

Hith Induenza Virus

Nous vivons une période historique
1)Une pandémie tant attendue, suivie au cas pas cas, sur toute la planète et en temps réel
2) Nous allons, peut-être, commencer à comprendre la grippe ...!

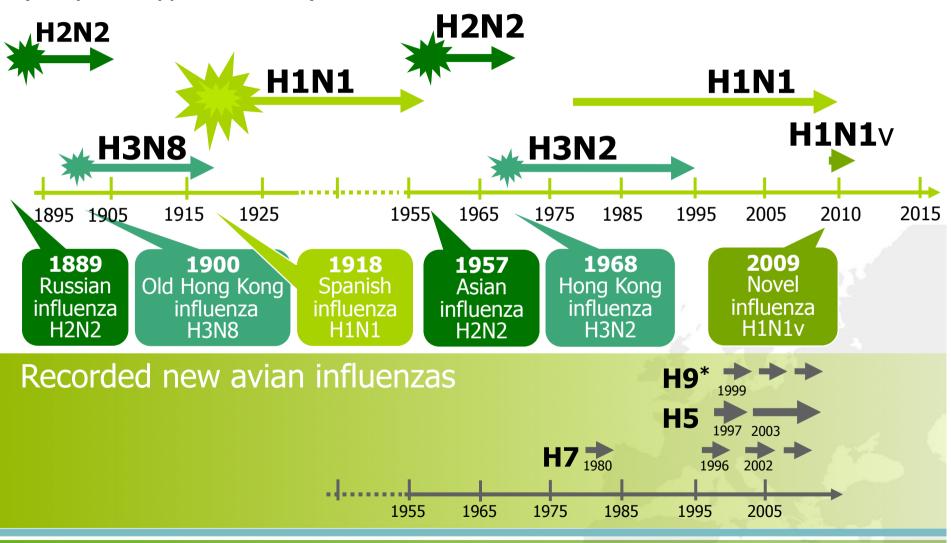
May 2, 2009 CDC Influenza Laboratory

Pandemics of influenza



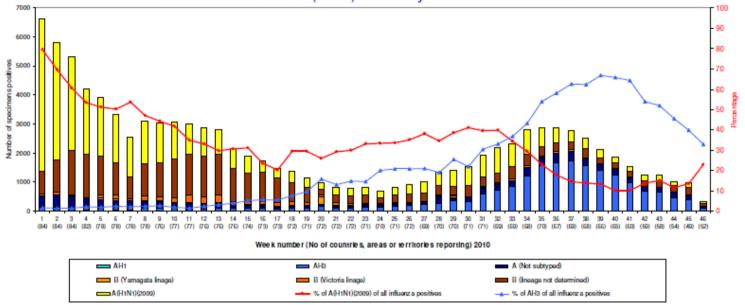


Recorded human pandemic influenza (early sub-types inferred)



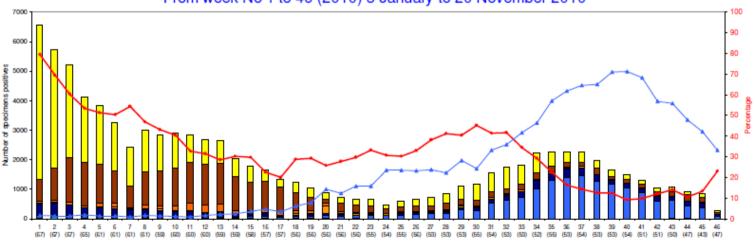
Global circulation of influenza viruses

Number of specimens positives for influenza by subtypes From week No 1 to 46 (2010) 3 January to 20 November 2010



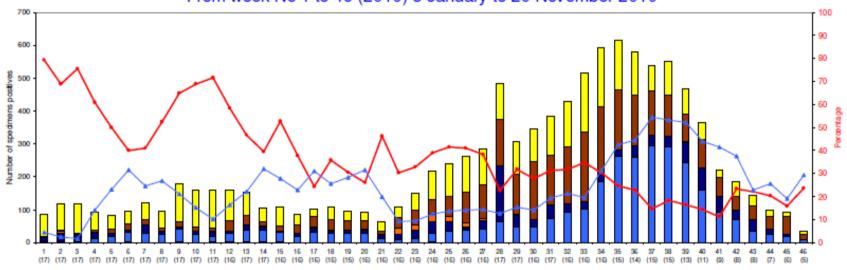
Northern hemisphere circulation of influenza viruses

Number of specimens positives for influenza by subtypes From week No 1 to 46 (2010) 3 January to 20 November 2010



Southern hemisphere circulation of influenza viruses Number of specimens positives for influenza by subtypes

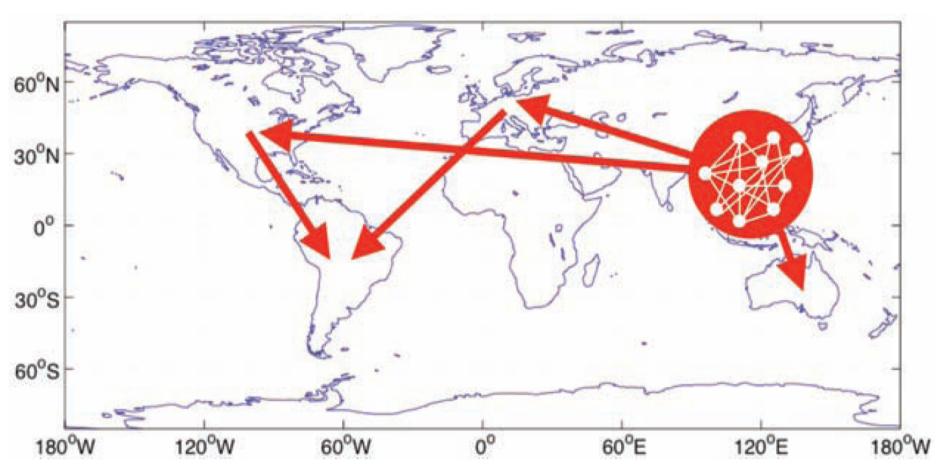
From week No 1 to 46 (2010) 3 January to 20 November 2010



Week number (No of countries, areas or territories reporting) 2010

INFLUENZA PANDEMICS IN THE 20TH CENTURY			
When?	1918 "Spanish Influenza"	1957 "Asian Influenza"	1968 "Hong Kong Influenza"
How Many Deaths?	40-50 million deaths worldwide	2 million deaths worldwide	1 million deaths worldwide
What kind of virus?	A more virulent form of the influenza virus	Milder virus than the one responsible for the 1918 pandemic	Even milder virus than the Asian Influenza virus
Who was Most Affected?	Fatalities occurred in previously healthy people 15-35 years of age	Deaths occurred in persons with underlying disease conditions	Deaths occurred in persons with underlying disease conditions
What About Prevention and Medical treatment?	An effective influenza vaccine was not available until 1933	Vaccines and antiviral medication were available but supplies were not adequate to meet need	Vaccines and antiviral medication were available but supplies were not adequate to meet need

The Global Circulation of Seasonal Influenza A (H3N2) Viruses



Antigenic and genetic analysis of the hemagglutinin of ~13,000 human influenza A (H3N2) viruses from six continents during 2002–2007

Numbers affected in seasonal influenza epidemics and pandemics 4Qverall clinical attack rate in 40% previous pandemics) clinical attack rate (%) 35% 30% 25% 20% 15% 10% 5% 0% 1918 New 1918 1918 1957 SE 1968 Seasonal influenza York State Leicester Warrington London Kansas City and Wigan

Seasonal influenza compared to pandemic — proportions of types of

cases

Réanimation 10 à 25% des hospitalisés 0,1 à 0,2% des cas cliniques / 10% des hospitalisés

Requiring hospitalisation

2% des cas cliniques



Clinical clinique 15-30% (50 à 66% des infectés)

Asymptomatic

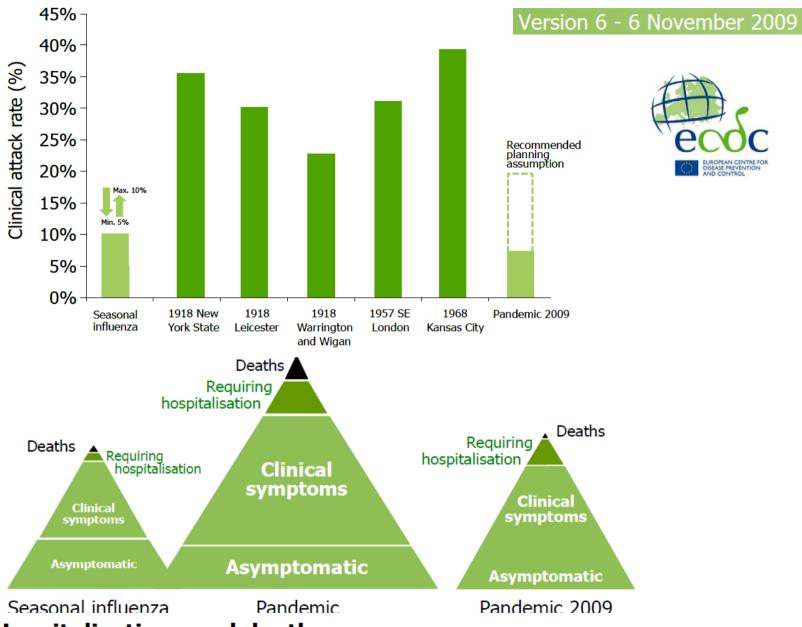
33 à 50% des infectés

Pandemic

Scénario « le pire » PLANIFICATION

Seasonal influenza

Taux attaque Infection 22,5 à 40,5%



Hospitalisations and deaths

Seasonal influenza: Older adults and people in clinical risk groups.

Pandemic 2009: Children, younger adults, pregnant women, people in clinical

risk groups.

11 November 2009



Summary of impact (a reasonable worst case over the full course of the first year of the pandemic)

Clinical attack rates: up to 20%²

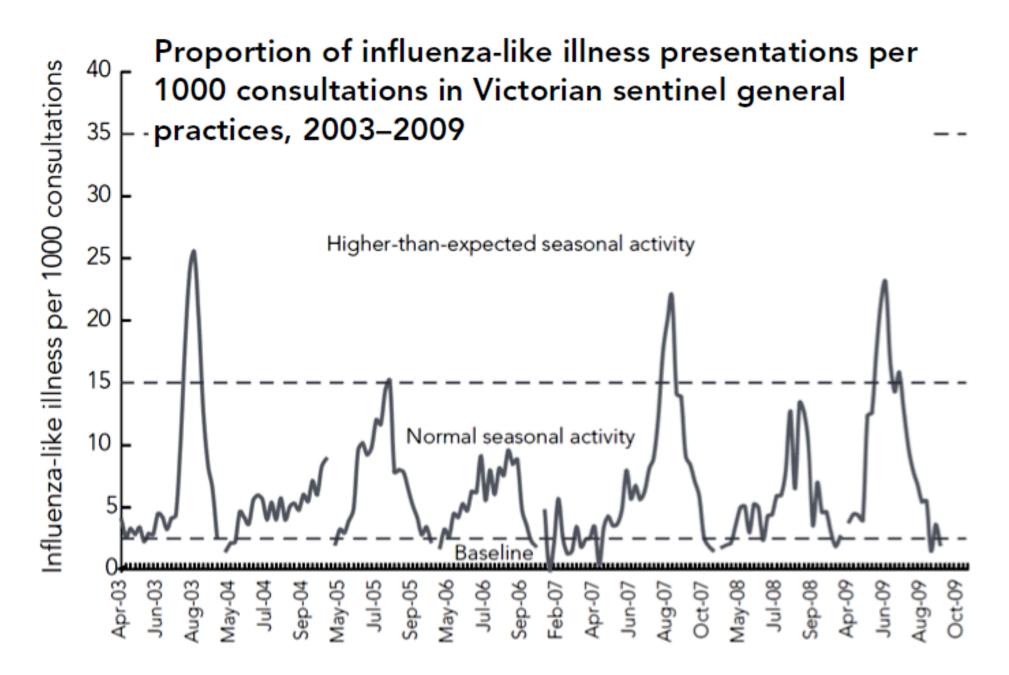
Mortality rates: up to 3 per 10⁵ of population

Hospitalisation rates: up to 100 per 10⁵ of population

Absenteeism No different from a severe normal winter

(Applies to countries that did not have a significant first wave of infection in early to mid-2009)

Pas une prévision mais aide à la planification

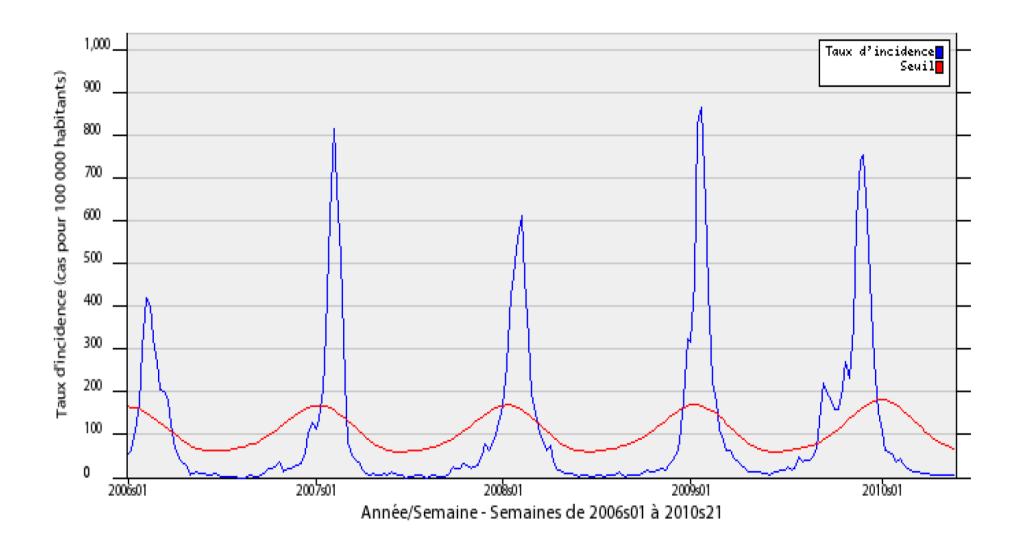


Istres a décidé vendredi de fermer pour sept jours une de ses crèches après la confirmation d'un cas de grippe H1N1 et l'apparition de deux cas suspects parmi le personnel, premier cas connu de fermeture d'établissement lié à la grippe depuis la rentrée.



Le concert de Johnny Hallyday prévu le 20 septembre à Saint-Denis-dela-Réunion est annulé en raison de l'épidémie de grippe H1N1, a annoncé vendredi le producteur du chanteur, son entourage précisant que l'assurance de la tournée ne couvrait pas ce risque.



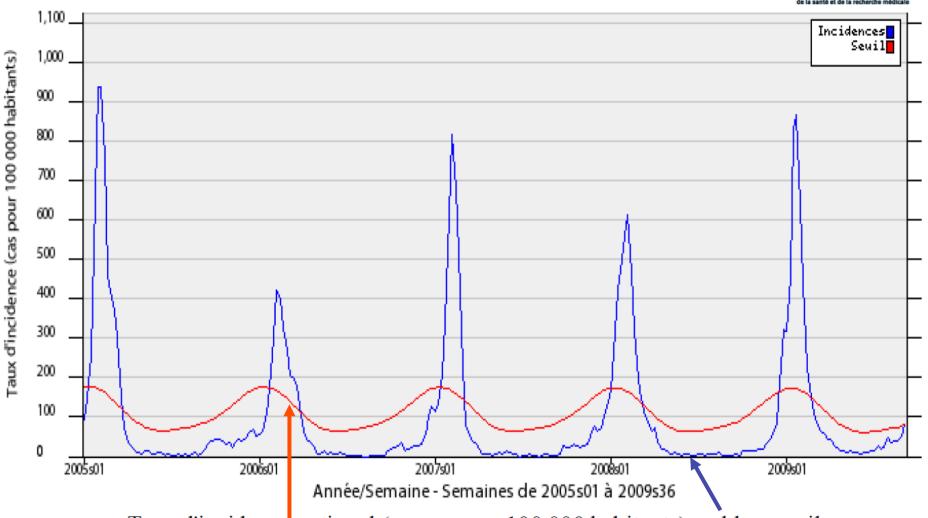


Semaine 21 : 24-30 mai 2010

Réseau Sentinelles, Grippe, France entière

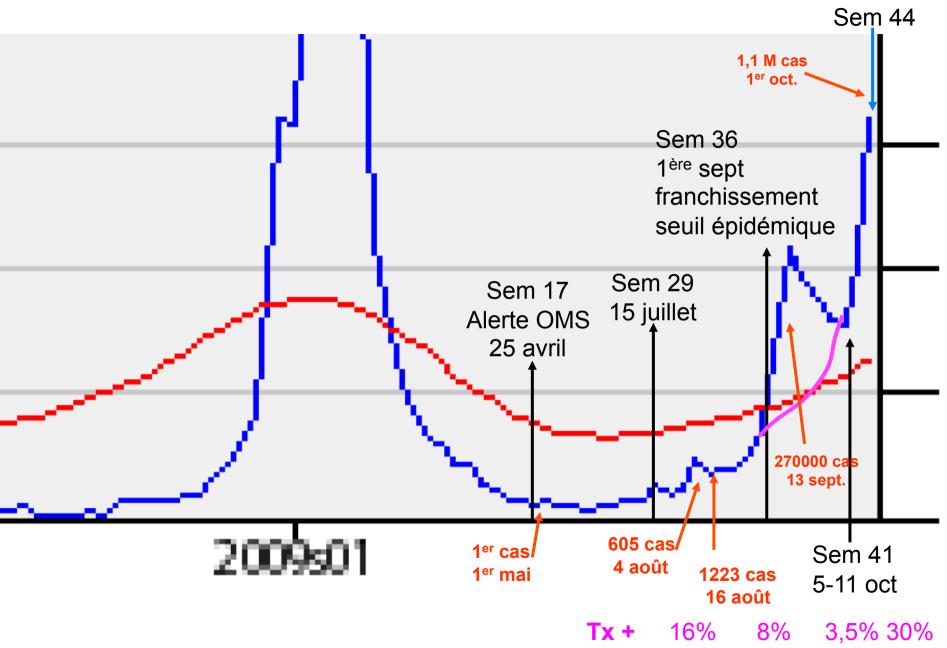
Vagues hivernales de grippe « saisonnière » Co-circulation de 2 à 3 souches (A et B) « excès de mortalité » (en moyenne 2500/an)





Taux d'incidence national (en cas pour 100 000 habitants) en bleu, seuil épidémique en rouge. Le seuil est obtenu par un modèle de régression périodique appliqué aux observations passées.

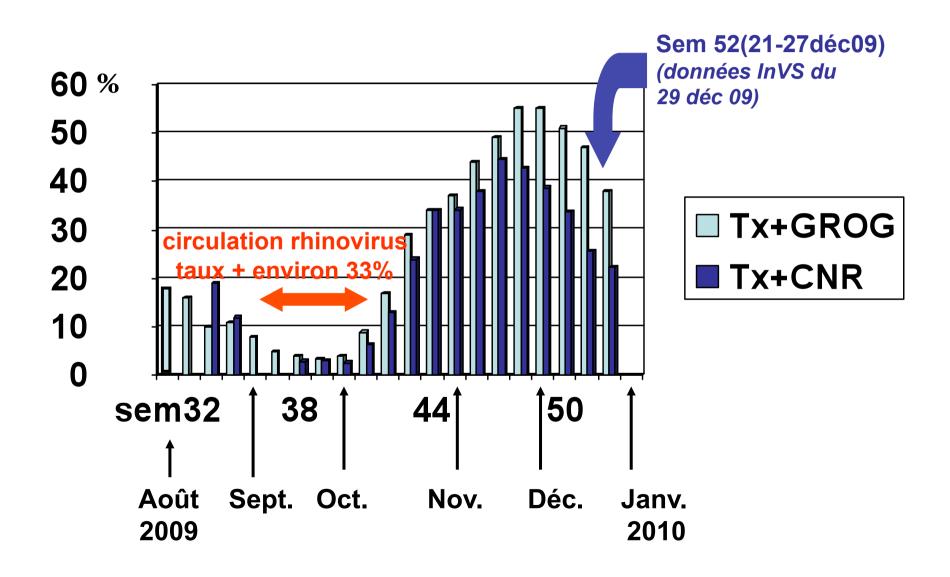


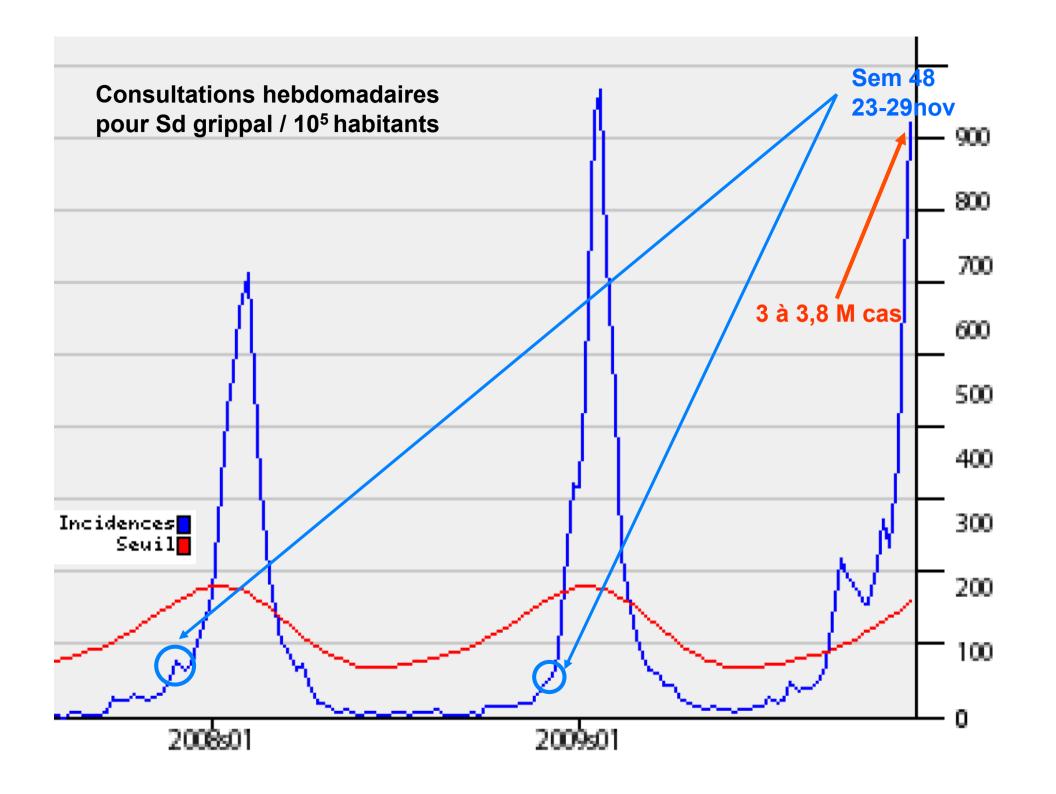


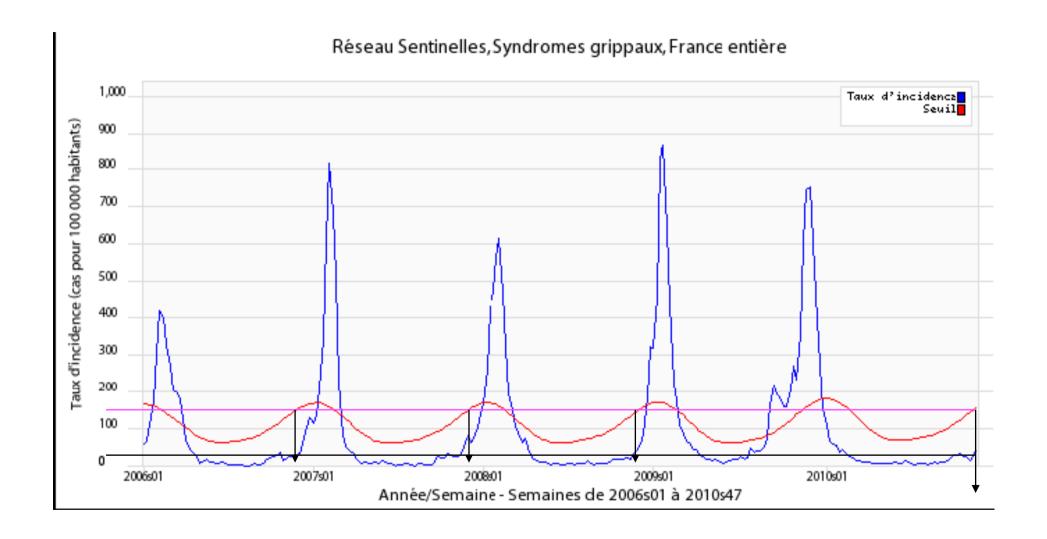
SentiWeb : 2009, semaine 44 (26 oct – 1 nov)

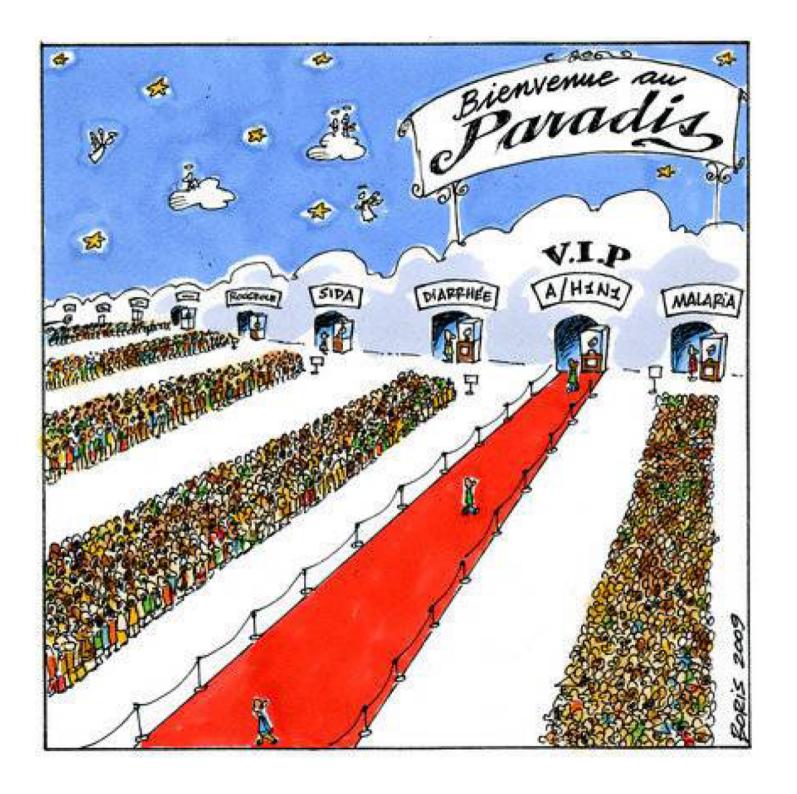
Tx + 16% 8% 3,5% 30% **Viro rhinoV 33%**

Taux de positivité (RT-PCR-H1N1v) parmi les prélèvements

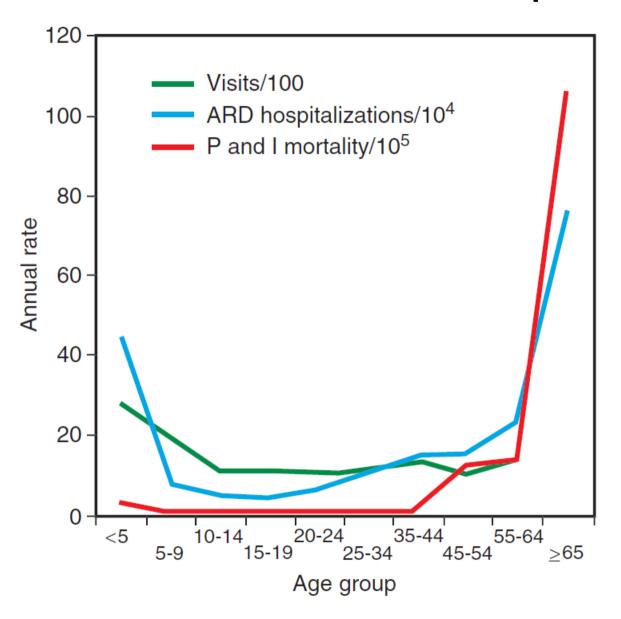






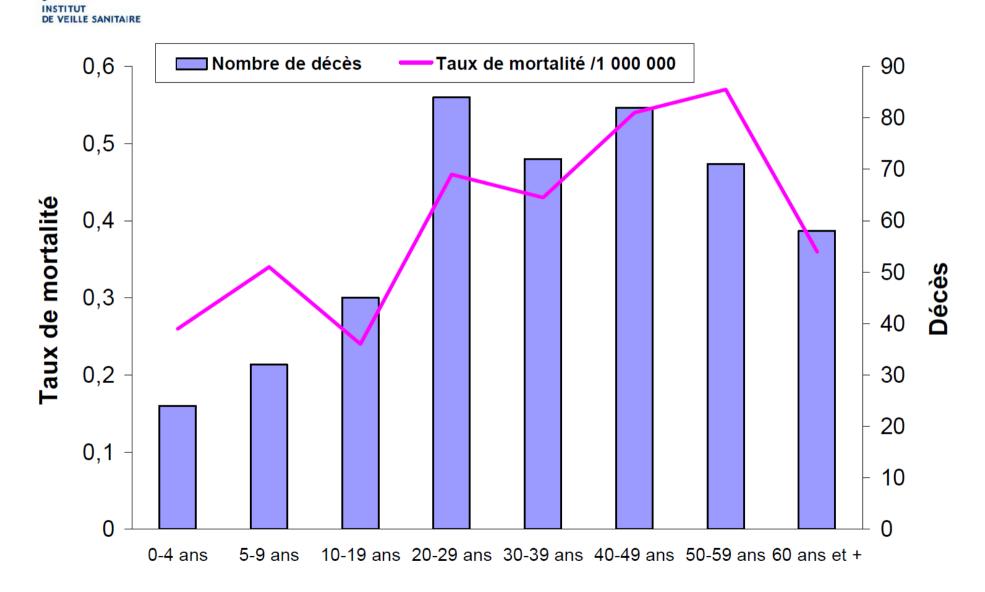


La grippe saisonnière affecte les 2 âges exrêmes. La mortalité est observée à 90% chez les plus de 65 ans

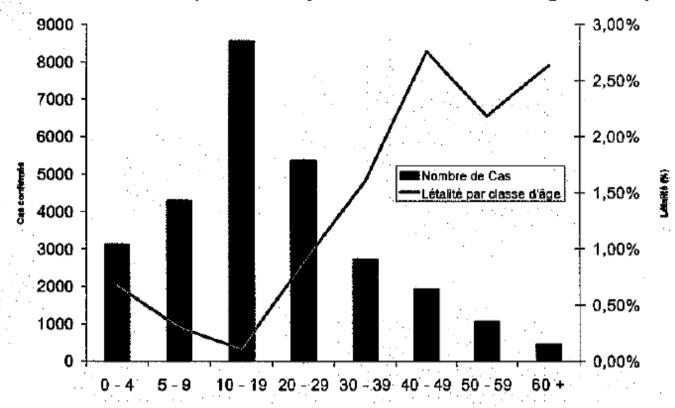


Nombre de décès liés au virus A(H1N1) et taux de mortalité /1 000 000 / classes d'âge, monde (*), 16/07/09 (n=468)

25 septembre 2009



Nombre de cas confirmés (n = 27 503) et létalité / classe d'âge. Mexique. 21-09-09



Décès et létalité

Alors que les incidences (Nombre de cas/population) les plus fortes se retrouvent dans les classes d'âge de moins de 25 ans, la mortalité (Nombre de décès/population) la plus forte est retrouvée chez les adultes entre 20 et 50 ans et la létalité (Nombre de décès/nombre de cas) la plus élevée dans les classes d'âge au dessus de 40 ans.

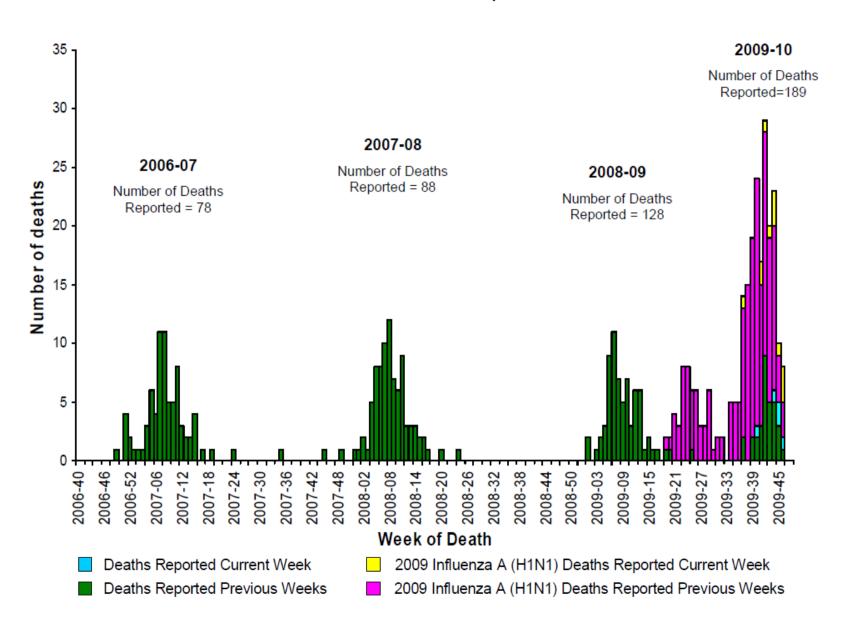
Paediatric mortality related to pandemic influenza A H1N1 infection in England: an observational population-based study

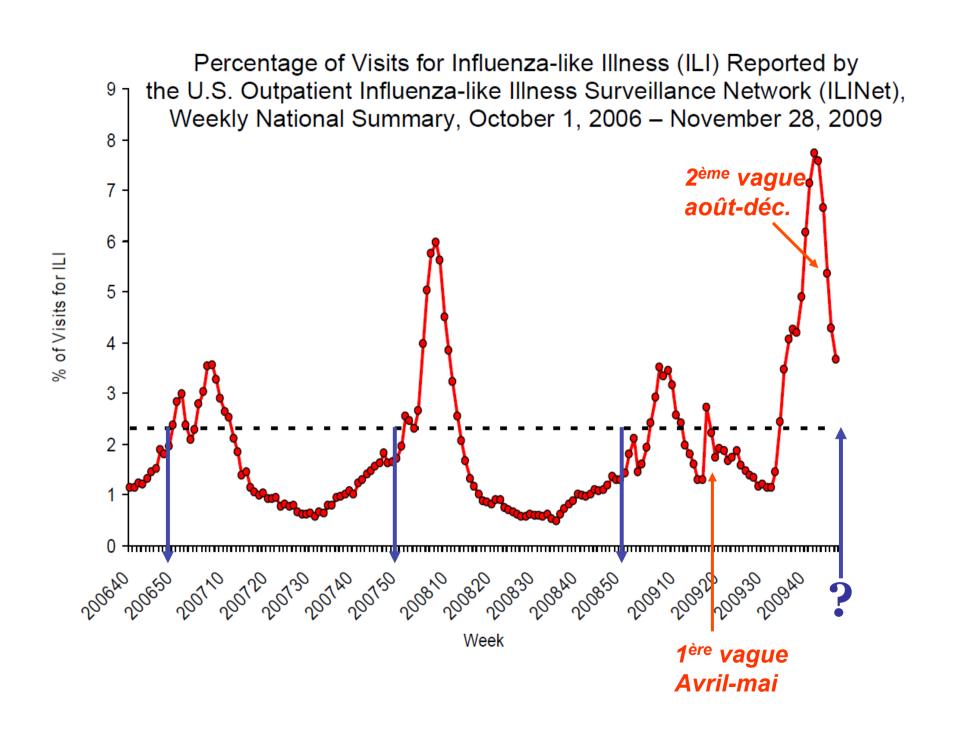
Nabihah Sachedina, Liam J Donaldson

www.thelancet.com Vol 376 November 27, 2010

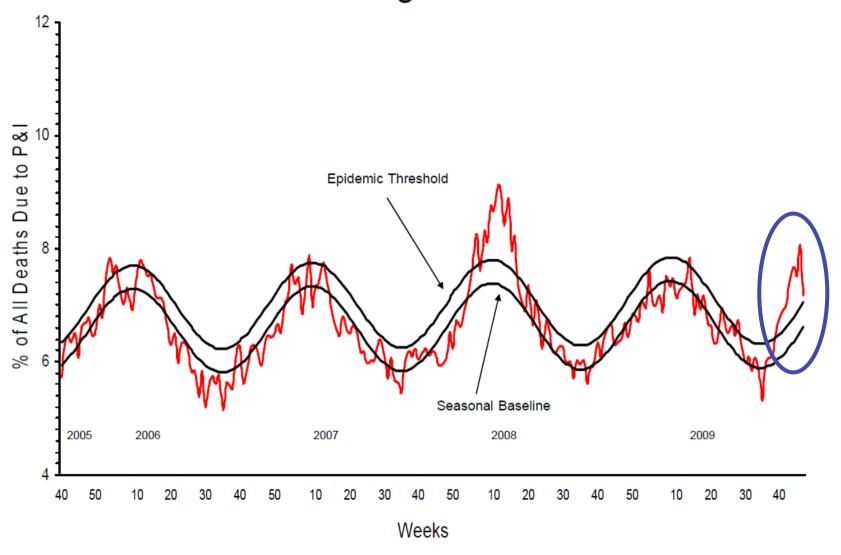
The investigators noted a higher mortality rate in children with H1N1 infection than in those with seasonal influenza (6 vs 2·1, both per million population³). Careful screening might have resulted in more H1N1-associated deaths being recorded in this study than in many studies of seasonal influenza.³

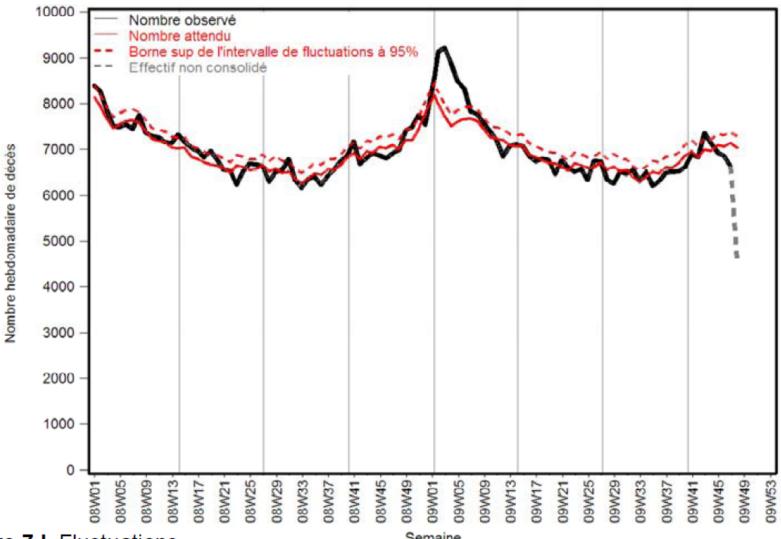
Number of Influenza-Associated Pediatric Deaths by Week of Death: 2006-07 season to present





Pneumonia and Influenza Mortality for 122 U.S. Cities Week ending 11/28/2009





l Figure 7 I Fluctuations

hebdomadaires de la mortalité

toutes causes observée et attendue,

Semaine

Sources : InVS-CCA / Insee

2008-2009, France

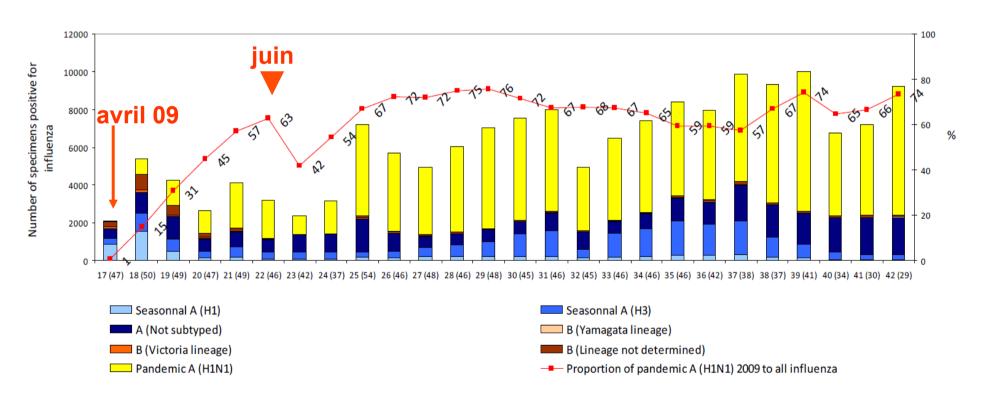
Vaccination « saisonnière »

- Personnes « à risque »
- Sujets de plus de 65 ans
- Personnels de santé
- Enfants d'âge scolaire (USA)
- Personnels de certaines entreprises (absentéisme)

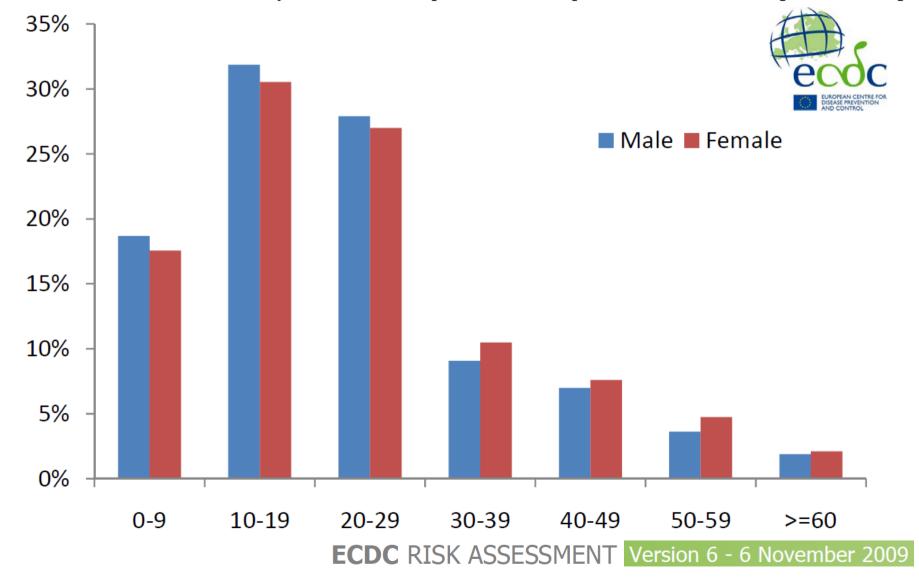
FluNet OMS

Northern and Southern hemispheres (week 17-42)

Number of specimens positive for influenza by subtypes (from 19 April to 17 October)



Distribution by age and gender of individual case reports of influenza A(H1N1)v infection, 28 EU/EEA countries, from 19 April-22 September 2009 (n=9813)



Risk groups for the A(H1N1) pandemic 2009 Version 6 - 6 November 2009



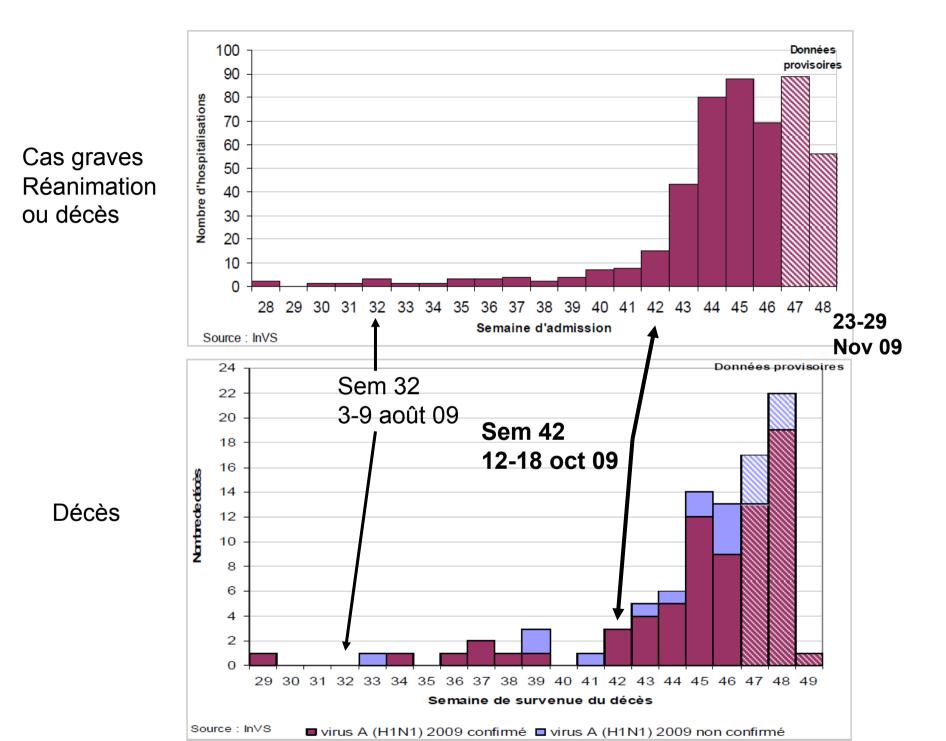
The following groups are considered more at risk of experiencing severe disease due to influenza A(H1N1) virus 2009 than the general population:

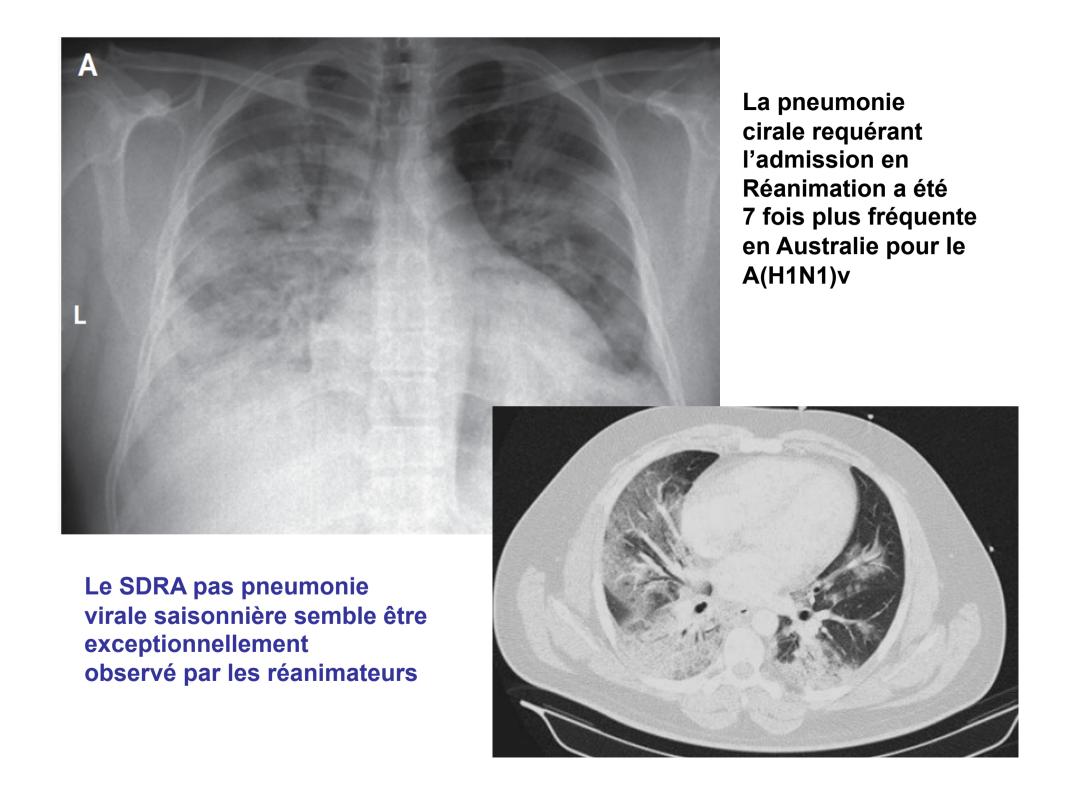
- People with chronic conditions in the following categories:
 - chronic respiratory diseases;
 - chronic cardiovascular diseases (though not isolated mild hypertension);
 - chronic metabolic disorders (notably diabetes);
 - chronic renal and hepatic diseases;
 - persons with deficient immunity (congenital or acquired);
 - chronic neurological or neuromuscular conditions; and
 - any other condition that impairs a person's immunity or prejudices their respiratory (breathing) function, including severe or morbid obesity.

Note: These categories will be subject to amendment and development as more data become available. These are very similar underlying conditions that serve as risk factors for seasonal influenza. What is especially different from seasonal influenza is that the older age groups (over the age of 60 years) without underlying conditions are relatively unaffected by the pandemic strain.

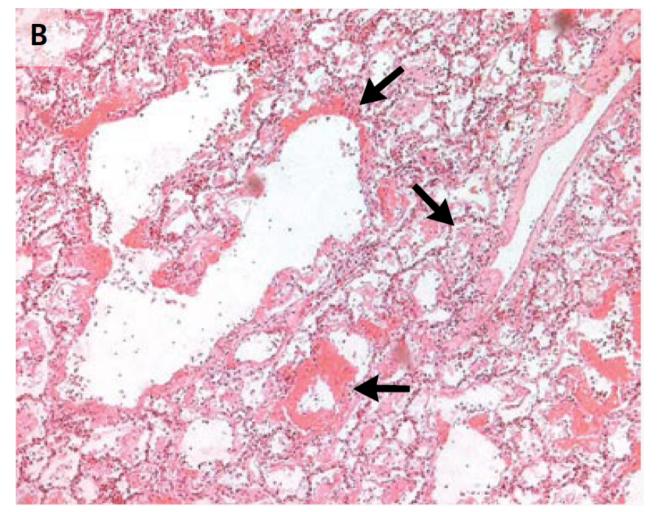
- Pregnant women.
- Young children (especially those under two years).

Obesity: The data from Australia, New Zealand and the United States indicate that obesity is a strong risk factor for severe A(H1N1)v influenza. However, it remains unclear whether this is only because of the high prevalence of co-morbidities in obese individuals. The analysis of hospitalised cases in the US seems to confirm the latter hypothesis. In a series of 100 adults admitted to hospital for confirmed A(H1N1)v influenza, 29 (29%) were obese, and 26 (26%) were morbidly obese; 26 of the obese patients (90%) and 21 of the morbidly obese patients (81%) had an underlying medical condition. The association of obesity and other underlying conditions seems less strong among children. Of 61 children, 18 were obese (30%); of the obese children, 12 (67%) had an underlying medical condition.









The specimen (Panel B, hematoxylin and eosin) shows necrosis of bronchiolar walls (top arrow), a neutrophilic infiltrate (middle arrow), and diffuse alveolar damage with prominent hyaline membranes (bottom arrow).

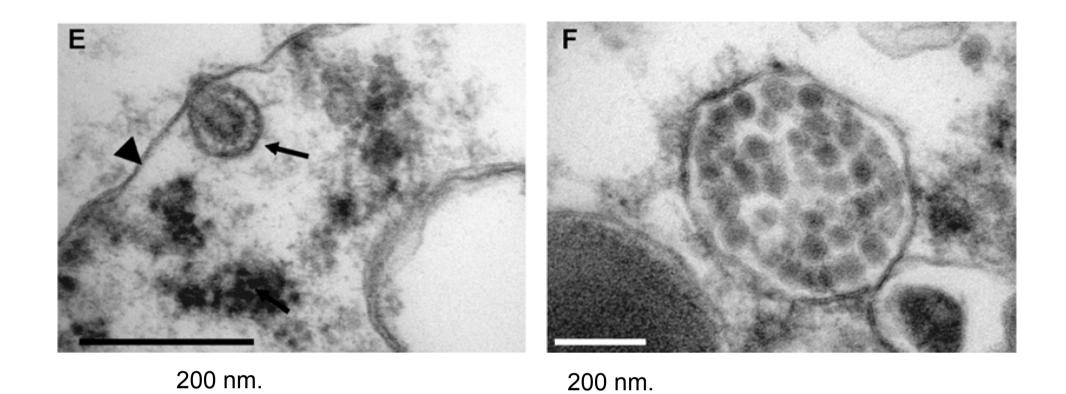


Fig.3 E. Electronmicrograph shows a small vesicle (arrow) containing one viral particle in the inner surface of a pneumocyte II. The particle is engulfed by endocytosis at the cell surface. Spikes at particle surface resemble a "picket fence" in the interior of the vesicle. Arrowhead = cell membrane. F. Electronmicrograph shows acytoplasmic vacuole filled with numerous viral vesicles.





A(H1N1)v + S.pneumoniae

A(H1N1)v

Le Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe A(H1N1), réminiscence des pandémies du $20^{\text{ème}}$ siècle ?

Bernard Régnier

Environ 60% des patients admis en réanimation pour une grippe A(H1N1)2009 présentent un **syndrome de détresse respiratoire aigüe** (SDRA), principalement d'origine virale ou lié à une pneumopathie bactérienne secondaire dans environ 30% des cas. Ces patients ont un âge médian de 30 à 45 ans, incluant de jeunes enfants, alors que moins de 10% ont plus de 65 ans. La détresse respiratoire apparaît en 4 jours, est sévère, impose le recours à une ventilation mécanique optimale et a justifié une oxygénation extracorporelle (ECMO) chez environ 10% de ces malades. La mortalité en réanimation est d'environ 15%, mais de 20 à 25% en cas de SDRA. La précocité du traitement antiviral est associée à la survie.

BEHWeb 2009 (3). Disponible en ligne: www.invs.sante.fr/behweb/2009/03/r-5.htm

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques des patients confirmés A(H1N1)v, hospitalisés en réanimation (ou soins intensifs)

Pays (réf)	Nbre	Age median	Absence	Asthme-	Comorbidités	Immuno	Grossesse	BMI	BMI > 40
		(IQR)	comorbidités	BPCO	Cardio-	dépression		31-39	
					Vasculaire				
USA (4)	67	29 (1-86)	33%	28%	12%	18%	9%	18%	32%
ANZ (1)	722	40 (26-54)	31,7%	32,7%	10,5%	ND	9,1%	>35 :	ND
								28,7%	
Espagne (5)	32	36 (31-52)	46,8%	28%	10,5%	3,1%	6,2%	18,7%	12,5%
Mexique (6)	58	44 (10-83)	15,5%	7%	10%	3,4%	ND	22%	14%
Canada (3)	168	moy 32,3 (21)	2% (70% mineures)	41%	15%	19,6%	7,7%	10%	23,7%

réf : références bibliographie, ANZ : Australie et Nv Zélande, Nbre : nombre de patients, BMI : body mass index, moy : âge moyen (SD), ND : données non disponibles.

BEHWeb 2009 (3). Disponible en ligne : www.invs.sante.fr/behweb/2009/03/r-5.htm

Tableau 2 : admission et diagnostics en réanimation (soins intensifs)

Pays (réf)	Nbre	SDRA	Pnp virale	Pnp bactér	Décomp BPCO	Autres	Délai médian	Délai médian	Opacités
						décomp.	S/H(IQR)	H / Réa (IQR)	radiol
ANZ (1)	722	60%	48,8%	20,3%	13,9%	17,1%	4 (2-7)	ND	70%
Espagne (5)	32	93,7%	90%	3,1%	ND	ND	moy 3,7 (2,2)	moy 1,5 (0,8)	100%
Mexique (6)	58	96%	> 85%	> 7%	ND	ND	6 (4-8)	1 (0-3)	ND
Canada (3)	168	ND	42,3%	24%	13,7%	20%	4 (2-7)	1 (0-2)	75%
USA (4)	67	36%	36%	31%	ND	ND	4 (0-15)	ND	73%

Réf : références, Pnp : pneumopathie, décomp : decompensation, S / H délai médian en jours (IQR) entre le premier symptôme et l'hospitalisation, H / Réa : délai médian en jours (IQR) entre l'hospitalisation et l'admission en réanimation, moy : moyenne (SD), ND ; données non disponibles.

BEHWeb 2009 (3). Disponible en ligne: www.invs.sante.fr/behweb/2009/03/r-5.htm

Tableau 3 : prise en charge et mortalité en Réanimation (soins intensifs)

Pays	Nbre	VMI	DV	NO	ECMO	ATVrx	S/ATVrx	ATB	vasoP	Cortico	DVM j	DRéa j	DCD
(réf)							(IQR)				(IQR)	(IQR)	
ANZ	722	64,6%	ND	11,6%	11,6%	ND	ND	ND	35,3%	18,4%	8	7,4	14,3%
(1)											(4-16)	(3-16)	
Esp	32	75%	33%	ND	0	100%	4	100%	62,5%	34,1%	10	ND	25%
(5)							(1-8)				(1-21)		
Mexique	58	83%	17,4%	ND	0	78%	6	95%	61,5%	69%	15	13,5	41,4%
(6)							(4-8)				(8-25)	(6-24)	
Canada	168	76,2%	3%	14%	7%	90,5%	ND	99%	37,2%	50,6%	12	12	17,3%
(3)											(6-20)	(5-20)	
USA	67	65%	ND	ND	ND	86%	5	95%	ND	52%	8	7,4	28,3%
(4)							(0-24)				(4-16)	(3-16)	
ANZ	252	79,7%	ND	ND	27%	94%	ND	ND	41,7%	ND	8	12	ND
(2)											(4-14)	(7-18)	15,4%*
<i>ECMO</i>	68	100%	20%	32%	100%	$N\!D$	ND	$N\!D$	68%	$N\!D$	25	27	20,5%
(2)											(13-34)	(16-37)	

VMI : ventilation mécanique invasive, DV : ventilation en décubitus ventral, NO : inhalation de monoxyde d'azote sous ventilation mécanique, ATVrx : taux de patients sous antiviraux, S/ATVrx : délais médians en jours (IQR) entre les premiers symptômes et les ATVrx, ATB : taux de patients sous antibiotiques, vasoP : taux de patients ayant reçu des drogues vasopressives, Cortico : taux de patients ayant reçu des corticoïdes, DVM : durée médiane en jours (IQR) de la ventilation mécanique (le plus souvent chez les survivants, celle des décédés est en règle plus courte), DRéa : durée médiane en jours (IQR) du séjour en réanimation, DCD : taux de mortalité, ND : données non disponibles.

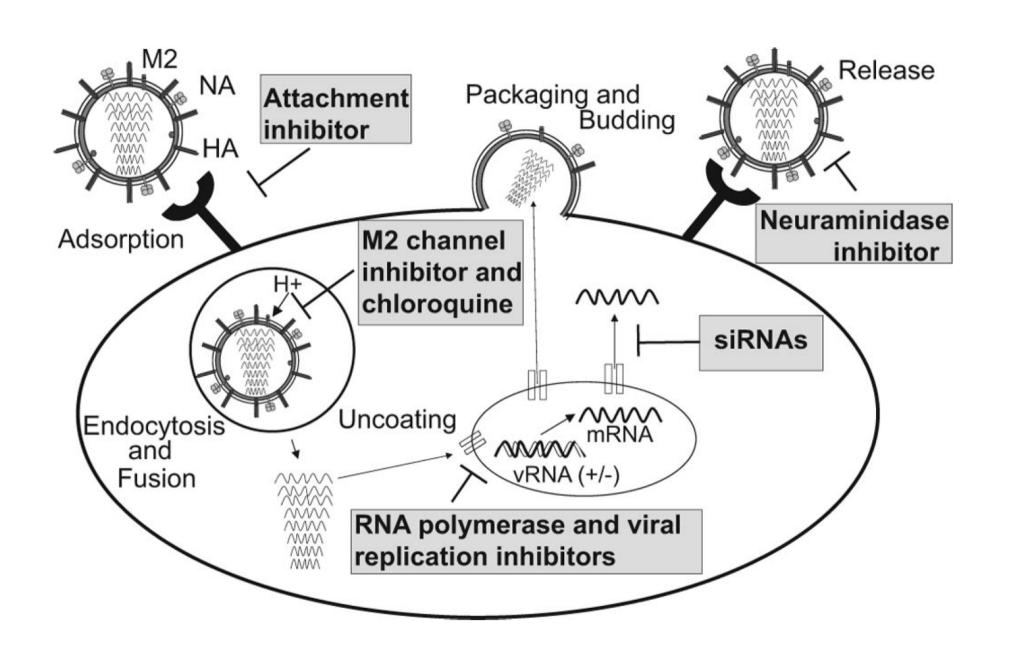
ECMO: sous groupe (de 68 patients, soit 27%) de l'étude ANZ (2) ayant été mis sous ECMO

NB: l'étude l'ANZ (2) concerne 15 services de réanimation parmi les 187 de l'étude ANZ (1) et 35% (252/722) des patients de ces 2 pays.

BEHWeb 2009 (3). Disponible en ligne: www.invs.sante.fr/behweb/2009/03/r-5.htm

^{*} mortalité du groupe de 201 patients sous VMI de la cohorte de 252 patients en réanimation (soit 79,7%)





SENSIBILITÉ NATURELLE aux ANTIVIRAUX

Amantadine & rimantadine

virus type A

- H3N2: RESISTANCE naturelle

H1N1: SENSIBLES mais augmentation résistance naturelle

- H1N1v: RÉSISTANTS

-H5N1: RÉSISTANTS ou SENSIBLES

mutation Asp31 dans M2

Inhibiteurs de Neuraminidase virus type A & B

H3N2: SENSIBLES

- H1N1: RÉSISTANCE naturelle

- H1N1v: SENSIBLES

H5N1: SENSIBLES

Résistances à l'oseltamivir chez patients

Mutation H274Y dans N1

Variations de la sensibilité

- Sensibilité accrue Cambodge, Vietnam 2004
- Sensibilité diminuée Indonésie 2005, Egypte 2006 (N294S)

Rameix-Welti et al. 2006 AAC McKimm-Breschkinet al. 2007 Options VI, Toronto

PAS de RESISTANCE naturelle au ZANAMIVIR

GRIPPES HOSPITALISEES (HORS V.N.I.) ALGORITHMES THERAPEUTIQUES PROPOSES

PHASE DE **TRAITEMENT** TRAITEMENT ANTI VIRAL

TRAITEMENT ANTI **INFLAMMATOIRE**

TRAITEMENT **ANTIBIOTIQUE**

1ère phase de J1 à J5

OSELTAMIVIR: 75 ou 150 ma x 2/i Dans les seuls cas d'insuffisance respiratoire:

- Abstention ou

- inclusion dans CORTICO-FLU (HSHC 50 mg x 4/j vs placebo)

En cas de suspicion de co-infection bactérienne - antibiothérapie de PAC

A J 15 (J3 à J7) EN CAS D'AGGRAVATION RESPIRATOIRE

2^{ème} phase

Dans les cas d'insuffisance à partir de J5 respiratoire présumée d'origine virale :

(J3 à J7)

- OSELTAMIVIR double dose - en cas échec*, passage voie IV:

ZANAMIVIR (ATU) sinon,

INA + RIBAVIRINE aérosol (ATU)

ou IV ? ou

oseltamivir ou peramivir?

Dans les cas d'insuffisance respiratoire présumée d'origine inflammatoire

- abstention, ou - inclusion dans CORTICO FLU, ou

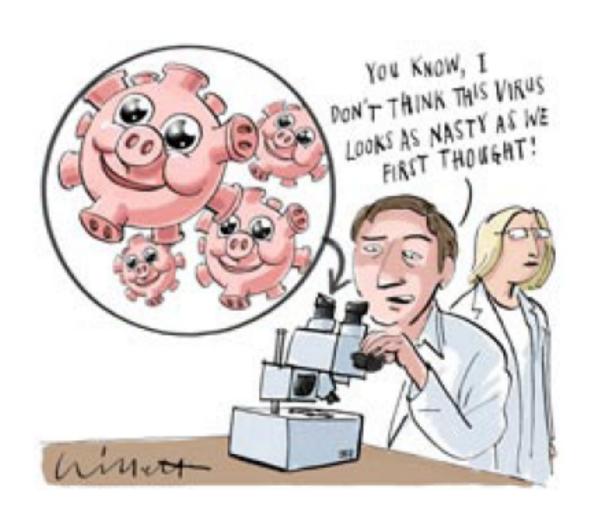
PREDNISONE: 80 ma

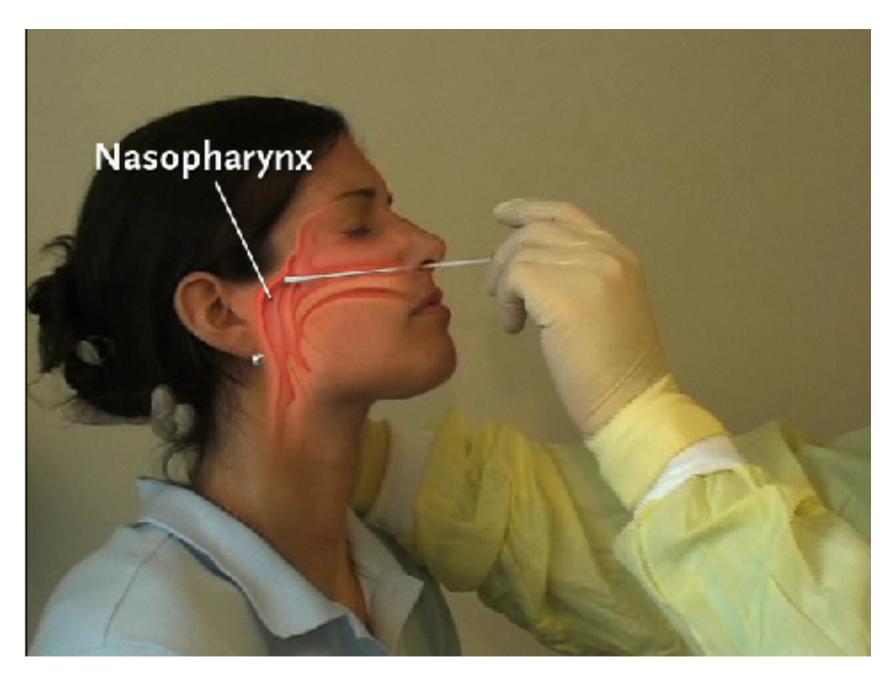
si évolution fibrosante

En cas de surinfection bactérienne suspectée ou documentée - antibiothérapie de P nosocomiale

^{*} association oseltamivir-zanamivir non recommandée en dehors d'essais cliniques

Faire le diagnostic ... de grippe ! et de A(H1N1) ? ? ?





www.nejm.org on May 7, 2009 : n engl j med 10.1056/nejme0903992







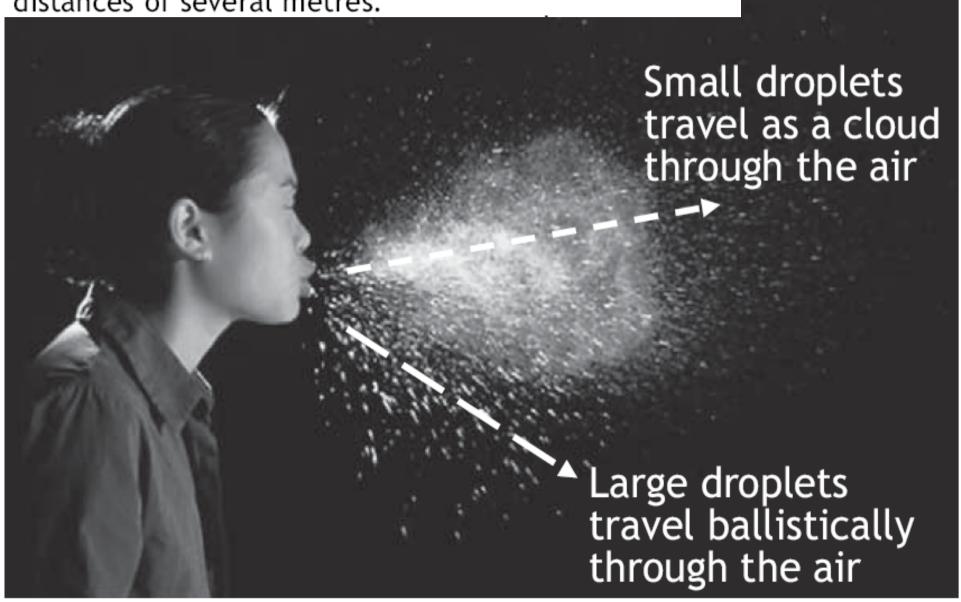
Emprunte main non lavée

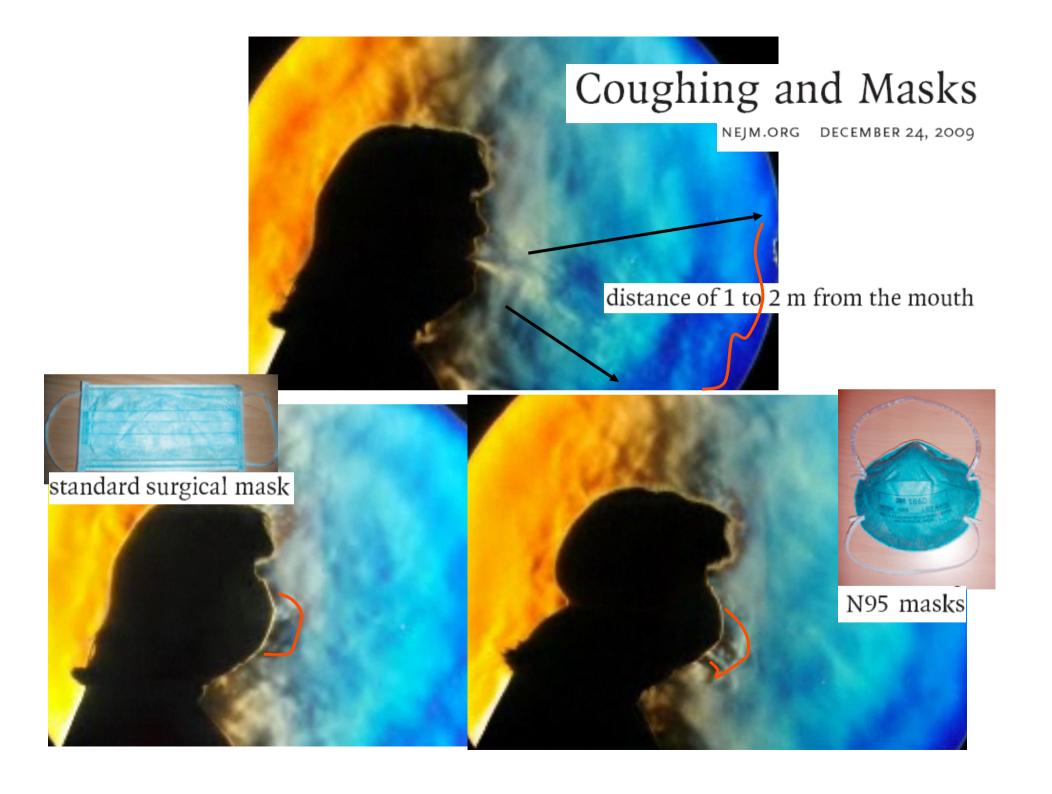
(bactéries)

Idem après friction hydro-alccoolique de la main ...!

Sneezing can produce

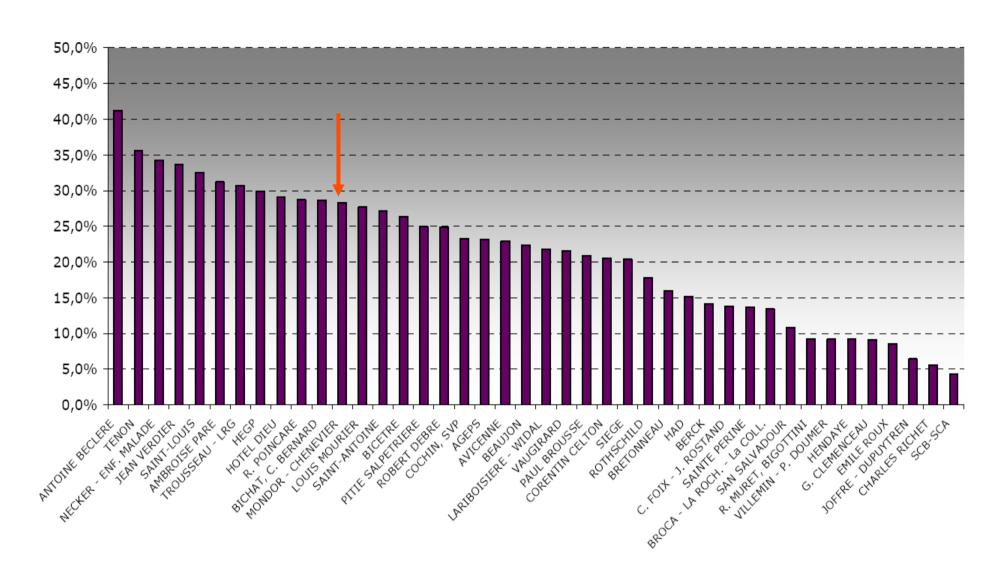
as many as 40 000 droplets of $0.5-12 \mu m.^{107}$ These particles can be expelled at a velocity of 100 m/s, ¹⁰⁸ reaching distances of several metres.







Couverture vaccinale contre la grippe A(H1N1) dans les hôpitaux de l'AP-HP - Semaine 49



Grippe et Vaccination Antigrippale



Fédération Française d'Infectiologie

ORIGINAL ARTICLE

Mandatory Influenza Vaccination of Healthcare Workers: A 5-Year Study

Robert M. Rakita, MD; Beverly A. Hagar, BSN, COHNS; Patricia Crome, MN; Joyce K. Lammert, MD, PhD

In summary, we developed and implemented a mandatory influenza vaccination program for all of our employees, and we have been able to maintain vaccination rates of 98% or more for several years. This program provides benefits to the HCWs themselves, potentially to the healthcare institution, and, most importantly, to our patients. Although this program originally required a significant investment in planning and coordination, it is now integrated into the routine workings of our institution. Other mandatory influenza vaccina-