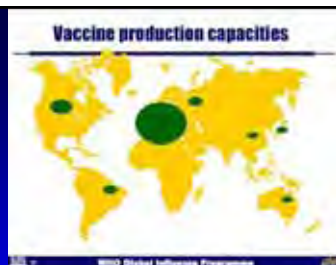
- Strategie de distribution +++ = difficile
- Doses ↗, Durée ↗?
- ↗ Stocks
- Malades ++
- Professionnels : santé...
- Strategie familiale ?
- Amantadine/Rimantadine:f (Sensibilité)
- Recherche : Nouveaux antiviraux
  - Peramivir – A315675
  - Lectines-Catechines-Antisens

### Vaccin Grippe

- 13 Fabriquants
- 22 Etudes cliniques
- Virus entier ou Sous-Unités
- Œuf ou Culture cellulaire
- Virus Atténué ou Inactivé
- Avec ou Sans Adjuvant (Alu,MF 59,Virosomes)

### GRIPPE Prévention

- Vaccin :
  - classique
  - aviaire : prepandémique: ↗
  - anti mutant



### Vaccins Prototypes

- Souches
  - Clade 1: A/Vietnam/1203/04; A/Vietnam/1194/04
  - Clade 2: A/Indonesia/5/2005; A/BH6/Qinghai/1A/2005; A/Wosper Swan/Mongolia/244/2005; A/Turkey/Turkey/1/2005

Construction d'un virus vaccinal atténué par génétique inverse  
Lets de vaccin pilotes  
Essais cliniques

- Définir conditions d'administration
  - sujets naïfs /vaccin monovalent**
  - Charge antigénique et forme de l'antigène (entier ou fragmenté)
  - nombre d'injections multiples
  - nécessité d'adjuvant (Alu; MF59; autres)
- Evaluer les réactifs de standardisation
- Evaluer méthodes pour étudier la réponse à la vaccination
- Etablir dossier réglementaire pour autorisation de mise sur le marché accélérée

**VACCIN PANDEMIQUE: délai 4-6 mois**

## Vaccins : Strategie

- Vacciner ++
- Vaccin pre-pandémique : intérêt croissant  
efficacité ; communauté Ag
- Vacciner les enfants : +++
- Capacités de fabrication  
stocks ++  
répartition – distribution  
« principe de partage » ?!!!

## Grippe aviaire « actuellement »

- Parmi les virus aviaires: H5N1 +++
- Asie du Sud-Est
- Extension géographique
  - ➔ Surveillance
    - Epidémiologique
    - Virale: Mutations ++
  - ➔ Prévention « Aviaire »
    - Abattage
    - Vaccination « en couronne »

## Préparation « France »

- Masques :
  - FFP2 : 140M ➔ 285M
  - Chirurgicaux : 500M 1 Milliard
  - Recyclable personnel : à l'étude
- Antigrippaux :
  - Tamiflu : 13,3M ➔ 33M (Tt)
  - Relenza : 400000...
- Vaccins :
  - Anti H5N1 : 2M
  - Antimutants : 40M ➔ 60M
- Gestes « Barrière »: Campagne

## Grippe aviaire Organisation générale

- Surveillance
- Contrôle frontières
- Quarantaine
- Hospitalisation
- Transports Circulation
- Alimentation
- Ecoles: Absentéisme  
Consequences
- Sécurité
- ... etc...

Politiques  
+ Experts



## Le plan gouvernemental « pandémie grippale »

(cf. Plan OMS 2005):

- Phase 1 :** absence d'épizootie à virus grippal HP  
**Phase 2 :** apparition d'une épizootie à virus HP sans cas humain  
 (A) à l'étranger, (B) en France.  
**Phase 3 :** apparition de cas humains isolés,  
sans transmission interhumaine.  
 (A) à l'étranger, (B) en France.  
**Phase 4 :** apparition d'une transmission interhumaine, cas  
 isolés et localisés, (A) à l'étranger, (B) en France.  
**Phase 5 :** extension des cas de transmission interhumaine  
 en larges foyers, (A) à l'étranger, (B) en France.  
**Phase 6 :** extension non maîtrisée de l'épidémie > pandémie





## Signes de gravité de grippe

### Signes d'insuffisance respiratoire (ou grippe maligne)

- Fièvre > 40°C ou < 35°C
- Polypnée >30/min, cyanose, tirage, battement des ailes du nez
- Signes de choc, hypotension artérielle TAs < 90mmHg ou < 40 mmHg par rapport à la tension artérielle habituelle.
- Tachycardie > 125/min
- Douleur thoracique.
- Crépitants bilatéraux à l'auscultation pulmonaire
- Saturation en oxygène en air ambiant < 92% (environ PaO2 à 60mmHg)
- Troubles de la conscience, raideur de nuque, stupeur, agitation, coma
- Autres complications : Purpura, ictère, myosite, myopéricardite...

Grippe A / CL-FB/SPILE-ARHP / 21.10.09

## Le plan de lutte contre la pandémie aviaire



- Restriction des voyages ?
  - Non
  - Pas de contact avec les animaux sur les marchés
  - Pas d'importation d'oiseaux en provenance d'Asie



## Critères d'hospitalisation complémentaires chez l'enfant

### Un seul facteur présent suffit à justifier l'hospitalisation

- Apnées et troubles de la vigilance
- Difficultés alimentaires
- Mauvaise tolérance clinique de la fièvre, malgré des mesures adaptées
- Déshydratation aiguë
- Âge < 3 mois
- Antécédents de prématurité
- Précarité familiale

Grippe A / CL-FB / 21.10.09

## Amplification médiatique / Actualité



## Conseils aux patients symptomatiques non hospitalisés

- ❖ Surveiller la température matin et soir pendant 15 jours: si fièvre et/ou aggravation des signes respiratoires
  - ❖ porter le masque chirurgical
  - ❖ Consulter rapidement votre médecin traitant
- ❖ Suivre ces conseils :
  - ❖ Appliquer les mesures d'hygiène personnelles communes
  - ❖ Éviter les zones et lieux peuplés, transports publics
  - ❖ Rester chez soi, jusqu'à disparition des symptômes
- ❖ Venir à la consultation de suivi

Grippe A / CL-FB / 21.10.09



## Points Importants : Reflexions

1. Modeliser ++ :outil à la decision
2. Renforcer stocks Antiviraux (Doses.Indications..)
3. Dispositifs logistiques (Production-Distribution)
4. Immunoglobulines humaines ?
5. Tests rapides (strategie vaccinale...)
6. Vaccination antipneumococcique
7. Vaccination pre pandemique (Commandes ++)
8. Accelerer moyens de production vaccinale
9. Ne pas perdre avantage ➡ R et D +++
10. Diversifier les moyens (ne pas etre tributaire!)

## *Naissance, vie et mort des maladies infectieuses* Charles Nicolle, 1930



- Ce qui est nouveau, ce n'est pas la survenue d'une maladie antérieurement inconnue, c'est cette survenue au sein d'un monde qui se croyait définitivement aseptisé, protégé et tranquille.
- Les migrations humaines importeront en tous pays les maladies humaines et animales de chaque région. L'œuvre est déjà avancée, elle est assurée d'avenir.

## Epidemie / Pandemie

- Plan Preparation Global +++
- Egoisme / Solidarité
- Medecine de « ville » - Hopital
- Plan de Continuité activités
- Bon gestionnaire de crise > Bon plan

## Grippe Aviaire Realité...ou...



...« much ado  
about nothing »



W.Shakespeare

## Conclusion



La menace d'une pandémie grippale humaine existe  
Pour l'instant, le virus H5N1 ne semble pas avoir de  
« potentiel pandémique » chez l'homme...  
Mais des modifications génétiques peuvent changer  
l'épidémiologie de ce virus  
D'autres virus du groupe A inattendus peuvent émerger !

Grippe A / CI-FB / 21.10.05