

La grippe aviaire chez l'homme
Épidémiologie et Aspects cliniques

Docteur Ahmed Ghoubontini

M.C.A Service de Maladies Infectieuses

CHU La Rabta.

Introduction

Les virus grippaux sont les virus A, B et C.

Les virus A provoquent les formes graves.

Les volailles représentent le réservoir le plus important de ces virus.

La grippe se transmet essentiellement par la voie aérienne.

Nous connaissons:

Les virus de la grippe humaine.

Les autres virus notamment le sous type H5N1 responsable d'épidémie chez les volatiles et de quelques cas chez les humains.

Introduction 2.

- La grippe aviaire, provoquée par des souches A du virus grippal, est une maladie infectieuse affectant les oiseaux. On la retrouve dans le monde entier. On pense que tous les oiseaux sont sensibles à cette infection, mais de nombreuses espèces sauvages peuvent être porteuses de ces virus sans signe pathologique apparent.

Historique.

- Au XXe siècle on a dénombré trois pandémies grippales.
- En 1918-1919, la pandémie dite de la « grippe espagnole » (virus A H1N1) a touché le monde entier. Les estimations disponibles sur le site de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) indiquent qu'au moins 40 millions de personnes en sont décédées.
- Les pandémies suivantes ont été beaucoup moins sévères : en 1957-58, la « grippe asiatique » (virus A H2N2) et,
- en 1968-69, la « grippe de Hong-Kong » (virus A H3N2).

- Physiopathologie

La transmission des virus aviaires

- **Les virus qui affectent les oiseaux sont nombreux. Ils ne sont pas toujours hautement pathogènes.**
- **Les virus (16 HA et 9 NA) affectent les oiseaux sauvages aquatiques.**
- **En 1878, en Italie, les premiers cas de grippe aviaire hautement pathogène en été rapportés chez les oiseaux.**
- **Jusqu'à ce jour les cas de grippe aviaire hautement pathogène ont été causés par les sous types viraux H5 et H7.**
- **Le virus H5N1 est introduit chez les volailles par des espèces d'oiseaux migrateurs.**

- **Les virus aviaires hautement pathogènes (H7 et H5):**
- **Se transmettent entre les volailles,**
- **Peuvent être « transportés » d'un élevage à l'autre.**
- **Survivent en dehors de l'organisme des oiseaux.**

- *Les virus hautement pathogènes peuvent survivre longtemps dans l'environnement, notamment à basse température.*
- *On sait par exemple que les virus H5N1 hautement pathogènes survivent au moins 35 jours à basse température (4 °C) dans les déjections d'oiseaux.*
- A une température beaucoup plus élevée (37 °C), on a montré une survie de 6 jours dans des échantillons de matières fécales.

- *La contagiosité et le mode de transmission*
- *Entre les animaux*
- les virus de la grippe
- Hautement contagieux dans les populations de volailles,
- Se transmettent facilement d'une exploitation agricole à l'autre avec:
 - les déplacements des oiseaux, des personnes (notamment lorsque les chaussures ou les vêtements sont contaminés).
 - les véhicules, les équipements, la nourriture et les cages.

- **Les virus grippaux :**

- **ont normalement une grande spécificité d'espèce,**

- Depuis 1959, l'infection humaine par un virus grippal aviaire n'a été établie qu'à 10 reprises.

- Sur les centaines de souches de virus grippaux aviaires A, **quatre seulement ont provoqué des infections humaines :**
H5N1, H7N3, H7N7 et H9N2.

- En général, l'infection humaine par ces virus entraîne des symptômes légers et une maladie bénigne....

- à une exception notable près : le virus H5N1**
hautement pathogène.

- **Le virus H5N1 est préoccupant**

Pour certaines raisons

- **Il a provoqué le plus grand nombre de cas humains très graves et le plus grand nombre de décès.**
- **Il a franchi la barrière des espèces**
- **Le virus H5N1 pourrait déclencher une nouvelle pandémie de grippe car il pourrait acquérir la capacité de se transmettre efficacement et durablement d'une personne à l'autre**

- Le virus peut améliorer sa transmissibilité interhumaine par deux mécanismes principaux.
- 1. Le réassortiment: échange de matériel génétique entre les virus humains et aviaires au cours de la co-infection d'un sujet humain ou d'un porc.
- 2. Un processus plus progressif de mutation adaptative, la capacité du virus à se fixer aux cellules humaines

Les facteurs et comportement à risque pour une infection humaine

- Les contacts directs avec les volailles malades

Les infections humaines ont disparu après la destruction rapide, en trois jours, de toutes les volailles de HongKong.

- Les études menées sur les membres des familles et les contacts sociaux des patients, les soignants qui se sont occupés d'eux et les personnes chargées de l'abattage des volailles n'ont mis en évidence qu'une propagation interhumaine extrêmement limitée, voire nulle.

- *À ce jour, tout porte à croire que le contact étroit avec des oiseaux malades ou morts est la principale source d'infection humaine par le virus H5N1.*

- **Les voies de contamination chez l'homme**

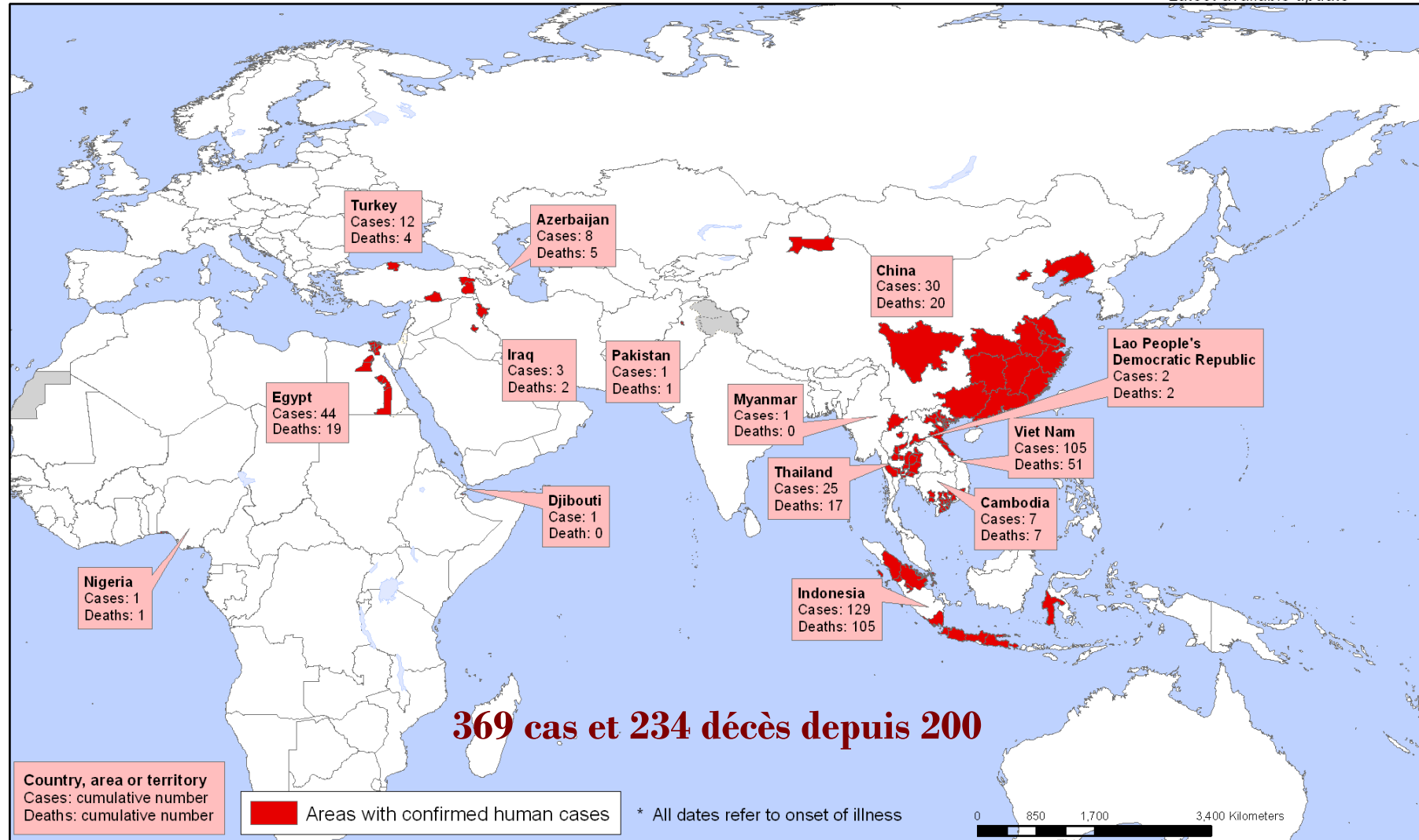
- 1. L'abattage,
- 2. la plumée,
- 3. la découpe et la préparation des oiseaux infectés
- l'exposition des enfants à des déjections de poulets
 - 4. La baignade dans des eaux infectées
 - 5. Autres facteurs
 - comme le rôle éventuel d'oiseaux péri domestiques, pigeons par exemple, ou
- l'utilisation de déjections d'oiseaux non traitées comme engrais.

- La grippe aviaire chez chez l'homme.
 - L'infection par le H5N1.

Cas cumulés de l'infection H5N1 chez l'homme

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

Status as of 28 February 2008
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
World Health Organization
© WHO 2008. All rights reserved

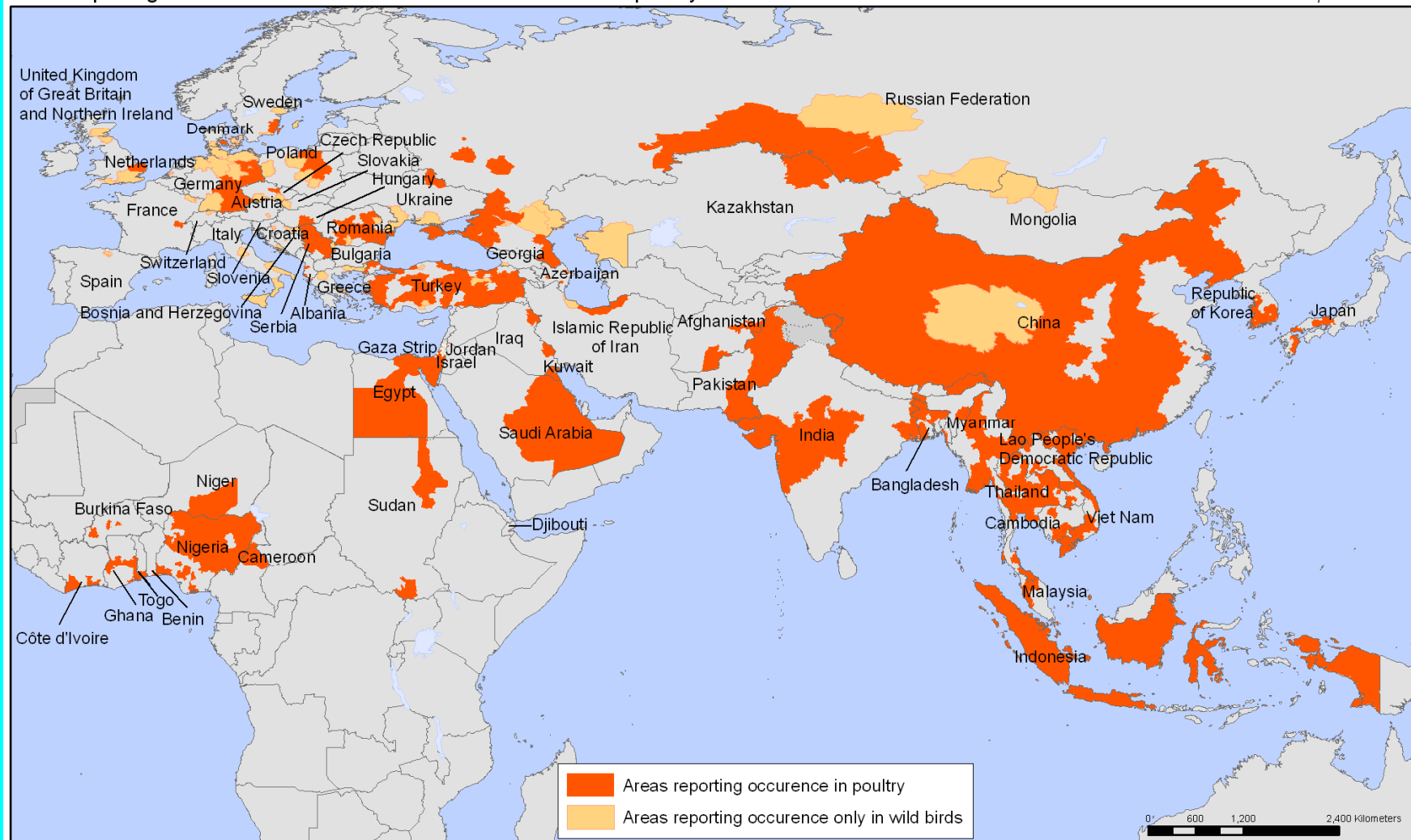
Nombre de cas cumulés et confirmés d'infection par le H5N1 chez l'homme depuis 2003

Country	2003		2004		2005		2006		2007		2008		Total	
	Cas	DC											Cas	DC
Azerbaijan	0	0	0	0	0	0	8	5	0	0	0	0	8	5
Cambodge	0	0	0	0	4	4	2	2	1	1	0	0	7	7
Chine	1	1	0	0	8	5	13	8	5	3	3	3	30	20
Djibouti	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
Egypte	0	0	0	0	0	0	18	10	25	9	3	1	46	20
Indonesia	0	0	0	0	20	13	55	45	42	37	12	10	129	105
Iraq	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	3	2
Laos	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	2	2
Myanmar	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
Nigeria	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
Pakistan	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
Thailand	0	0	17	12	5	2	3	3	0	0	0	0	25	17
Turkey	0	0	0	0	0	0	12	4	0	0	0	0	12	4
Viet Nam	3	3	29	20	61	19	0	0	8	5	4	4	105	51
Total	4	4	46	32	98	43	115	79	86	59	22	18	371	235

Cas cumulés des infections par le H5N1 chez les oiseaux

Areas reporting confirmed occurrence of H5N1 avian influenza in poultry and wild birds since 2003

Status as of 03 March 2008
Latest available update



 **World Health Organization**
© WHO 2008. All rights reserved

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.

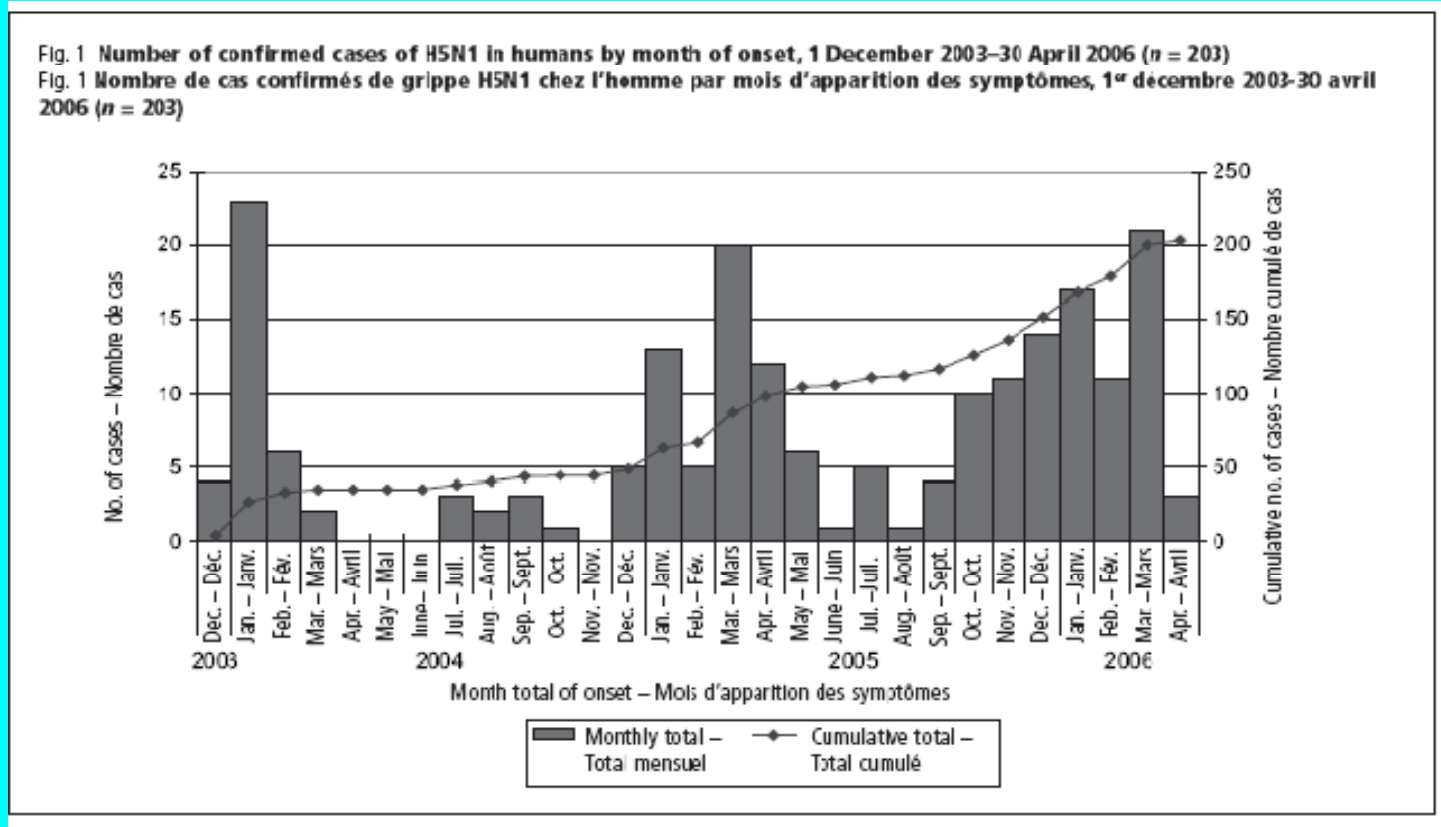
Data Source: World Organisation for Animal Health (OIE) and national governments
 Map Production: Public Health Mapping and GIS
 World Health Organization

- Le diagnostic clinique est évoqué
(devant des signes cliniques évocateurs)

- 1. *Chez une personne, contact étroit avec des oiseaux dans une zone des flambées de grippe aviaire H5N1 confirmée.*
- 2. *Exposition à un environnement contaminé par des déjections d'oiseaux infectés.*
- 3. *Aucun cas de transmission interhumaine efficace n'ayant pu être établi à ce jour.*
- 4. *Des antécédents de consommation de volailles dans un pays affecté ne constituent pas un facteur de risque.*
- 5. *Séjour dans un pays infecté et possible contact avec des animaux malades*

- La survenue des cas dans le temps
 - La saison d'hiver et de printemps dans l'hémisphère nord.

La courbe épidémique de 203 cas humains d'infection par le H5N1 de 2003 à 2006.



La courbe des nouveaux cas de grippe humaine H5N1 montre 3 pics au cours de la période allant de décembre 2003 à avril 2006, laquelle correspond approximativement aux saisons d'hiver et de printemps dans l'hémisphère Nord.

OMS : RELEVÉ EPIDEMIOLOGIQUE HEBDOMADAIRE, No 26, 30 JUIN 2006.

Les caractéristiques sociodémographiques

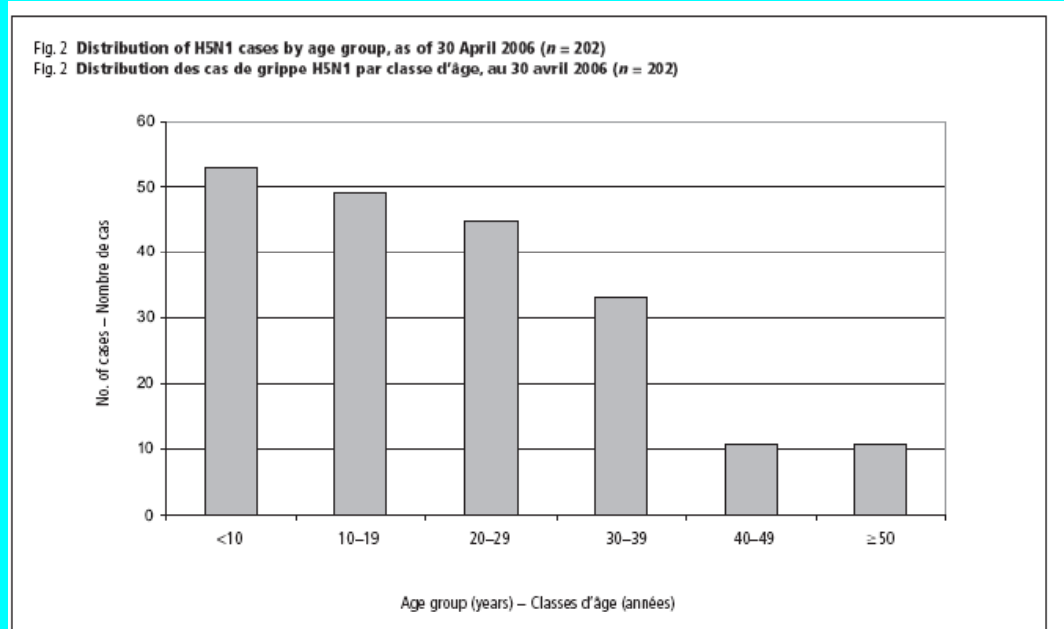


Table 2 Human H5N1 cases by sex and by age group (n = 202)
 Tableau 2 Cas de H5N1 détectés chez l'homme par sexe et classe d'âge (n = 202)

Age group (years) – Classe d'âge (ans)	Male – Homme	Female – Femme	Sex ratio ^a – Sex-ratio ^a
< 5	13	8	1.6
5–9	19	13	1.5
10–19	18	31	0.6
20–29	18	27	0.7
30–39	17	16	1.1
40–49	5	6	0.8
≥50	6	5	1.2
Total	96	106	0.9

^a Ratio given as male:female. – Rapport donné sous la forme homme/femme.

Fréquence des cas chez les enfants et les sujets jeunes.
Dans une étude de 203 cas (OMS)

L'âge médian des cas confirmés est de 20 ans.

L'âge des cas se situe entre 3 mois et 75 ans (n = 202).

La moitié des cas étaient des sujets âgés de moins de 20 ans et,

90% étaient des sujets <40 ans (Fig. 2).

On a 53 cas âgés de moins de 10 ans,(26%).

21 enfants avaient <5 ans et

32 autres entre 5 et 9 ans.

- **Tableau clinique.**

- **Les symptômes initiaux**

- 1. Une forte fièvre, normalement au-dessus de 38 °C, + syndrome grippal.
- 2. Une diarrhée, des vomissements.
- 3. des douleurs abdominales, thoraciques.
- 4. Saignements nasal et des gencives pour certains patients.
- 5. La diarrhée aqueuse sans présence de sang semble être plus courante avec la grippe aviaire H5N1 qu'avec la grippe saisonnière normale.
- 6. Encéphalite aiguë sans symptômes respiratoires.

• Les symptômes respiratoires

- nombreux sujets présentent des symptômes d'atteintes de l'arbre respiratoire inférieur lorsqu'ils consultent pour la première fois.
- **Les difficultés respiratoires apparaissent environ cinq jours après les premiers symptômes.**
- **On observe fréquemment :**
 - une détresse respiratoire,
 - une raucité de la voix et des craquements à l'inspiration.
 - Une expectoration productive et parfois teintée de sang.
 - Au cours de la flambée de Hong Kong, les patients gravement atteints avaient une pneumonie virale primaire ne réagissant pas aux antibiotiques.

Les signes cliniques

Table 2. Clinical Characteristics of the Patients on Admission.

Variable	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9	Patient 10
Days between exposure to poultry and onset of illness	—	—	—	—	3	2	3	4	3	3
Days since onset of illness	3	7	7	5	8	6	5	6	5	7
Sex	Female	Male	Male	Female	Female	Male	Female	Male	Male	Male
Age (yr)	12	5	10	8	8	13	16	18	24	23
Cough	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Dyspnea	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Sputum	No	No	No	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Diarrhea	Yes	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Rash	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Myalgia	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Conjunctivitis	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Fever	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Temperature (°C)	39.5	38.8	39.0	38.5	38.5	39.6	40.0	40.0	39.5	38.7
Blood pressure (mm Hg)	90/60	112/54	105/80	80/40	104/64	110/70	110/60	100/60	110/60	120/80
Respiratory rate (breaths/min)	65	70	64	60	40	40	40	60	50	28
Crackles	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Wheeze	No	No	No	No	No	Yes	No	No	No	No
Other	Enlarged liver	—	—	Bleeding gums	—	—	—	—	—	—

- Les examens para cliniques:
- ~ Les examens biologiques:
- Perturbations du bilan hépatiques : cytolyse.
- La leucopénie avec lymphopénie : presque constante. La thrombopénie.
- Le syndrome d'activation macrophagique : dans les cas sévères.
- La coagulation intra vasculaire disséminée.
- Les signes radiologiques:
- En cas de pneumonie montre des infiltrats bilatéraux.

Les données du laboratoire (10 patients)

N ENGL J MED 350:12 www.nejm.org MARCH 18, 2004

Table 3. Laboratory Values at Presentation.*

Variable	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9	Patient 10
Hemoglobin (g/dl)	13.4	12.6	12.4	12.3	11.3	13.4	11.9	14.5	15.8	17.6
Leukocyte count (per mm ³)	2,100	3,400	2,800	1,900	1,200	2,700	3,000	1,700	1,900	2,100
Lymphocyte count (per mm ³)	1,100	710	860	250	300	900	500	500	800	700
Neutrophil count (per mm ³)	850	2,410	1,900	780	700	1,300	2,500	1,100	1,100	1,300
Platelet count (per mm ³)	45,000	174,000	135,000	91,000	117,000	81,000	70,000	69,000	62,000	62,000
CD4:CD8 ratio	NA	NA	NA	NA	0.71	NA	0.62	0.75	0.59	1.08
ALT level (U/liter)	53.7	NA	NA	265	354	254	47	NA	NA	89
AST level (U/liter)	278	NA	NA	1,217	320	1,058	20	NA	NA	110
Serum creatinine (μmol/liter)	50	64	NA	27	34	14	71	89	43	121
Serum glucose (mmol/liter)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	19.0	13.5	11.7	4.9
Oxygen saturation during receipt of 40% oxygen (%)	50	70	86	50	95	85	67	81	80	90
Day of illness on which PCR for H5N1 performed	5	7	9	6	12	6	5	6	5	7
Viral culture	+	+	NA	NA	Pending	Pending	Pending	Pending	Pending	Pending
Influenza antigens	NA	NA	NA	NA	+	-	-	+	-	-
Blood culture										
Outcome	Died (day 6)	Died (day 17)	Died (day 14)	Died (day 7)	Recovered	Died (day 9)	Died (day 14)	Died (day 9)	Died (day 6)	Recovering

Les signes radiologiques

N ENGL J MED 350:12 www.NEJM.ORG MARCH 18, 2004

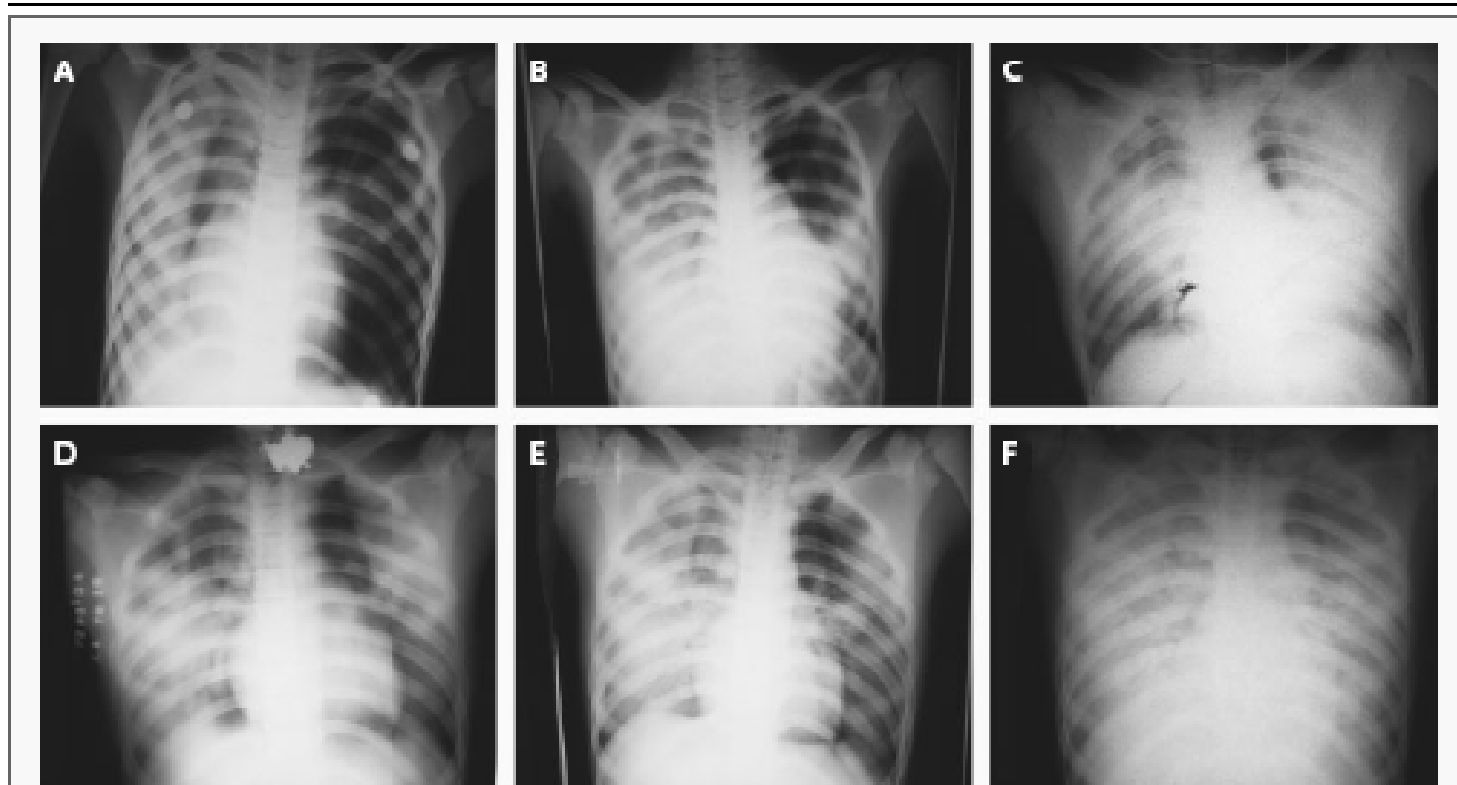


Figure 3. Chest Radiographs.

Radiographs from Patient 5 (Panel A), Patient 7 (Panel B), and Patient 9 (Panel C) show widespread consolidation, collapse, and interstitial shadowing. In Panels D, E, and F, three chest radiographs show the progression in Patient 8 on days 5, 7, and 10 of illness, respectively.

- Les examens virologiques:
- Isoler e virus : par écouvillonnage de la gorge, l'aspiration endo trachéale, les selles, le sang...
- Éviter les tests rapides.
- Sert à faire le diagnostic et à surveiller l'efficacité du traitement.
- La réplication virale persiste au-delà de deux semaines après le début de la maladie.
- Le malade cesse d'excréter le virus après la troisième semaine de la maladie.
-

- **Évolution**

- Chez les patients infectés par le virus H5N1, l'état clinique se dégrade rapidement.
- La détresse respiratoire s'installe en moyenne à J6 d'évolution (entre J4 et J13).
- En Turquie, les cliniciens ont observé une insuffisance respiratoire entre J3 et J5.
- La défaillance multi organique est une autre caractéristique commune.

Les complications et les décès

Les complications principales fatales sont la défaillance respiratoire et la défaillance multi viscérale.

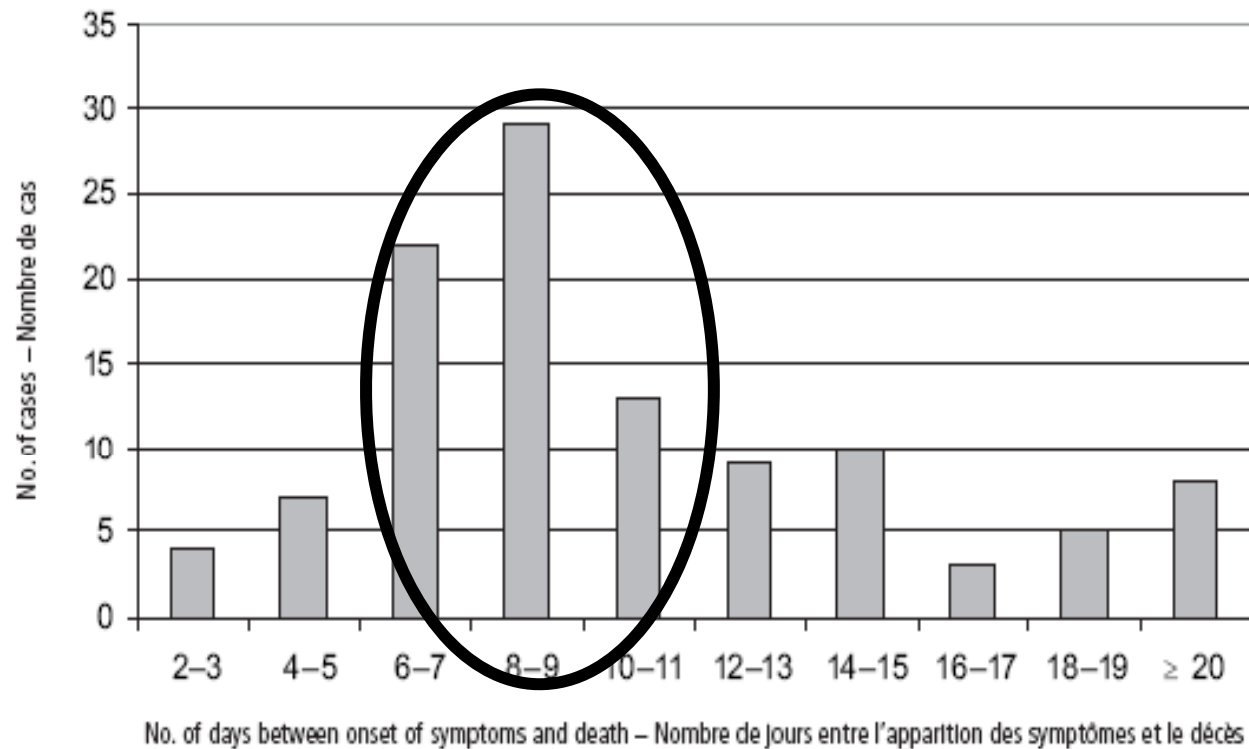
La létalité chez les personnes malades recensées à travers le monde est de 60%.

Le décès survient le plus souvent entre le sixième et le neuvième jours de la maladie.

Le délai de survenu des décès

Fig. 4 Number of days between onset of symptoms and death ($n = 110$)

Fig. 4 Nombre de jours séparant l'apparition des symptômes du décès ($n = 110$)



- La conduite du traitement

- Le traitement antiviral recommandé est l'Oseltamivir.
- L'association : Oseltamivir et amantadanes (Amantadine et Ramantadines) est permise en cas de souche sensible.
- Le traitement antibiotique est administré en cas de pneumonie.
- Les corticoïdes sont en principe contre indiqués, SAUF s'il y a une défaillance multi viscérale. Dans ce cas il faut utiliser l'hydrocortisone.
- La ventilation mécanique peut s'imposer, il faut éviter le barotraumatisme on donnant des faibles pressions de ventilation.
- L'oxygénothérapie.
- Les Immunoglobulines IV.

- Le traitement antiviral.

- Oseltamivir :

- n'est disponible que par la voie orale.
- Certaines souches sont résistantes .

- La posologie:

- Pour l'adulte et l'adolescent de plus de 13 ans, elle est de 150 mg par jour en deux prises de 75 mg pendant 5 jours. (On peut doubler la dose).
- Ce médicament n'est pas indiqué pour traiter les enfants de moins d'un an.
- En cas d'infection sévère par le virus H5N1, on peut aussi considérer une augmentation de la dose quotidienne ou de la durée de traitement, en gardant à l'esprit qu'à partir de 300 mg par jour, les effets secondaires augmentent eux aussi.
- Surveillance virale du traitement J4-5 et J7-8.
- Il arrive que l'absorption du médicament soit perturbée lorsque les patients sont gravement malades ou s'ils présentent des troubles digestifs sévères.

- l'oseltamivir (commercialisé sous le nom de Tamiflu) peut réduire la durée de la réplication virale et améliorer les perspectives de survie, dans la mesure où il est administré dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes.
- Dans les cas suspects, il convient de prescrire le plus vite possible l'oseltamivir (de préférence dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes) pour en optimiser les bienfaits thérapeutiques.
- Cependant, compte tenu de la mortalité importante que l'on associe actuellement aux infections à H5N1 et de la durée prolongée de la réplication virale, on peut aussi envisager d'administrer ce médicament chez les patients se présentant à un stade plus tardif.

- Les autres antiviraux.

- Le Zanamivir en IV Le Peramivir (Essai thérapeutique) semble pouvoir être une alternative en cas d'e l'impossibilité de donner un traitement orale convenable.
- L'Amantadine et la Rimantadine en monothérapie sont contre indiquées.

• Les autres mesures

- Isoler le malade, assurer un renouvellement d'air dans la chambre.
- Réduire au maximum les déplacements du malade
- Port de masque, lunettes, blouse, chaussures, gants par le personnel soignant.
- **Pour les masques la référence est : NIOSH- certifié N95, EU FFP2 ou équivalent.**
- La livraison d'oxygène au patient obéit à des règles : éviter les systèmes qui laissent diffuser les sécrétions bronchiques du patients.
- Les produits biologiques doivent être manipulés avec prudence.
- Les déchets (la poubelle) provenant du patient doivent être acheminer par un circuit à part et considérés comme dangereux.

- Conclusion

- Pour l'instant, la grippe aviaire H5N1 reste avant tout une maladie des oiseaux et la barrière d'espèce reste un obstacle important .
- Il faut surtout agir par la prévention et l'éducation