



X^{èmes} 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





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
n	45	642	173	30	53
Signes respiratoires					
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
Signes digestifs					
Diarrhées	5%	25	23%	10%	28%
Vomissements	ND	25%	15%	46%	ND
Evolution					
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^{°C} : 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 \approx 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 \approx 2% (WER 20 mai 2009)
 - OMS : 125/21940 \approx 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
Adulte		
Réduction des complications respiratoires chez le sujet sain	50 % Treanor JJ ¹	28 % Monto AS ⁷
Réduction des infections respiratoires chez le sujet à risque	34 % Kaiser L ² 58 % (> 60 ans) Nordstrom BL ³	38 – 40 % Lalezari J ⁸
Réduction du risque d'hospitalisation	59 % Kaiser L ²	ND
Réduction du risque de mortalité à 15 jours	71 % McGeer A ⁴	ND
Enfant		
Réduction des OMA	44 % Whitley RJ ⁵	ND
Réduction des pneumonies	53 % Iacuzo DA ⁶	ND



Prophylaxie Post Exposition Grippe Saisonnière Confirmée

	Efficacité	IC 95%	TT	Placebo
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		
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 »



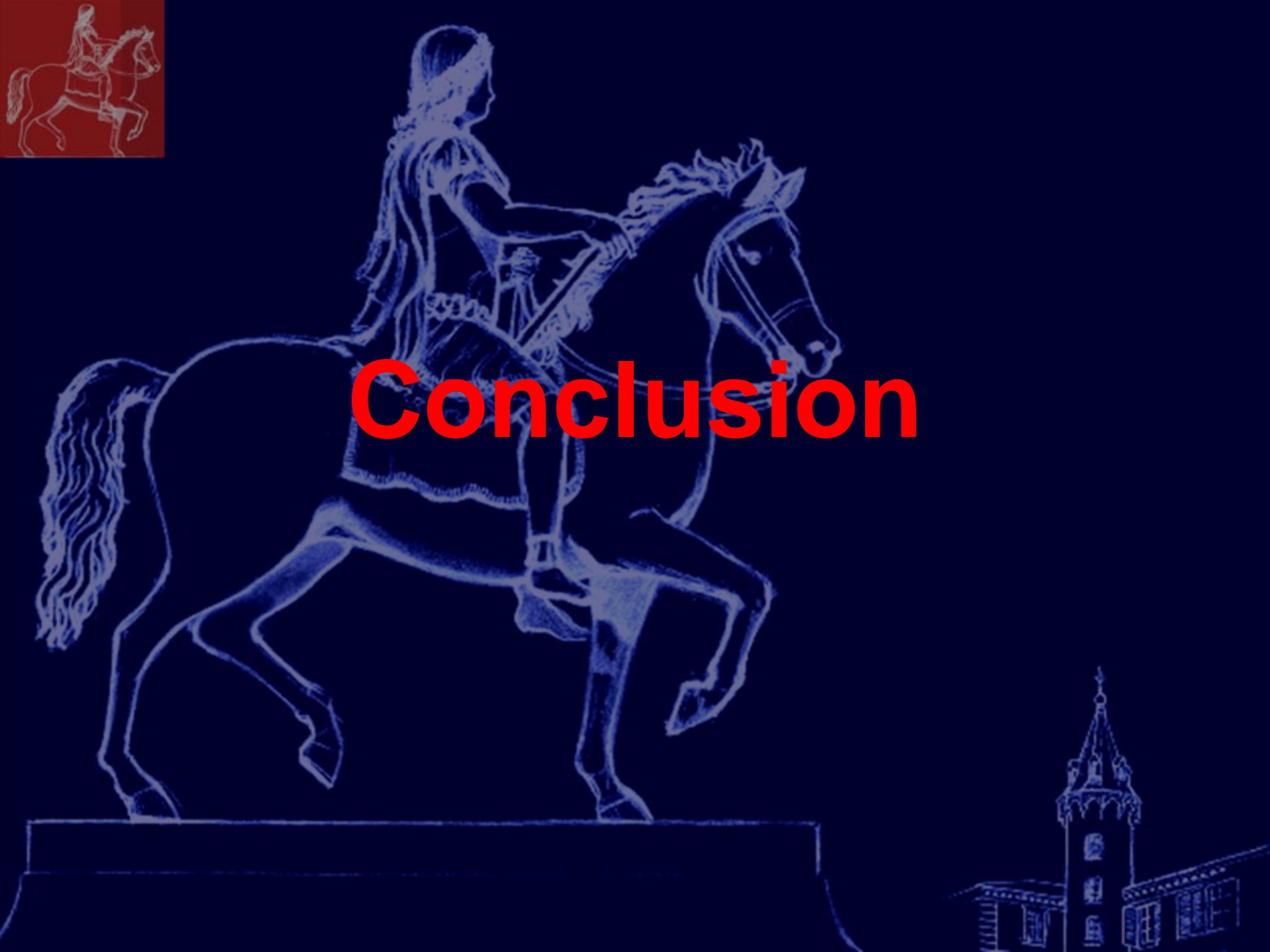
3^e Hypothèse : Scénario Catastrophe



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



Conclusion





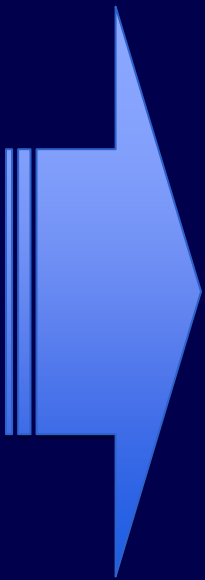
« The only thing certain about influenza viruses is that nothing is certain »

**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 ?

