

SYNTHÈSE

CONCEPTS ACTUELS

Infection par le virus de la grippe aviaire de type A (H5N1) chez l'homme

Le comité de rédaction de la consultation de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) sur la forme humaine de la grippe A/H5

Le comité de rédaction était constitué de : John H. Beigel, M.D., National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Md. ; Jeremy Farrar, D.Phil., Hospital for Tropical Diseases, Ho Chi Minh City, Vietnam ; Aye Maung Han, M.B., B.S., Department of Child Health, Institute of Medicine, Yangon, Myanmar ; Frederick G. Hayden, M.D. (rapporteur), University of Virginia, Charlottesville ; Randy Hyer, M.D., World Health Organization, Geneva ; Menno D. de Jong, M.D., Ph.D., Hospital for Tropical Diseases, Ho Chi Minh City, Vietnam ; Sorasak Lochindarat, M.D., Queen Sirikit National Institute of Child Health, Bangkok, Thailand ; Nguyen Thi Kim Tien, M.D., Ph.D., Pasteur Institute, Ho Chi Minh City, Vietnam ; Nguyen Tran Hien, M.D., Ph.D., National Institute of Hygiene and Epidemiology, Hanoi ; Tran Tinh Hien, M.D., Ph.D., Hospital for Tropical Diseases, Ho Chi Minh City, Vietnam ; Angus Nicoll, M.Sc., Health Protection Agency, London ; Sok Touch, M.D., Ministry of Health, Phnom Penh, Cambodia ; et Kwok-Yung Yuen, M.D., University of Hong Kong, Hong Kong SAR, China. Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Hayden, Department of Internal Medicine, P.O. Box 800473, University of Virginia Health Sciences Center, Charlottesville, VA 22908, ou à fgh@virginia.edu.

N Engl J Med 2005;353:1374-85.

Copyright © 2005 Massachusetts Medical Society.

UN VIRUS ÉPIZOOTIQUE SANS PRÉCÉDENT DE LA GRIPPE AVIAIRE DE type A (H5N1), hautement pathogène, a franchi la barrière des espèces en Asie, provoquant de nombreux décès humains, et constitue une menace pandémique croissante. Ce résumé décrit les caractéristiques de l'infection humaine par le virus de la grippe de type A (H5N1) et passe en revue les recommandations pour la prévention et la prise en charge clinique présentées en partie lors de la récente réunion de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) sur la prise en charge des cas et la recherche sur la grippe humaine A/H5, qui s'est tenue à Hanoi du 10 au 12 mai 2005.¹ Comme il subsiste de nombreuses questions cruciales, il est vraisemblable que ces recommandations seront modifiées.

INCIDENCE

La survenue de la grippe humaine A (H5N1) dans le Sud-Est Asiatique (Tableau 1) a évolué parallèlement à d'importantes épidémies de grippe aviaire de type A (H5N1), même si les épidémies aviaires de 2004 et 2005 n'ont que rarement induit une maladie chez l'homme. Le plus grand nombre de cas a été enregistré au Vietnam, en particulier pendant la troisième vague toujours en cours, et le premier décès humain a été récemment rapporté en Indonésie. Les fréquences de l'infection humaine n'ont pas été déterminées, et on a besoin d'urgence d'études de la séroprévalence. La distribution géographique en expansion des infections par le virus de la grippe aviaire de type A (H5N1) avec de récentes épidémies au Kazakhstan, en Mongolie et en Russie, indique que davantage de populations humaines sont à risque.^{2,3}

TRANSMISSION

La grippe humaine se transmet par inhalation de gouttelettes infectieuses ou de noyaux de gouttelettes, par contact direct et, peut-être, par contact indirect (fomites), avec auto-inoculation dans les voies respiratoires supérieures ou la muqueuse conjonctivale.^{4,5} On n'a pas défini l'efficacité relative des différentes voies de transmission. En ce qui concerne la grippe humaine A (H5N1), les données dont on dispose jusqu'à présent correspondent à une transmission de l'oiseau à l'homme, éventuellement de l'environnement à l'homme, et à une transmission interhumaine limitée, non soutenue.

TRANSMISSION DE L'ANIMAL À L'HOMME

En 1997, une exposition à de la volaille vivante dans la semaine précédant le début de la maladie a été associée à la maladie chez l'homme, alors qu'il n'y avait aucun risque significatif lié à la consommation ou à la préparation de produits de volaille ou à l'ex-

Tableau 1. Nombre cumulé de cas virologiquement confirmés de grippe aviaire de type A (H5N1) chez l'homme rapportés à l'OMS depuis 2003.*

Date de début	Vietnam		Thaïlande		Cambodge		Indonésie		Total	
	Nombre de cas	Nombre de décès	Nombre de cas	Nombre de décès	Nombre de cas	Nombre de décès	Nombre de cas	Nombre de décès	Nombre de cas	Nombre de décès
Du 26 décembre 2003 au 10 mars 2004	23	16	12	8	0	0	0	0	35	24
Du 19 juillet 2004 au 8 octobre 2004	4	4	5	4	0	0	0	0	9	8
Du 16 décembre 2004 au 5 août 2005†	63	20	0	0	4	4	1	1	68	25
Total	90	40	17	12	4	4	1	1	112	57

* Des détails supplémentaires sont disponibles sur www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2005_08_05/en/print.html.

† Des cas continuent à se produire. Le nombre total de cas inclut les cas fatals. Cette liste ne comporte pas les 18 patients, dont 6 sont décédés, identifiés à Hong Kong en 1997, ni les 2 patients, dont 1 est décédé, identifiés dans la Province de Fujian, Chine, en 2003.

Tableau 2. Caractéristiques sérologiques et cliniques de l'infection par le virus de la grippe aviaire de type A (H5N1) parmi les contacts des patients ou d'animaux infectés.*

Groupe	Endroit	Année	Méthode de test†	Nombre de sujets testés	Nombre (%) de sujets positifs	Commentaire	Référence
Contacts domestiques	Hong Kong	1997	MN, ELISA, WB	51	6 (12)	Exposition concomitante à de la volaille chez 5 des 6 contacts domestiques positifs ; 0 des 9 contacts non domestiques positifs	Katz et coll. ⁸
Contacts des groupes de voyage				26	1 (4)		
Contacts sur le lieu de travail				47	0		
Abatteurs de volaille	Hong Kong	1997	MN, WB	293	9 (3)	Séroconversion chez 1 sujet avec affection respiratoire aiguë légère	Bridges et coll. ⁷
Travailleurs sur un marché de volaille	Hong Kong	1997	MN, WB	1525	— (estimé à 10%)	La plupart asymptomatiques	Bridges et coll. ⁷
Travailleurs de la santé avec contact	Hong Kong	1997	MN, WB	217	8 (4)‡	Séroconversion chez 2 ; la plupart asymptomatiques	Buxton Bridges et coll. ⁹
Contacts domestiques§	Vietnam	2004	MN	51	0	0 des 83 témoins positifs	
Contacts avec volaille malade§	Vietnam	2004	MN	25	0	—	
Travailleurs de la santé avec contact	Vietnam	2004	MN	83	0	2 avec maladie suspectée (non confirmée)	Liem et coll. ¹⁰
Travailleurs de la santé avec contact	Vietnam	2004	MN, RT-PCR	60	0	Pas de maladie reconnue	Schultz et coll. ¹¹
Travailleurs de la santé avec contact¶	Thaïlande	2004	Uniquement clinique	54	0	Pas de maladie reconnue	
Travailleurs de la santé avec contact	Thaïlande	2004	Uniquement clinique	35	0	Ni fièvre ni affection grippale	Apisarntharak et coll. ¹²
Abatteurs de volaille§	Indonésie	2005	MN	79	1 (1)	Asymptomatiques	

* Certaines enquêtes sérologiques de transmission interhumaine apparente ont peut-être comporté un biais de confusion du fait d'une exposition concomitante à de la volaille malade.

† MN désigne l'identification de l'anticorps sérique anti-grippe de type A (H5N1) par microneutralisation ; ELISA, le dosage immunoenzymatique ; WB, la détection de bandes spécifiques du virus de la grippe de type A (H5N1) par western blot ; RT-PCR, le dosage de l'ARN viral par amplification en chaîne par polymérase-transcription inverse.

‡ p = 0,01 pour la comparaison avec 2 des 309 travailleurs de la santé sans contact (0,6 %).

§ Les données émanent de la Réunion de l'OMS sur la prise en charge des cas et la recherche sur la grippe humaine A (H5), qui s'est tenue à Hanoi du 10 au 12 mai 2005.

position à des personnes atteintes de grippe de type A (H5N1).⁶ L'exposition à des volailles malades et l'abattage d'oiseaux ont été associés à une séropositivité pour la grippe de type A (H5N1)⁷ (Tableau

2). Récemment, la plupart des patients ont présenté une histoire de contact direct avec de la volaille (Tableau 3), bien qu'il ne s'agisse pas des personnes impliquées dans l'abattage en masse de vo-

Tableau 3. Présentation et paramètres des patients présentant une grippe aviaire de type A (H5N1) confirmée.*

Paramètre ou mesure	Hong-Kong, 1997 (n = 18)	Thaïlande, 2004 (n = 17)	Vietnam, 2004 (n = 10)	Ho Chi Minh Ville, 2005 (n = 10)	Cambodge, 2005 (n = 4)
Age — années					
Médiane	9,5	14	13,7†	19,4†	22
Extrêmes	1 – 60	2 – 58	5 – 24	6 – 35	8 – 28
Sexe masculin — nbre (%)					
	8 (44)	9 (53)	6 (60)	3 (30)	1 (25)
Délai entre la dernière exposition présumée et le début de la maladie — jours					
Médiane	NS	4	3	NS	NS
Extrêmes		2 – 8	2 – 4		
Nombre de clusters de familles					
		1	2	1	1
Patients exposés à de la volaille malade — nbre/nbre total (%)					
	11/16 (70)	14/17 (82)	8/9 (89)	6/6 (100)	3/4 (75)
	ont visité des marchés de volaille			Statut inconnu pour 4	
Délai entre le début de la maladie et la présentation ou l'hospitalisation — jours					
Médiane	3	NS	6	6	8‡
Extrêmes	1 – 7		3 – 8	4 – 7	5 – 8
Présentation clinique — nbre/nbre total (%)					
Fièvre (température > 38°C)	17/18 (94)	17/17 (100)	10/10 (100)	10/10 (100)	4/4 (100)
Céphalée	4/18 (22)	NS	NS	1/10 (10)	4/4 (100)
Myalgie	2/18 (11)	9/17 (53)	0	2/10 (20)	NS
Diarrhée	3/18 (17)	7/17 (41)	7/10 (70)	NS	2/4 (50)
Douleur abdominale	3/18 (17)	4/17 (24)	NS	NS	2/4 (50)
Vomissements	6/18 (33)	4/17 (24)	NS	1/10 (10)	0
Toux§	12/18 (67)	16/17 (94)	10/10 (100)	10/10 (100)	4/4 (100)
Expectoration	NS	13/17 (76)	5/10 (50)	3/10 (30)	NS
Mal de gorge	4/12 (33)	12/17 (71)	0	0	1/4 (25)
Rhinorrhée	7/12 (58)	9/17 (53)	0	0	NS
Dyspnée§	1/18 (6)	13/17 (76)	10/10 (100)	10/10 (100)	NS
Infiltrats pulmonaires	11/18 (61)	17/17 (100)	10/10 (100)	10/10 (100)	4/4 (100)
Lymphopénie¶	11/18 (61)	7/12 (58)	NS	8/10 (80)	1/2 (50)
Thrombocytopénie	NS	4/12 (33)	NS	8/10 (80)	1/2 (50)
Taux d'aminotransférases élevés	11/18 (61)	8/12 (67)	5/6 (83)	7/10 (70)	NS

lailles. Le plumage et la préparation d'oiseaux malades, la manipulation de coqs de combat, le fait de jouer avec de la volaille, en particulier avec des canards infectés asymptomatiques, et la consommation de sang de canard ou éventuellement de volailles mal cuites ont tous été impliqués. Une transmission aux félinés a été observée lorsqu'on a donné des poulets infectés crus à manger à des tigres et des léopards dans des zoos de Thaïlande^{17,18} et à des chats domestiques dans des conditions ex-

périmentales.¹⁹ Dans ces conditions, on a découvert une transmission inter-félinée. Certaines infections ont pu être déclenchées par l'inoculation pharyngée ou gastro-intestinale du virus.

TRANSMISSION DE L'HOMME À L'HOMME

La transmission interhumaine de la grippe de type A (H5N1) a été suggérée dans plusieurs clusters de familles¹⁶ et dans un cas de transmission apparente de l'enfant à la mère (Tableau 3).²⁰ Un con-

Tableau 3. (suite)

Paramètre ou mesure	Hong-Kong, 1997 (n = 18)	Thaïlande, 2004 (n = 17)	Vietnam, 2004 (n = 10)	Ho Chi Minh Ville, 2005 (n = 10)	Cambodge, 2005 (n = 4)
Evolution hospitalière — nbre (%)					
Insuffisance respiratoire	8 (44)	13 (76)	9 (90)	7 (70)	4 (100)
Insuffisance cardiaque	NS	7 (41)	NS	0	NS
Dysfonction rénale	4 (22)	5 (29)	1 (10)	2 (20)	NS
Traitement antiviral					
Amantadine	10 (56)	0	0	0	NS
Ribavirine	1 (6)	0	2 (20)	0	
Oseltamivir	0	10 (59)	5 (50)	10 (100)	
Corticostéroïdes ^{**}	5 (28)	8 (47)	7 (70)	5 (50)	NS
Agents inotropes	NS	8 (47)	2 (20)	NS	
Délai entre le début de la maladie et le décès — jours					
Médiane	23	12	9	12,8 [†]	8
Extrêmes	8 – 29	9 – 30	4 – 17	4 – 21	6 – 10
Décès — nbre (%)	6 (33)	12 (71)	8 (80)	8 (80)	4 (100)

* Les données relatives à Hong Kong émanent de Yuen et coll.¹³ et de Chan,¹⁴ les données pour la Thaïlande de Chotpitayasonondh et coll.,¹⁵ les données pour le Vietnam de Hien et coll.,¹⁶ ou bien les données ont été présentées à la Consultation de l'OMS. NS signifie non stipulé.

† La médiane n'était pas disponible, et la moyenne est donnée.

‡ Certains patients ont eu plusieurs visites ambulatoires pour leur maladie avant l'hospitalisation.

§ A Hong Kong, une dyspnée s'est développée ultérieurement chez 11 patients sur 18 (61 %) pendant l'hospitalisation. En Thaïlande, tous les patients présentaient de la toux et de la dyspnée lors de l'hospitalisation.

¶ Au Vietnam, le nombre médian de lymphocytes était de 700 par millimètre cube (extrêmes : de 250 à 1100) et le nombre médian de leucocytes était de 2100 par millimètre cube (extrêmes : de 1200 à 3400).¹⁶ En Thaïlande, le nombre médian de leucocytes était de 4900 par millimètre cube (extrêmes : de 1200 à 13.600)¹⁵ et le nombre médian de lymphocytes était de 1453 par millimètre cube (extrêmes : de 454 à 3400).

|| En Thaïlande, 7 patients sur 10 qui ont reçu de l'oseltamivir sont décédés en moyenne 11 jours après le début des symptômes (extrêmes : de 5 à 22 jours) contre 5 patients non traités sur 7. L'oseltamivir a été utilisé à doses conventionnelles (75 mg par voie orale, deux fois par jour pendant 5 à 10 jours, avec une réduction de la dose basée sur le poids chez les enfants) chez la majorité des receveurs. Au Vietnam, l'un des 5 receveurs d'oseltamivir s'est rétabli, contre un patient non traité sur 5.¹⁶ L'utilisation de doses relativement faibles de ribavirine orale chez 2 patients n'a pas été associée à une efficacité manifeste.

** Les premiers patients du Vietnam ont reçu de la méthylprednisolone (5 mg par kilo de poids corporel par jour ou 1 à 2 mg par kilo) pendant un à quatre jours¹⁶ ; les patients ultérieurs de Ho Chi Minh Ville ont reçu 0,4 mg de dexaméthasone par kilo par jour pendant cinq jours dans une étude randomisée. En Thaïlande, on a administré de la méthylprednisolone (2 mg par kilo par jour) pendant deux à cinq jours.

tact intime sans prise de précautions a été impliqué et, jusqu'à présent, on n'a identifié aucun cas de transmission interhumaine par des aérosols de petites particules. En 1997, il ne s'est apparemment pas produit de transmission interhumaine par contact social,⁸ et les enquêtes sérologiques portant sur des travailleurs de la santé exposés ont indiqué que la transmission était inefficace⁹ (Tableau 2). Des enquêtes sérologiques réalisées au Vietnam et en Thaïlande n'ont pas trouvé d'indices d'infections asymptomatiques parmi les contacts (Tableau 2). Récemment, une surveillance intensifiée des contacts des patients faite par amplification en chaîne

par polymérase–transcriptase inverse (RT-PCR) a abouti à la détection de cas légers, de davantage d'infections chez les adultes plus âgés et d'une augmentation du nombre et de la durée des clusters dans les familles du Nord Vietnam,²¹ des observations qui semblent indiquer que les souches locales du virus peuvent être en train de s'adapter à l'homme. Néanmoins, des études épidémiologiques et virologiques sont nécessaires pour confirmer ces observations. Jusqu'à présent, le risque de transmission nosocomiale à des travailleurs de la santé a été faible, même sans mesures d'isolement appropriées^{10,11} (Tableau 2). Cependant, un cas de

maladie sévère a été rapporté chez une infirmière exposée à un patient infecté au Vietnam.

TRANSMISSION DE L'ENVIRONNEMENT À L'HOMME

Étant donné que le virus de la grippe de type A (H5N1) survit dans l'environnement, plusieurs autres modes de transmission sont théoriquement possibles. L'ingestion d'eau contaminée pendant une baignade et l'inoculation intranasale ou conjonctivale directe pendant l'exposition à l'eau sont d'autres modes de transmission potentiels, comme l'est également la contamination des mains à partir de fomites infectés et l'auto-inoculation subséquente. L'utilisation répandue de déjections de volailles non traitées comme fertilisant est un autre facteur de risque possible.

CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES

Chez l'être humain, le spectre clinique de la grippe de type A (H5N1) est basé sur des descriptions de patients hospitalisés. Les fréquences des infections plus légères, des infections subcliniques et des présentations atypiques (par exemple, encéphalopathie et gastro-entérite) n'ont pas été déterminées, mais des rapports de cas^{12,21,22} montrent que cela se produit. Auparavant, la plupart des patients avaient été de jeunes enfants ou des adultes en bonne santé (Tableau 3).

INCUBATION

La période d'incubation de la grippe aviaire de type A (H5N1) peut être plus longue que celle d'autres grippes humaines connues. En 1997, la plupart des cas se sont produits dans les deux à quatre jours qui ont suivi l'exposition ;¹³ des rapports récents^{15,16} indiquent des intervalles similaires, mais avec des limites allant jusqu'à huit jours (Tableau 3). Les intervalles entre les cas dans les clusters de familles ont généralement été de 2 à 5 jours, mais la limite supérieure a été de 8 à 17 jours, peut-être en raison d'une exposition non identifiée à des animaux infectés ou à des sources environnementales.

SYMPTÔMES INITIAUX

La plupart des patients présentent comme symptômes initiaux une fièvre élevée (habituellement une température supérieure à 38°C) et une affection de type grippale avec symptômes respiratoires bas¹ (Tableau 3). Des symptômes du haut appareil res-

piratoire ne sont présents que parfois. Contrairement aux patients présentant des infections dues aux virus de la grippe aviaire de type A (H7),²³ les patients infectés par le virus de la grippe aviaire de type A (H5N1) présentent rarement une conjonctivite. On a également rapporté chez certains patients au début de la maladie de la diarrhée, des vomissements, des douleurs abdominales, une douleur pleurétique et un saignement du nez et des gencives.^{14-16,24} Une diarrhée aqueuse ne contenant pas de sang et ne présentant pas de modifications inflammatoires semble plus fréquente que dans la grippe due à des virus humains²⁵ et peut précéder d'une semaine les manifestations respiratoires.¹² Un rapport a décrit deux patients qui se sont présentés avec une encéphalopathie et une diarrhée sans symptômes respiratoires apparents.²²

ÉVOLUTION CLINIQUE

Les manifestations du bas appareil respiratoire se développent précocement au cours de la maladie et s'observent habituellement lorsque le patient se présente en consultation (Tableau 3). Dans une série, une dyspnée s'est développée une médiane de 5 jours après le début de la maladie (extrêmes : de 1 à 16 jours).¹⁵ Une détresse respiratoire, une tachypnée et des crépitations inspiratoires sont fréquentes. La production d'expectoration est variable et l'expectoration est parfois sanguinolente. Pratiquement tous les patients présentent une pneumonie cliniquement apparente ; les modifications radiographiques comprennent des infiltrats diffus, multifocaux ou en aires, des infiltrats interstitiels et une condensation segmentaire ou lobulaire comportant des bronchogrammes aériens. Dans une étude, les anomalies radiographiques étaient présentes une médiane de 7 jours après le début de la fièvre (extrêmes : de 3 à 17 jours).¹⁵ A Ho Chi Minh Ville, au Vietnam, une condensation multifocale impliquant au moins deux zones était l'anomalie la plus fréquente chez les patients au moment de leur admission. Les épanchements pleuraux sont peu fréquents. Des données microbiologiques limitées indiquent que ce processus représente une pneumonie virale primitive, habituellement sans surinfection bactérienne au moment de l'hospitalisation.

L'évolution vers l'insuffisance respiratoire a été associée à des infiltrats diffus, bilatéraux, en verre dépoli, et à des manifestations du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). En Thaïlande,¹⁵ le délai médian entre le début de la maladie et le

SDRA a été de 6 jours (extrêmes : de 4 à 13 jours). Une défaillance multiviscérale avec signes de dysfonction rénale et parfois atteinte cardiaque, notamment dilatation cardiaque et tachyarythmies supraventriculaires, était fréquente.^{14-16,24} D'autres complications étaient notamment une pneumonie associée au respirateur, une hémorragie pulmonaire, un pneumothorax, une pancytopenie, un syndrome de Reye et un syndrome septique sans bactériémie documentée.

MORTALITÉ

Le taux de mortalité chez les patients hospitalisés a été élevé (Tableau 3), mais le taux global est probablement beaucoup plus faible.²¹ Contrairement à ce qui s'est passé en 1997, où la plupart des décès se sont produits chez des patients âgés de plus de 13 ans, les infections récentes par le virus de la grippe aviaire de type A (H5N1) ont provoqué des taux élevés de décès chez des nourrissons et de jeunes enfants. Le taux de décès a été de 89 % chez les sujets de moins de 15 ans en Thaïlande. Le décès est survenu en moyenne 9 ou 10 jours après le début de la maladie (extrêmes : de 6 à 30 jours),^{15,16} et la plupart des patients sont décédés d'une insuffisance respiratoire progressive.

RÉSULTATS DE LABORATOIRE

Les observations fréquemment faites au laboratoire ont été une leucopénie, en particulier une lymphopénie, une thrombocytopénie légère à modérée et des taux d'aminotransférases légèrement ou modérément élevés (Tableau 3). Il se produit également une hyperglycémie prononcée, peut-être liée à l'utilisation de corticostéroïdes, et des taux élevés de créatinine.¹⁶ En Thaïlande,¹⁵ un risque accru de décès a été associé à une diminution des leucocytes, des plaquettes et tout particulièrement des lymphocytes à l'admission.

DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE

Le diagnostic ante mortem de la grippe de type A (H5N1) a été confirmé par isolement du virus, détection d'ARN spécifique de H5 ou par les deux méthodes. Contrairement à l'infection humaine par le virus de la grippe de type A,²⁶ l'infection par le virus de la grippe aviaire de type A (H5N1) peut être associée à une fréquence plus élevée de détection du virus et à des taux d'ARN viral plus importants dans les échantillons pharyngés que dans les échantillons nasaux. Au Vietnam, l'intervalle entre le début de la maladie et la détection de l'ARN

viral dans les échantillons prélevés par écouvillonnage de la gorge a été de 2 à 15 jours (médiane : 5,5), et les charges virales dans les écouvillonnages pharyngés 4 à 8 jours après le début de la maladie étaient au moins 10 fois plus élevées chez les patients atteints de grippe de type A (H5N1) que chez ceux atteints de grippe de type A (H3N2) ou (H1N1). Des études antérieures réalisées à Hong-Kong ont également retrouvé de faibles charges virales dans les échantillons nasopharyngés.²⁷ Les tests antigéniques rapides commercialisés sont moins sensibles pour détecter les infections à virus de la grippe de type A (H5N1) que ne le sont les tests RT-PCR.¹⁵ En Thaïlande, les résultats des tests antigéniques rapides n'ont été positifs que chez 4 patients sur 11 (36 %) présentant une grippe de type A (H5N1) à culture positive 4 à 18 jours après le début de la maladie.

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

La plupart des patients hospitalisés avec une grippe aviaire de type A (H5N1) ont eu besoin d'une assistance ventilatoire dans les 48 heures qui ont suivi leur admission,^{15,16} ainsi que de soins intensifs pour une défaillance multiviscérale et parfois pour une hypotension. En plus d'un traitement empirique par antibiotiques à large spectre, des antiviraux, seuls ou associés à des corticostéroïdes, ont été utilisés chez la plupart des patients (Tableau 3), mais leurs effets n'ont pas été évalués de manière rigoureuse. La mise en œuvre de ces interventions tardivement au cours de la maladie n'a pas été associée à une diminution apparente du taux global de mortalité, même si l'administration précoce d'agents antiviraux semble bénéfique.^{1,15,16} Le virus cultivable disparaît généralement dans les 2 ou 3 jours qui suivent l'instauration d'oseltamivir chez les survivants, mais on a décrit chez des patients qui sont décédés une progression clinique malgré un traitement précoce par oseltamivir et une absence de réduction de la charge virale pharyngée.

PATHOGENÈSE

CARACTÉRISATION DU VIRUS

Les études d'isolats de grippe aviaire de type A (H5N1) de patients réalisées en 1997 ont révélé que les facteurs de virulence comportaient l'hémagglutinine hautement clivable qui peut être activée par de multiples protéases cellulaires, une substitution spécifique au niveau de la polymérase basic protein 2 (Glu627Lys) qui augmente la répllication,^{28,29} et

une substitution dans la protéine 1 non structurale (Asp92Glu) qui confère une résistance accrue à l'inhibition par les interférons et le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α) in vitro et une réplication prolongée chez le porc,³⁰ ainsi qu'une élaboration plus importante de cytokines, en particulier de TNF- α , dans les macrophages humains exposés au virus.³¹ Depuis 1997, les études de la grippe de type A (H5N1)³²⁻³⁴ indiquent que ces virus continuent à évoluer, avec des modifications de l'antigénicité^{35,36} et des constellations de gènes internes ; un éventail d'hôtes élargi dans les espèces aviaires^{37,38} et la capacité d'infecter les félidés ;^{17,18} une pathogénicité accrue chez des souris et des furets infectés expérimentalement, chez lesquels ils provoquent des infections systémiques ;^{39,40} et une stabilité environnementale accrue.

Des analyses phylogénétiques indiquent que le génotype Z est devenu dominant³³ et que le virus a évolué en deux clades distincts, l'un contenant des isolats provenant du Cambodge, du Laos, de Malaisie, de Thaïlande et du Vietnam, et l'autre, des isolats en provenance de Chine, d'Indonésie, du Japon et de Corée du Sud.²¹ Récemment, un cluster distinct d'isolats est apparu au Nord Vietnam et en Thaïlande ; il comporte des modifications variables près du site de liaison au récepteur et un résidu arginine en moins dans le site de clivage polybasique de l'hémagglutinine. Cependant, l'importance de ces modifications génétiques et biologiques en ce qui concerne l'épidémiologie humaine ou la virulence est incertaine.

SCHÉMAS DE RÉPLICATION VIRALE

L'évolution virologique de la grippe de type A (H5N1) humaine n'a pas été entièrement caractérisée, mais des études portant sur des patients hospitalisés montrent que la réplication virale est prolongée. En 1997, on pouvait détecter des virus dans les isolats nasopharyngés pendant une médiane de 6,5 jours (extrêmes : de 1 à 16 jours), et en Thaïlande, l'intervalle entre le début de la maladie et la première culture positive allait de 3 à 16 jours. La réplication nasopharyngée est moindre que dans la grippe humaine,²⁷ et des études de la réplication dans les voies respiratoires inférieures sont nécessaires. La majorité des échantillons de selles testés se sont révélés positifs pour l'ARN viral (7 sur 9), alors que les échantillons d'urine étaient négatifs. La fréquence élevée de la diarrhée parmi les patients affectés et la détection d'ARN viral dans les échantillons de selles, y compris un virus infec-

tieux dans un cas,²² suggèrent que le virus se réplique dans le tractus gastro-intestinal. Les résultats obtenus à l'autopsie ont confirmé cette observation.⁴¹

Les virus de la grippe de type A (H5N1) hautement pathogènes possèdent au niveau du site de clivage de l'hémagglutinine, la séquence d'acides aminés polybasiques qui est associée à la dissémination viscérale dans les espèces aviaires. Une infection invasive a été documentée chez des mammifères,^{28,29,39,40} et chez l'homme, six échantillons sériques sur six se sont avérés positifs pour l'ARN viral quatre à neuf jours après le début de la maladie. Du virus infectieux et de l'ARN ont été détectés dans le sang, le liquide céphalorachidien et les selles d'un patient.²² On ne sait pas si les selles ou le sang servent à transmettre l'infection dans certaines circonstances.

RÉPONSES IMMUNITAIRES DE L'HÔTE

Les fréquences relativement faibles de la grippe de type A (H5N1) chez l'homme malgré une importante exposition à de la volaille infectée indiquent que la barrière d'espèces à l'acquisition de ce virus aviaire est importante. Les clusters de cas chez des membres de certaines familles peuvent être dus à des expositions communes, bien que les facteurs génétiques susceptibles d'influencer la sensibilité d'un hôte à la maladie justifient une étude.

Les réponses immunitaires innées à la grippe de type A (H5N1) peuvent contribuer à la pathogenèse de la maladie. Dans les épidémies de 1997, on a observé des taux sanguins élevés d'interleukine 6, de TNF- α , d'interféron- γ et de récepteurs solubles de l'interleukine 2 chez des patients individuels,⁴² et chez les patients de 2003, on a retrouvé 3 à 8 jours après le début de la maladie des taux élevés des chémokines IP-10 (interféron-inducible protein 10), MCP (monocyte chemoattractant protein 1) et Mig (monokine induced by interferon- γ).²⁷ Récemment, on a constaté que les taux plasmatiques de médiateurs inflammatoires (interleukine 6, interleukine 8, interleukine 1 β et monocyte chemoattractant protein 1) étaient plus élevés chez les patients qui décédaient que chez ceux qui survivaient (Simmons C : communication personnelle), et les taux plasmatiques moyens d'interféron- α étaient environ trois fois plus élevés chez les patients infectés par le virus de la grippe aviaire de type A qui décédaient que chez les témoins en bonne santé. Ces réponses peuvent être en partie responsables du syndrome septique, du SDRA

Tableau 4. Expositions qui peuvent faire courir à une personne un risque d'infection par le virus de la grippe de type A (H5N1).***Pays et territoires où des virus de la grippe de type A (H5) ont été identifiés comme cause de maladie dans des populations humaines ou animales depuis le 1er octobre 2003**

Pendant les 7 à 14 jours qui précèdent le début des symptômes, un ou plusieurs des éléments suivants :

- Contact (à moins d'un mètre) avec des volailles domestiques vivantes ou mortes ou des oiseaux sauvages ou des canards domestiques
- Exposition à des milieux dans lesquels des volailles domestiques étaient confinées ou avaient été confinées dans les 6 semaines précédentes
- Contact non protégé (à distance de contact ou de conversation) avec une personne pour laquelle le diagnostic de grippe de type A (H5N1) est confirmé ou envisagé
- Contact non protégé (à distance de contact ou de conversation) avec une personne présentant une affection respiratoire aiguë inexpliquée qui s'est traduite plus tard par une pneumonie sévère ou le décès
- Exposition professionnelle†

Pays et territoires où des virus de la grippe de type A (H5) n'ont pas été identifiés comme cause de maladie dans des populations humaines ou animales depuis le 1er octobre 2003

Pendant les 7 à 14 jours qui précèdent le début des symptômes, contact étroit avec un voyageur malade en provenance de l'une des régions ayant une activité grippale A (H5) connue, histoire de voyage dans un pays ou territoire pour lequel on a rapporté une activité de la grippe aviaire due au virus de la grippe de type A (H5N1) dans les populations animales, ou vivant dans une région dans laquelle il y a des rumeurs de décès de volailles domestiques, et un ou plusieurs des éléments suivants :

- Contact (à moins d'un mètre) avec des volailles domestiques vivantes ou mortes ou des oiseaux sauvages ou des canards domestiques
- Exposition à des milieux dans lesquels des volailles domestiques étaient confinées ou avaient été confinées dans les 6 semaines précédentes
- Contact (à distance de contact ou de conversation) avec un patient avec cas confirmé de grippe de type A (H5)
- Contact (à distance de contact ou de conversation) avec une personne présentant une affection respiratoire aiguë inexpliquée qui s'est traduite plus tard par une pneumonie sévère ou le décès
- Exposition professionnelle†

* Ces résumés ne présentent pas de directives formelles de l'OMS, bien qu'ils contiennent le contenu de documents de l'OMS.¹

† Les professions à risque sont notamment les travailleurs du domaine des volailles domestiques, les travailleurs d'une usine de traitement de volailles domestiques, les abatteurs de volailles domestiques (attrapage, mise en sac ou transport d'oiseaux ou élimination d'oiseaux morts), les personnes qui travaillent sur un marché d'animaux vivants, les cuisiniers travaillant avec des volailles domestiques vivantes ou récemment tuées, les distributeurs ou négociants en oiseaux de compagnie, les travailleurs de la santé et les personnes qui travaillent dans un laboratoire traitant des échantillons susceptibles de contenir le virus de la grippe de type A (H5N1).

et de la défaillance multiviscérale observée chez de nombreux patients.

Parmi les survivants, des réponses immunitaires humorales spécifiques à la grippe de type A (H5N1) sont détectables par un test de microneutralisation 10 à 14 jours après le début de la maladie. L'utilisation de corticostéroïdes peut retarder ou éteindre ces réponses.

OBSERVATIONS ANATOMOPATHOLOGIQUES

Des analyses post mortem limitées ont documenté une lésion pulmonaire sévère avec modifications histopathologiques de lésions alvéolaires diffuses,^{27,41,42} conformes à des observations faites dans d'autres rapports de pneumonie due au virus grip-

pal humain.⁴³ Ces modifications comportent un remplissage des espaces alvéolaires par des exsudats fibrineux et des globules rouges, la formation d'une membrane hyaline, une congestion vasculaire, l'infiltration de lymphocytes dans les espaces interstitiels et la prolifération de fibroblastes réactifs. Il se produit une infection des pneumocytes de type 2.^{41,42} Des échantillons de biopsie antemortem de moelle osseuse ont révélé une histiocytose réactive avec hémophagocytose chez plusieurs patients, et une déplétion lymphoïde et des lymphocytes atypiques ont été observés au niveau de la rate et des tissus lymphoïdes à l'autopsie.^{13,15,27,42} Dans plusieurs cas, on a noté une nécrose hépatique centrolobulaire et une nécrose tubulaire aiguë.

Tableau 5. Stratégies pour prévenir la grippe aviaire de type A (H5N1) chez l'homme dans un contexte non pandémique.***Précautions d'isolement dans les institutions de soins de santé**

Les patients doivent être traités par une combinaison de précautions standard et de précautions d'isolement (contact, gouttelettes et aérosol).†

Les patients doivent être hébergés seuls dans une chambre à pression négative, si on en dispose, ou dans une chambre à un lit dont la porte sera fermée.

Si on ne dispose pas d'une chambre à un lit, les patients doivent être hébergés dans des chambres ou des salles à plusieurs lits conçues à cette intention. Les lits doivent se trouver à au moins 1 mètre les uns des autres et être de préférence séparés par une barrière physique.

Des masques à haute efficacité (N-95 ou équivalents certifiés NIOSH), des blouses à longues manches et à poignets, un écran facial ou des lunettes de protection, ainsi que des gants sont recommandés pour les travailleurs de la santé.

Lorsque cela est faisable, limiter le nombre de travailleurs de la santé qui entrent directement en contact avec les patients et limiter l'accès à l'environnement des patients. Si possible, ces travailleurs de la santé ne devraient pas s'occuper d'autres patients.

Limiter les visiteurs au minimum et leur fournir un équipement de protection personnel adéquat et des instructions pour son utilisation.

Expositions des travailleurs de la santé

Les personnes qui s'occupent des patients infectés doivent contrôler la température deux fois par jour et signaler tout épisode fébrile. S'ils ne se sentent pas bien pour l'une ou l'autre raison, les travailleurs de la santé ne doivent pas être impliqués dans les soins directs des patients. Les travailleurs de la santé présentant de la fièvre (température > 38°C) et en contact avec les patients doivent subir des tests diagnostiques appropriés. Si on n'identifie pas une autre cause, ils doivent recevoir immédiatement de l'oseltamivir en présumant qu'ils ont une infection grippale.

Pour ceux qui ont peut-être été exposés à des aérosols, des sécrétions ou d'autres liquides organiques ou excréments infectieux en raison d'une défaillance dans une technique aseptique, il faut envisager une chimioprophylaxie post-exposition par oseltamivir à la dose suggérée de 75 mg une fois par jour pendant 7 à 10 jours.

Les travailleurs de la santé impliqués dans des procédures à haut risque (par exemple, des procédures générant des aérosols) doivent envisager la nécessité d'une prophylaxie pré-exposition.

Précautions pour les contacts domestiques et les contacts étroits

Les contacts domestiques doivent respecter une hygiène appropriée des mains, ne doivent pas partager d'ustensiles, doivent éviter les contacts en face à face avec les patients qui sont des cas suspects ou confirmés, et doivent envisager de porter des masques à haute efficacité et des lunettes de protection.†

Les contacts qui ont partagé un cadre déterminé (ménage, famille élargie, hôpital ou autre institution résidentielle, ou service militaire) avec un patient atteint de grippe aviaire de type A (H5N1) avérée ou suspectée doivent contrôler leur propre température deux fois par jour et vérifier s'ils ne présentent pas de symptômes pendant 7 jours après leur dernière exposition.

Chez ces personnes, une prophylaxie pré-exposition comportant de l'oseltamivir à une dose suggérée de 75 mg une fois par jour pendant 7 à 10 jours est conseillée.

Les contacts domestiques ou les contacts étroits doivent recevoir un traitement antiviral empirique et subir des tests diagnostiques s'ils développent une fièvre (température > 38°C) et de la toux, une dyspnée, une diarrhée ou d'autres symptômes systémiques.

Précautions pour les voyageurs⁴⁵

Les voyageurs qui se rendent dans des régions où la grippe aviaire est active doivent être immunisés avec le vaccin humain trivalent disponible, de préférence au moins 2 semaines avant le voyage.

Les voyageurs doivent éviter tout contact direct avec la volaille, y compris les poulets, les canards ou les oies qui paraissent en bonne santé, ainsi que les fermes ou les marchés d'animaux vivants avec de la volaille, et ils doivent éviter de toucher les surfaces contaminées par des déjections ou des sécrétions de volaille.

Les voyageurs doivent réduire l'exposition éventuelle en respectant une bonne hygiène des mains, en se lavant souvent les mains ou en utilisant des gels d'alcool, et en ne consommant pas d'œufs insuffisamment cuits ou d'aliments dérivés de la volaille.

Le lavage des mains est important lorsqu'on manipule de la volaille crue pour la cuisson (par exemple, pendant des cours de cuisine).

Il faut conseiller aux voyageurs de consulter un dispensateur de soins de santé s'ils deviennent malades et présentent de la fièvre et des symptômes respiratoires dans les 10 jours qui suivent leur retour d'une région affectée.

* Ces résumés ne présentent pas de directives formelles de l'OMS, bien qu'ils contiennent le contenu de documents de l'OMS.¹ Les directives sont partiellement adaptées d'après les Centers for Disease Control and Prevention.⁴⁵ NIOSH désigne le National Institute for Occupational Safety and Health, et N-95, un respirateur non étanche à l'huile présentant une efficacité d'au moins 95 % en matière de filtrage des particules d'un diamètre moyen supérieur à 3 µm.

† La durée de l'élimination virale chez les enfants de moins de 12 ans atteints de grippe humaine peut aller jusqu'à 21 jours et peut aussi être prolongée chez les enfants et les adultes atteints de grippe aviaire de type A (H5N1), de telle sorte que les précautions prises pour lutter contre l'infection doivent être maintenues pendant au moins 7 jours après la disparition de la fièvre, ou éventuellement pendant une période allant jusqu'à 21 jours.

 DÉTECTION ET PRISE EN
CHARGE DES CAS

La possibilité de grippe de type A (H5N1) devrait être envisagée chez tous les patients présentant une affection respiratoire aiguë sévère dans les pays ou les territoires touchés par une grippe animale de type A (H5N1), en particulier chez les patients qui ont été exposés à de la volaille (Tableau 4). Néanmoins, certaines épidémies dans la volaille n'ont été reconnues qu'après que des cas sentinelles se soient produits chez l'homme. Un élément de confusion dans l'identification précoce des cas est la non-spécificité des manifestations cliniques initiales et les taux élevés de contextes de maladies respiratoires aiguës dues à d'autres causes. En outre, la possibilité de grippe de type A (H5N1) mérite d'être prise en considération chez les patients qui se présentent avec une maladie grave inexplicée (par exemple, une encéphalopathie ou une diarrhée) dans des régions où il y a une activité connue de la grippe de type A (H5N1) chez l'homme ou chez l'animal.

Le rendement diagnostique de différents types d'échantillons et tests virologiques n'est pas bien défini. Contrairement aux infections dues au virus grippal humain, les échantillons de gorge peuvent donner de meilleurs rendements que les échantillons nasaux. Des tests antigéniques rapides peuvent aider à étayer un diagnostic d'infection par le virus de la grippe de type A, mais ces tests ont une médiocre valeur prédictive négative et manquent de spécificité pour la grippe de type A (H5N1). La détection d'ARN viral dans les échantillons respiratoires semble offrir la meilleure sensibilité pour une identification précoce, mais la sensibilité dépend fortement des amorces et de la méthode de test utilisée. La confirmation par le laboratoire de la grippe de type A (H5N1) nécessite un ou plusieurs des éléments suivants : une culture virale positive, un test PCR positif pour l'ARN de la grippe de type A (H5N1), un test d'immunofluorescence positif pour l'antigène en utilisant un anticorps monoclonal anti-H5, et au moins une multiplication par quatre du titre des anticorps spécifiques de H5 dans des échantillons sériques appariés.⁴⁴

HOSPITALISATIONS

Chaque fois que c'est faisable alors que le nombre de personnes affectées est faible, les patients présentant une grippe de type A (H5N1) suspectée ou confirmée devraient être hospitalisés en isolement

en vue d'un monitoring clinique, de tests diagnostiques appropriés et d'un traitement antiviral. Si les patients quittent rapidement l'hôpital, eux-mêmes et leur famille doivent recevoir une éducation concernant les mesures d'hygiène personnelle et de lutte contre l'infection (Tableau 5). La base de la prise en charge est constituée par des soins symptomatiques avec fourniture d'oxygène supplémentaire et assistance respiratoire.¹ Les nébuliseurs et les masques à oxygène à haut flux aérien ont été impliqués dans la propagation nosocomiale du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) et ne devraient être utilisés qu'en prenant de strictes précautions sur le plan de la dissémination aérogène.

AGENTS ANTIVIRAUX

Les patients chez lesquels on soupçonne une grippe de type A (H5N1) devraient rapidement recevoir un inhibiteur de la neuraminidase, en attendant les résultats des tests diagnostiques de laboratoire. On ne connaît pas la dose et la durée de traitement optimales pour les inhibiteurs de la neuraminidase, et les schémas actuellement approuvés représentent vraisemblablement le minimum requis. Ces virus sont sensibles à l'oseltamivir et au zanamivir *in vitro*.^{46,47} L'oseltamivir oral⁴⁶ et le zanamivir topique sont actifs dans les modèles animaux de grippe de type A (H5N1).^{48,49} Des études récentes sur des souris montrent que, comparée à une souche de virus de la grippe de type A (H5N1) de 1997, la souche isolée en 2004 nécessite des doses plus élevées d'oseltamivir et une administration plus prolongée (huit jours) pour induire des effets antiviraux et des taux de survie similaires.⁵⁰ Le zanamivir inhalé n'a pas été étudié dans des cas de grippe de type A (H5N1) chez l'homme.

C'est un traitement précoce qui procurera le bénéfice clinique le plus important,¹⁵ même si l'utilisation du traitement est raisonnable lorsqu'il existe une probabilité de réplication virale en cours. Les études cliniques contre placebo de l'oseltamivir oral^{51,52} et du zanamivir inhalé⁵³ comparant les doses actuellement approuvées à des doses deux fois plus élevées ont montré que les deux doses avaient une tolérance similaire mais qu'il n'y avait pas de différence correspondante dans les bénéfices cliniques ou antiviraux chez les adultes atteints de grippe humaine non compliquée. Bien que les doses approuvées d'oseltamivir (75 mg deux fois par jour pendant 5 jours chez les adultes et des doses biquotidiennes ajustées en fonction du poids pendant 5 jours chez les enfants de plus d'un an —

des doses de 30 mg deux fois par jour pour les enfants pesant 15 kg ou moins, de 45 mg pour ceux pesant entre 15 et 23 kg, de 60 mg pour ceux pesant entre 23 et 40 kg et de 75 mg pour ceux pesant plus de 40 kg) sont raisonnables pour traiter des cas débutants et légers de grippe de type A (H5N1), des doses plus élevées (150 mg deux fois par jour chez l'adulte) et un traitement pendant 7 à 10 jours sont à prendre en considération pour traiter les infections sévères, mais des études prospectives sont nécessaires.

Une résistance antivirale de haut niveau à l'oseltamivir découle du remplacement d'un seul acide aminé dans la neuraminidase N1 (His274Tyr). Des variants de ce type ont été détectés dans une proportion allant jusqu'à 16 % des enfants atteints de grippe humaine A (H1N1) qui avaient reçu de l'oseltamivir.⁵⁴ Il n'est pas surprenant que ce variant résistant ait été détecté récemment chez plusieurs patients atteints de grippe de type A (H5N1) qui étaient traités par oseltamivir.²¹ Bien qu'ils soient moins infectieux en culture cellulaire et chez les animaux que le virus parent sensible,⁵⁵ les variants H1N1 résistants à l'oseltamivir sont transmissibles au furet.⁵⁶ Ces variants conservent toute leur sensibilité au zanamivir et une sensibilité partielle au péramivir, un inhibiteur expérimental de la neuraminidase, *in vitro*.^{57,58}

Contrairement aux isolats de l'épidémie de 1997, les isolats récents de grippe humaine A (H5N1) sont fortement résistants à l'amantadine et à la rimantadine, des inhibiteurs M2 ; par conséquent, ces médicaments n'ont pas un rôle thérapeutique. Des produits présentant un intérêt expérimental clinique pour le traitement sont notamment le zanamivir, le péramivir, les inhibiteurs de la neuraminidase topiques à longue durée d'action, la ribavirine^{59,60} et, éventuellement, l'interféron- α .⁶¹

IMMUNOMODULATEURS

Les corticostéroïdes ont été fréquemment utilisés dans le traitement de la grippe de type A (H5N1), avec des effets incertains. Sur cinq patients auxquels on a administré des corticostéroïdes en 1997, deux, traités plus tard au cours de leur affection pour la phase fibroproliférative du SDRA, ont survécu. Dans un essai randomisé réalisé au Vietnam, les quatre patients auxquels on a administré de la dexaméthasone sont décédés. L'interféron- α possède à la fois des effets antiviraux et immunomodulateurs, mais des essais correctement contrôlés des interventions immunomodulatrices sont nécessaires avant

qu'on ne puisse recommander son utilisation en routine.

PRÉVENTION

IMMUNISATION

Aucun vaccin anti-grippal dirigé contre le virus H5 n'est actuellement commercialisé pour l'homme. Les vaccins anti-H5 précédents étaient peu immunogènes et nécessitaient deux doses à teneur élevée en antigène hémagglutinine⁶² ou l'addition d'adjuvant MF59⁶³ pour engendrer la production d'anticorps neutralisants. Une troisième injection du vaccin anti-H5 de 1997 adjuvanté a induit de manière variable des anticorps à réaction croisée à des isolats humains de 2004.⁶⁴ On a utilisé la génétique inverse pour produire rapidement des virus vaccinaux non virulents à partir d'isolats récents de grippe de type A (H5),^{65,66} et plusieurs vaccins candidats sont actuellement en cours d'étude. Un vaccin inactivé de ce type obtenu en utilisant un isolat humain H5N1 de 2004 s'est avéré immunogène à doses élevées d'hémagglutinine.⁶⁷ Des études avec des adjuvants approuvés tels que l'alun sont nécessaires de toute urgence. Des vaccins intranasaux vivants atténués, adaptés au froid, sont également en cours de développement. Ces vaccins protègent contre la grippe humaine après une seule dose chez les jeunes enfants.⁶⁸

LUTTE CONTRE L'INFECTION HOSPITALIÈRE

Le virus de l'influenza est un pathogène nosocomial bien reconnu.^{4,5} Les recommandations actuelles sont basées sur des efforts visant à réduire la transmission aux travailleurs de la santé et à d'autres patients en situation non pandémique et sur les interventions mises en œuvre pour contenir le SRAS (Tableau 5).¹ L'efficacité des masques chirurgicaux et même de masques multiples⁶⁹ est nettement inférieure à celle des masques N-95, mais ils pourraient être utilisés si ces derniers ne sont pas disponibles. Une chimioprophylaxie par 75 mg d'oseltamivir une fois par jour pendant 7 à 10 jours se justifie pour les personnes qui ont eu une éventuelle exposition non protégée.^{70,71} L'utilisation d'une prophylaxie avant l'exposition mérite d'être prise en considération si des éléments indiquent que la souche de virus de la grippe de type A (H5N1) est transmise de personne à personne avec une efficacité accrue ou s'il existe une probabilité d'exposition à haut risque (par exemple, une procédure générant un aérosol).

CONTACTS DOMESTIQUES ET ÉTROITS

Les contacts domestiques des personnes qui sont des cas confirmés de grippe de type A (H5N1) devraient recevoir une prophylaxie après l'exposition, comme cela est décrit ci-dessus. Les contacts d'un patient chez lesquels on a confirmé la présence d'un virus ou chez lesquels on la soupçonne, devraient surveiller leur température et leurs symptômes (Tableau 5). Bien que le risque de transmission secondaire ait semblé faible jusqu'à présent, une auto-quarantaine pendant une période d'une semaine après la dernière exposition à une personne infectée est adéquate. Si certains éléments indiquent qu'une transmission de personne à personne est peut-être en train de se produire, il convient de mettre les contacts exposés en quarantaine. Pour les autres personnes qui ont été exposées sans protection à un sujet infecté ou à une source environnementale (par exemple, une exposition à la volaille) impliquée dans la transmission de la grippe de type A (H5N1), une chimioprophylaxie post-exposition telle que décrite ci-dessus peut se justifier.

CONCLUSIONS

Des oiseaux infectés ont été la principale source des infections par le virus de la grippe de type A (H5N1) chez l'homme en Asie. La transmission entre humains est très limitée à l'heure actuelle, mais une surveillance continue est requise pour identifier toute augmentation de l'adaptation du virus à des hôtes humains. Chez l'homme, la grippe aviaire de type A (H5N1) diffère sous de multiples aspects de la grippe due à des virus humains, notamment en ce qui concerne les voies de transmission,

la sévérité clinique, la pathogénèse et, peut-être, la réponse au traitement. La détection des cas est biaisée par la non-spécificité des premières manifestations de la maladie, si bien que des histoires détaillées des contacts et des voyages ainsi qu'une connaissance de l'activité virale dans la volaille sont indispensables. Les tests antigéniques rapides commercialisés sont peu sensibles et un diagnostic de confirmation nécessite une assistance de laboratoire sophistiquée. Contrairement à la grippe humaine, la grippe aviaire de type A (H5N1) peut comporter des titres viraux plus élevés dans la gorge que dans le nez, et dès lors, l'analyse d'écouvillonnages de gorge et d'échantillons des voies respiratoires inférieures peut offrir des moyens de diagnostic plus sensibles. Les isolats humains récents sont totalement résistants aux inhibiteurs M2, et des doses accrues d'oseltamivir oral peuvent se justifier pour le traitement d'une infection sévère. Malgré les progrès récents, la connaissance de l'épidémiologie, de l'histoire naturelle et de la prise en charge de la grippe de type A (H5N1) chez l'homme est incomplète. Il existe un besoin urgent pour plus de coordination dans la recherche clinique et épidémiologique dans les institutions des pays qui comptent des cas de grippe de type A (H5N1), mais aussi sur le plan international.

Les opinions exprimées dans cet article ne reflètent pas nécessairement celles de l'OMS ou d'autres commanditaires de la réunion.

Nous sommes redevables au National Institute of Allergy and Infectious Diseases et au Wellcome Trust pour le soutien qu'ils ont tous deux apporté à la réunion de l'OMS ; aux Drs Klaus Stohr et Alice Croisier du Global Influenza Program de l'OMS, Genève ; aux Drs Peter Horby et Monica Guardo et au personnel des bureaux nationaux de l'OMS, Vietnam, pour l'organisation de la Consultation de l'OMS et pour leur aide dans la préparation du manuscrit ; ainsi qu'à Diane Ramm pour l'aide apportée à la préparation du manuscrit.

RÉFÉRENCES

- World Health Organization. WHO interim guidelines on clinical management of humans infected by influenza A(H5N1). February 20, 2004. (Accessed September 2, 2005, at http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/Guidelines_Clinical%20Management_H5N1_rev.pdf.)
- Liu J, Xiao H, Lei F, et al. Highly pathogenic H5N1 influenza virus infection in migratory birds. *Science* 2005;309:1206.
- Chen H, Smith JD, Zhang SY, et al. Avian flu: H5N1 virus outbreak in migratory waterfowl. *Nature* 2005;436:191-2.
- Salgado CD, Farr BM, Hall KK, Hayden FG. Influenza in the acute hospital setting. *Lancet Infect Dis* 2002;2:145-55. [Erratum, *Lancet Infect Dis* 2002;2:383.]
- Bridges CB, Kuehnert MJ, Hall CB. Transmission of influenza: implications for control in health care settings. *Clin Infect Dis* 2003;37:1094-101.
- Mounts AW, Kwong H, Izurieta HS, et al. Case-control study of risk factors for avian influenza A (H5N1) disease, Hong Kong, 1997. *J Infect Dis* 1999;180:505-8.
- Bridges CB, Lim W, Hu-Primmer J, et al. Risk of influenza A (H5N1) infection among poultry workers, Hong Kong, 1997-1998. *J Infect Dis* 2002;185:1005-10.
- Katz JM, Lim W, Bridges CB, et al. Antibody response in individuals infected with avian influenza A (H5N1) viruses and detection of anti-H5 antibody among household and social contacts. *J Infect Dis* 1999;180:1763-70.
- Buxton Bridges C, Katz JM, Seto WH, et al. Risk of influenza A (H5N1) infection among health care workers exposed to patients with influenza A (H5N1), Hong Kong. *J Infect Dis* 2000;181:344-8.
- Liem NT, World Health Organization International Avian Influenza Investigation Team, Vietnam, Lim W. Lack of H5N1 avian influenza transmission to hospital employees, Hanoi, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005;11:210-5.
- Schultsz C, Dong VC, Chau NVV, et al. Avian influenza H5N1 and healthcare workers. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1158-9. (Also available at <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol11no07/05-0070.htm>.)
- Apisarnthanarak A, Kitphati R, Thongphubeth K, et al. Atypical avian influenza (H5N1). *Emerg Infect Dis* 2004;10:1321-4.

13. Yuen KY, Chan PK, Peiris M, et al. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet* 1998;351:467-71.
14. Chan PK. Outbreak of avian influenza A(H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clin Infect Dis* 2002;34:Suppl 2:S58-S64.
15. Chotpitayapunondh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, et al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005;11:201-9.
16. Hien TT, Liem NT, Dung NT, et al. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 2004;350:1179-88.
17. Keawcharoen J, Oraveerakul K, Kuiken T, et al. Avian influenza H5N1 in tigers and leopards. *Emerg Infect Dis* 2004;10:2189-91.
18. Thanawongnuwech R, Amonsin A, Tantilertcharoen R, et al. Probable tiger-to-tiger transmission of avian influenza H5N1. *Emerg Infect Dis* 2005;11:699-701.
19. Kuiken T, Rimmelzwaan G, van Riel D, et al. Avian H5N1 influenza in cats. *Science* 2004;306:241.
20. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med* 2005;352:333-40.
21. World Health Organization. WHO inter-country-consultation: influenza A/H5N1 in humans in Asia: Manila, Philippines, 6-7 May 2005. (Accessed September 2, 2005, at http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_7/en/.)
22. de Jong MD, Cam BV, Qui PT, et al. Fatal Avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *N Engl J Med* 2005;352:686-91.
23. Fouchier RAM, Schneeberger PM, Rozendaal FW, et al. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:1356-61.
24. Tam JS. Influenza A (H5N1) in Hong Kong: an overview. *Vaccine* 2002;20:Suppl 2:S77-S81.
25. Nicholson KG. Human influenza. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, eds. *Textbook of influenza*. Oxford, England: Blackwell Science, 1998:219-64.
26. Kaiser L, Briones MS, Hayden FG. Performance of virus isolation and Directigen Flu A to detect influenza A virus in experimental human infection. *J Clin Virol* 1999;14:191-7.
27. Peiris JS, Yu WC, Leung CW, et al. Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. *Lancet* 2004;363:617-9.
28. Hatta M, Gao P, Halfmann P, Kawaoka Y. Molecular basis for high virulence of Hong Kong H5N1 influenza A viruses. *Science* 2001;293:1840-2.
29. Shinya K, Hamm S, Hatta M, Ito H, Ito T, Kawaoka Y. PB2 amino acid at position 627 affects replicative efficiency, but not cell tropism, of Hong Kong H5N1 influenza A viruses in mice. *Virology* 2004;320:258-66.
30. Seo SH, Hoffman E, Webster RG. Lethal H5N1 influenza viruses escape host antiviral cytokine responses. *Nat Med* 2002;8:950-4.
31. Cheung CY, Poon LL, Lau AS, et al. Induction of proinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A (H5N1) viruses: a mechanism for the unusual severity of human disease? *Lancet* 2002;360:1831-7.
32. Guan Y, Peiris JSM, Lipatov AS, et al. Emergence of multiple genotypes of H5N1 avian influenza viruses in Hong Kong SAR. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:8950-5.
33. Li KS, Guan Y, Wang J, et al. Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia. *Nature* 2004;430:209-13.
34. Avian influenza A (H5N1). *Weekly Epidemiol Rec* 2004;79(7):65-70. (Also available at <http://www.who.int/wer/2004/en/wer7907.pdf>.)
35. Sims LD, Ellis TM, Liu KK, et al. Avian influenza in Hong Kong 1997-2002. *Avian Dis* 2003;47:Suppl:832-8.
36. Horimoto T, Fukuda N, Iwatsuki-Horimoto K, et al. Antigenic differences between H5N1 human influenza viruses isolated in 1997 and 2003. *J Vet Med Sci* 2004;66:303-5.
37. Sturm-Ramirez KM, Ellis T, Bousfield B, et al. Reemerging H5N1 influenza viruses in Hong Kong in 2002 are highly pathogenic to ducks. *J Virol* 2004;78:4892-901.
38. Perkins LE, Swayne DE. Pathogenicity of a Hong Kong-origin H5N1 highly pathogenic avian influenza virus for emus, geese, ducks, and pigeons. *Avian Dis* 2002;46:53-63.
39. Zitzow LA, Rowe T, Morken T, Shieh WJ, Zaki S, Katz JM. Pathogenesis of avian influenza A (H5N1) viruses in ferrets. *J Virol* 2002;76:4420-9.
40. Govorkova EA, Reh JE, Krauss S, et al. Lethality to ferrets of H5N1 influenza viruses isolated from humans and poultry in 2004. *J Virol* 2005;79:2191-8.
41. Uiprasertkul M, Puthavathana P, Sangsiriwut K, et al. Influenza A H5N1 replication sites in humans. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1036-41.
42. To KF, Chan PK, Chan KF, et al. Pathology of fatal human infection associated with avian influenza A H5N1 virus. *J Med Virol* 2001;63:242-6.
43. Guarner J, Shieh W-J, Dawson J, et al. Immunohistochemical and in situ hybridization studies of influenza A virus infection in human lungs. *Am J Clin Pathol* 2000;114:227-33.
44. World Health Organization. Recommended laboratory tests to identify influenza A/H5 virus in specimens from patients with an influenza-like illness. 2005. (Accessed September 2, 2005, at http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/avian_labtests1.pdf.)
45. Centers for Disease Control and Prevention. Update: notice to travelers about avian influenza A (H5N1). July 29, 2005. (Accessed September 2, 2005, at http://www.cdc.gov/travel/other/avian_flu_ah5n1_031605.htm.)
46. Leneva IA, Roberts N, Govorkova EA, Goloubeva OG, Webster RG. The neuraminidase inhibitor GS4104 (oseltamivir phosphate) is efficacious against A/Hong Kong/156/97 (H5N1) and A/Hong Kong/1074/99 (H9N2) influenza viruses. *Antiviral Res* 2000;48:101-15.
47. Govorkova EA, Leneva IA, Goloubeva OG, Bush K, Webster RG. Comparison of efficacies of RWJ-270201, zanamivir, and oseltamivir against H5N1, H9N2, and other avian influenza viruses. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2723-32.
48. Gubareva LV, McCullers JA, Bethell RC, Webster RG. Characterization of influenza A/Hong Kong/156/97 (H5N1) virus in a mouse model and protective effect of zanamivir on H5N1 infection in mice. *J Infect Dis* 1998;178:1592-6.
49. Leneva IA, Goloubeva O, Fenton RJ, Tisdale M, Webster RG. Efficacy of zanamivir against avian influenza A viruses that possess genes encoding H5N1 internal proteins and are pathogenic in mammals. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1216-24.
50. Yen HL, Monto AS, Webster RG, Govorkova EA. Virulence may determine the necessary duration and dosage of oseltamivir treatment for highly pathogenic A/Vietnam/1203/04 influenza virus in mice. *J Infect Dis* 2005;192:665-72.
51. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:1016-24.
52. Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Wailoo A, Turner D, Nicholson KG. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2003;326:1235.
53. Monto AS, Fleming DM, Henry D, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections. *J Infect Dis* 1999;180:254-61.
54. Ward P, Small I, Smith J, Suter P, Dutkowski R. Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:Suppl 1:i5-i21.
55. Ives JAL, Carr JA, Mendel DB, et al. The H274Y mutation in the influenza A/H1N1 neuraminidase active site following oseltamivir phosphate treatment leaves virus severely compromised both in vitro and in vivo. *Antiviral Res* 2002;55:307-17.
56. Herlocher ML, Truscon R, Elias S, et al. Influenza viruses resistant to the antiviral drug oseltamivir: transmission studies in ferrets. *J Infect Dis* 2004;190:1627-30.
57. Wetherall NT, Trivedi T, Zeller J, et al. Evaluation of neuraminidase enzyme assays

- using different substrates to measure susceptibility of influenza virus clinical isolates to neuraminidase inhibitors: report of the neuraminidase inhibitor susceptibility network. *J Clin Microbiol* 2003;41:742-50.
- 58.** Gubareva LV, Webster RG, Hayden FG. Comparison of the activities of zanamivir, oseltamivir, and RWJ-270201 against clinical isolates of influenza virus and neuraminidase inhibitor-resistant variants. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:3403-8.
- 59.** Madren LK, Shipman C Jr, Hayden FG. In vitro inhibitory effects of combinations of anti-influenza agents. *Antivir Chem Chemother* 1995;6:109-13.
- 60.** Knight V, Gilbert BE. Ribavirin aerosol treatment of influenza. *Infect Dis Clin North Am* 1987;1:441-57.
- 61.** Baron S, Isaacs A. Absence of interferon in lungs from fatal cases of influenza. *Br Med J* 1962;5270:18-20.
- 62.** Treanor JJ, Wilkinson BE, Maseoud F, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant hemagglutinin vaccine for H5 influenza in humans. *Vaccine* 2001;19:1732-7.
- 63.** Nicholson KG, Colegate AE, Podda A, et al. Safety and antigenicity of non-adjuvanted and MF59-adjuvanted influenza A/Duck/Singapore/97 (H5N3) vaccine: a randomised trial of two potential vaccines against H5N1 influenza. *Lancet* 2001;357:1937-43.
- 64.** Stephenson I, Bugarini R, Nicholson KG, et al. Cross-reactivity to highly pathogenic avian influenza H5N1 viruses after vaccination with nonadjuvanted and MF59-adjuvanted influenza A/Duck/Singapore/97 (H5N3) vaccine: a potential priming strategy. *J Infect Dis* 2005;191:1210-5.
- 65.** Webby RJ, Webster RG. Are we ready for pandemic influenza? *Science* 2003;302:1519-22.
- 66.** Webby RJ, Perez DR, Coleman JS, et al. Responsiveness to a pandemic alert: use of reverse genetics for rapid development of influenza vaccines. *Lancet* 2004;363:1099-103.
- 67.** Altman LC. Avian flu drug works in first tests. *New York Times*. August 7, 2005.
- 68.** Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998;338:1405-12.
- 69.** Derrick JL, Gomersall CD. Protecting healthcare staff from severe acute respiratory syndrome: filtration capacity of multiple surgical masks. *J Hosp Infect* 2005;59:365-8.
- 70.** Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without post-exposure prophylaxis. *J Infect Dis* 2004;189:440-9.
- 71.** Welliver R, Monto AS, Carewicz O, et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:748-54.

Copyright © 2005 Massachusetts Medical Society.