



INSTITUT PASTEUR
DU CAMBODGE

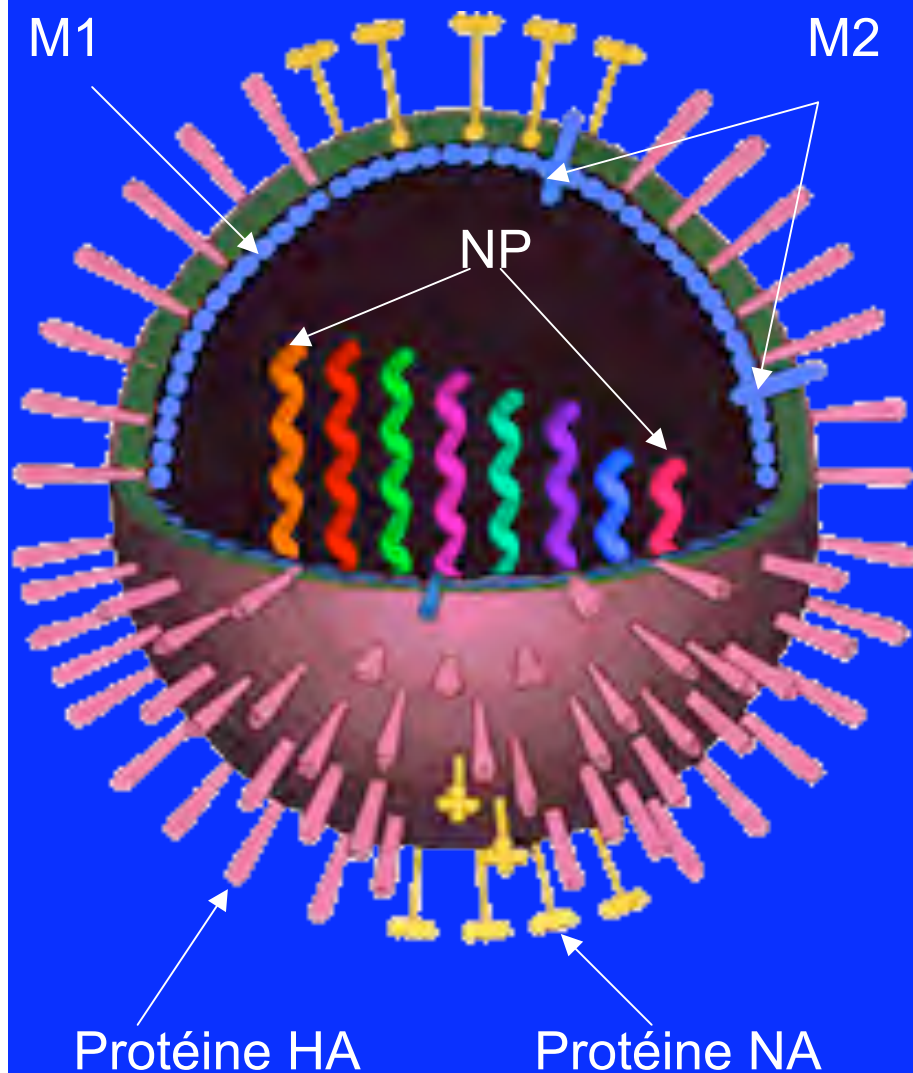
INFECTION PAR LE VIRUS INFLUENZA A/H5N1 EN ASIE

Kruy Sun Lay, Philippe Buchy, Sek Mardy, Sok Touch, Ly Sovann, Sirenda Vong

Plan de présentation

1. Virus influenza A, B, C
2. Infection par les virus influenza
3. Franchissement de la barrière d'espèce par les virus influenza
4. Virus influenza A/H5N1
5. Épidémie de virus A/H5N1 en Asie
6. Épidémie de virus A/H5N1 au Cambodge
7. Mesures de contrôle et prévention
8. Conclusion

ORTHOMYXOVIRIDAE

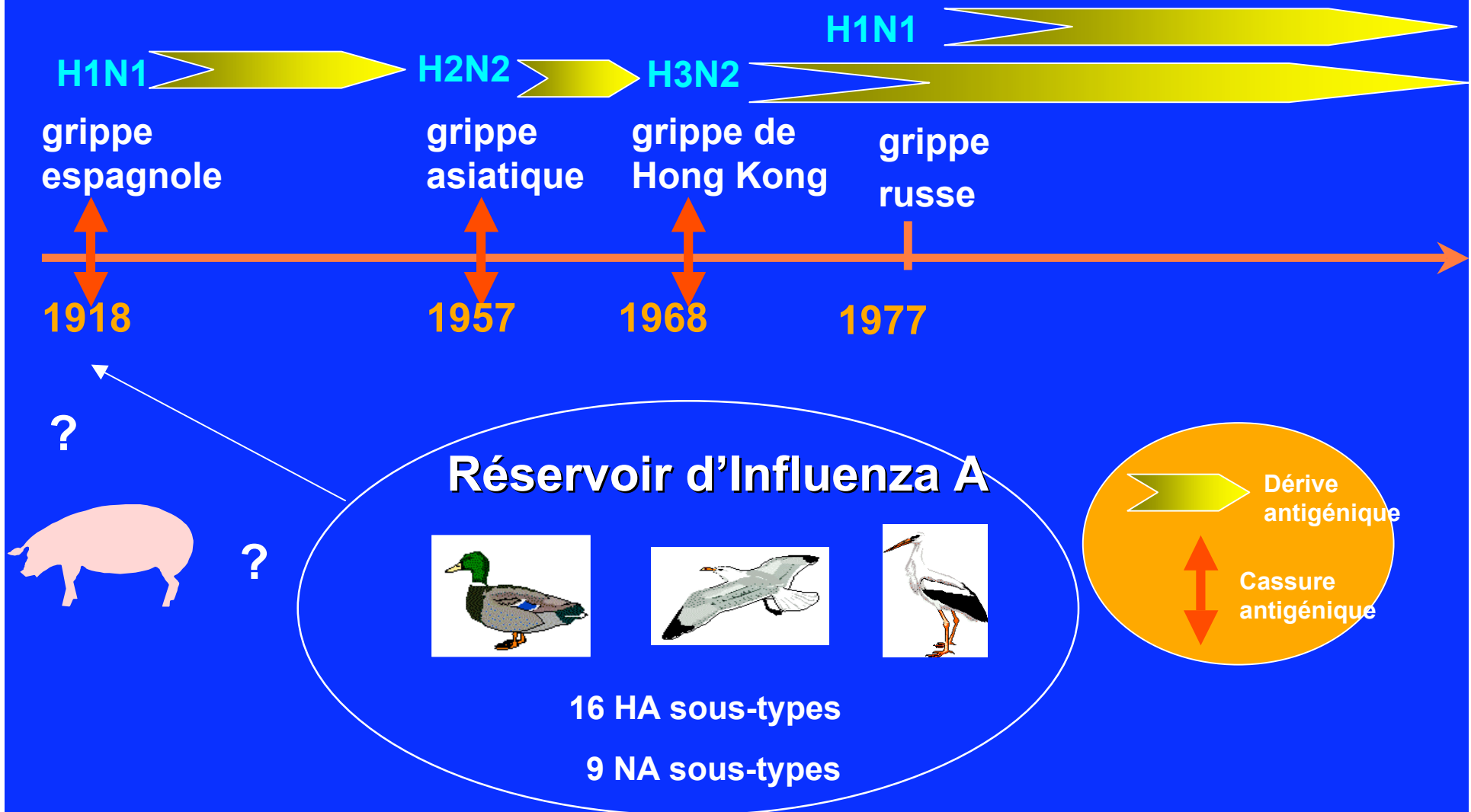


- Influenza virus A, B et C (+ Togaviridae). Différenciation basée sur les nucléoprotéines NP et protéines membranaires M1-M2
- Influenza A : touche grande variété d'oiseaux, l'Homme et d'autres mammifères (porcs, chevaux, baleines, phoques)
- Influenza B: homme seul hôte
- Influenza C: infection bénigne chez l'Homme, +/- porcs (Chine)
- 8 segments d'ARN monocaténaire de polarité négative pour IA and IB, 7 segments pour IC

Infection par les virus influenza

- Virus influenza A et B: 3 -5 millions de cas chez l'Homme/ an (≤ 500.000 décès)
- Clinique: incubation de 1-4 jours, tableau clinique variable (de la forme asymptomatique à la pneumonie grippale grave).
- Cas graves: chez les jeunes enfants, les personnes âgées, les terrains débilisés.
- Sous types H3N2 et H1N1 (virus A): sous-types circulant actuellement dans la population humaine (surveillée par plus de 100 CNR et CMR)
- Virus influenza B: infecte l'Homme, un seul sous type

Franchissement de la barrière d'espèce par les virus influenza A



Virus influenza A/H5N1

- Virus A (oiseaux aquatiques) comportent 16 HA et 9 NA différents
- Lente évolution génétique chez ces hôtes naturels
- On distingue: virus pathogènes (LPAI) et virus hautement pathogènes (HPAI) (sous-types H7 ou H5)
- H5N1 possède au site de clivage de l' HA un motif de plusieurs acides aminés basiques → protéases ubiquitaires peuvent cliver HA → virus infecte facilement les cellules (caractère HPAI)
- H5N1 décime les élevages de poulet en < 48h (infection de multiples organes et syndromes hémorragiques)
- H5N1 parfois franchit la barrière d'espèce et infecte l'homme

Épidémie de virus A/H5 en Asie (1)

- 1997, 1^{er} cas humain à Hong Kong de A/ H5N1 et mise en évidence de l'isolat A/Goose/Guangdong/1/96 (1^{ère} épidémie passée quasiment inaperçue parmi les élevages d'oie et occasionnée que des pertes minimales)
- En 2003, l'épidémie franchit la Chine et atteint les pays du Sud Est Asiatique (Vietnam, Cambodge, Thaïlande, Indonésie, Malaisie....)
- Puis A/ H5N1 a gagné la Russie, le Kazakhstan, Mongolie, l'Inde, le Moyen Orient, L'Europe, ainsi que l'Afrique

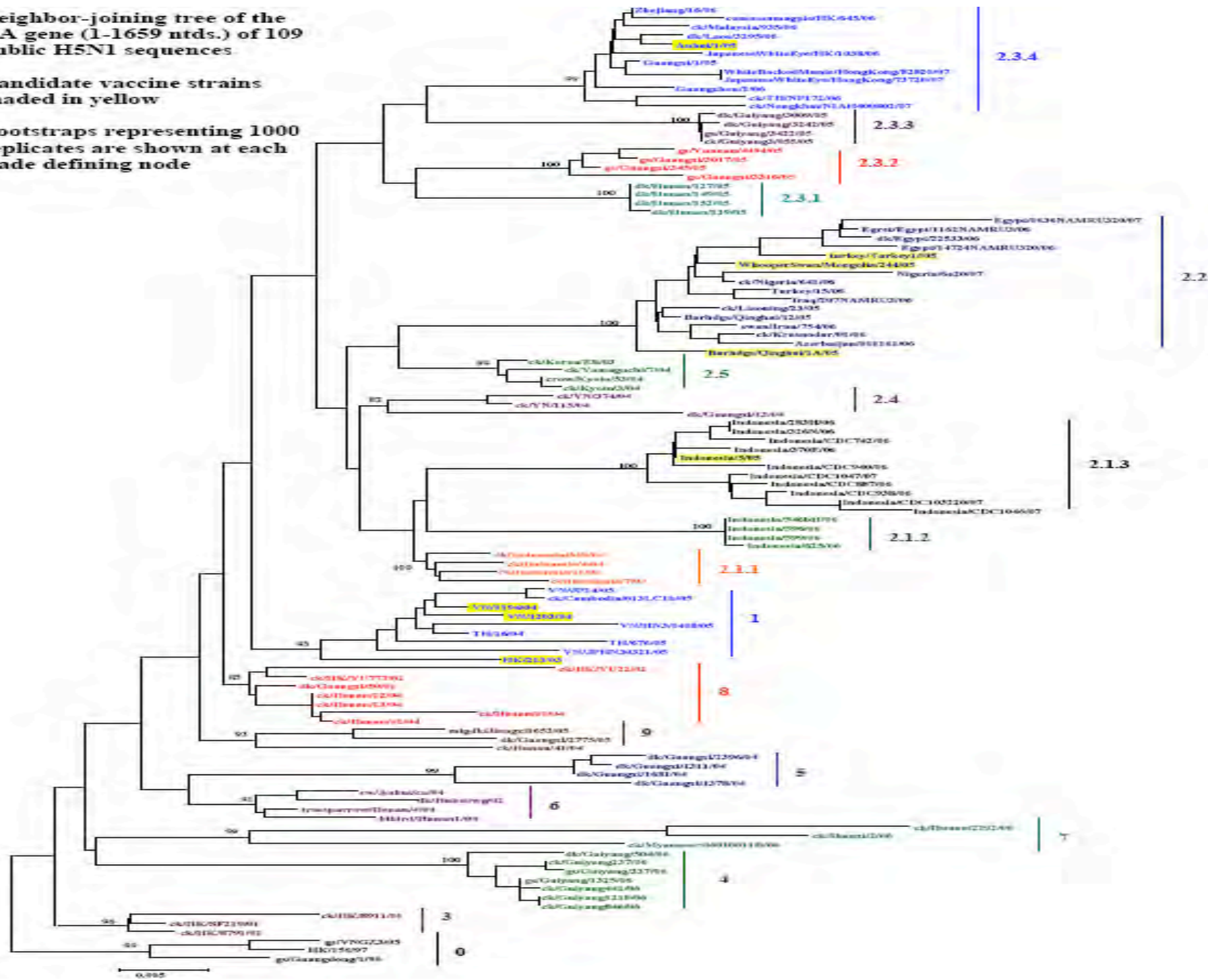
Épidémie de virus A/H5 en Asie (2)

- Isolats de virus 2003-2005 montrent que différentes lignées de virus circulent dans les pays asiatiques
- Virus venant de région de Chine est à l'origine de nouvelles épidémies ou de réémergences dans des pays voisins
- Chiffres 2008 (28 mai) : O.M.S. rapportait 383 cas humains H5N1 (241 mortels)
- Cas humains déclarés dans 15 pays

Neighbor-joining tree of the HA gene (1-1659 ntds.) of 109 public H5N1 sequences

Candidate vaccine strains shaded in yellow

Bootstraps representing 1000 replicates are shown at each clade defining node



Épidémie de virus A/H5N1 au Cambodge

THAILAND

CAMBODIA

VIETNAM

Phnom Penh

Thanh Pho Ho Chi Minh

Image © 2005 EarthSat

Population \approx 13 Millions

Phnom Penh \approx pop. 1,3M

80% rural

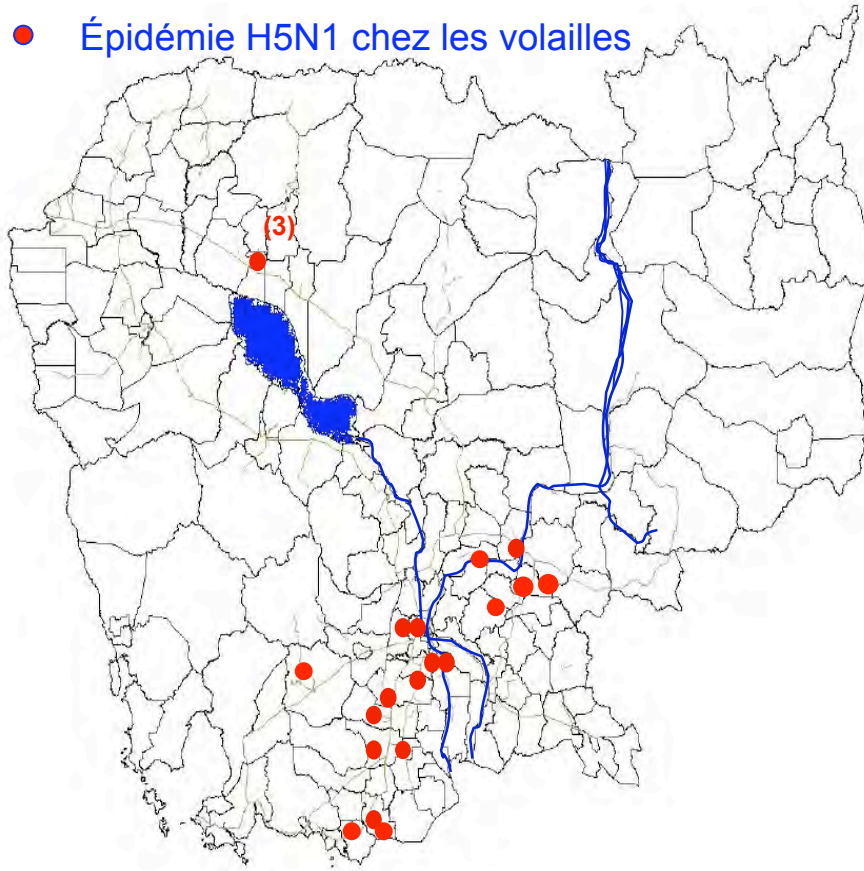
>80% poulets de basses-cours

Foyers humains et aviaires de H5N1 2004-2007

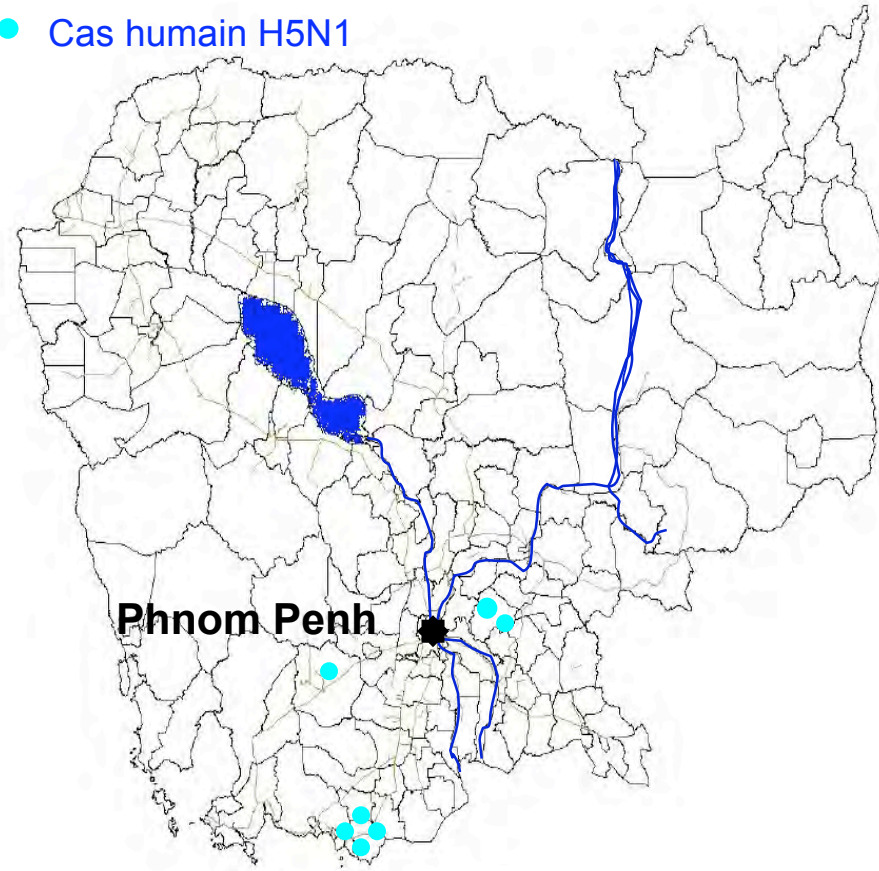
Volailles = 24 foyers épidémiques:
2004 = 15 ; 2005 = 3; 2006 = 5 et
2007 = 1.

7 cas humains (tous mortels) : 4 en
2005, 2 en 2006 et 1 en 2007.

● Épidémie H5N1 chez les volailles



● Cas humain H5N1



Caractéristiques de l'épidémie au Cambodge

- Saisonnalité: toutes épidémies déclarées entre janvier et avril (saison sèche, fin des températures fraîches à début des températures chaudes)
- En 2006, 2 foyers épidémiques aviaires détectés en août
- Tous foyers sont localisés dans la zone Sud du pays
- Mêmes localisations géographiques des épidémies chez les volailles et des cas humains

Observations cliniques-biologiques-virologiques (1)

- Virémie fréquente dans l'infection par le virus H5N1 (\neq infection humaine par le virus influenza A) : virémie chez 2/7 patients et ARN viral détecté dans 6/7 des sérums \Rightarrow possibilité pour le virus H5N1 d'infecter de nombreux organes?
- Titres des ASAT et ALAT élevés quand l'ARN viral est détectable dans le sérum et normaux quand la virémie est négative
- ASAT, ALAT pourraient être considérés comme des marqueurs d'une infection systémique ?

Observations cliniques-biologiques-virologiques (2)

- ARN et virus positifs sur 2/5 des écouvillons rectaux testés
- Diarrhée: effet de la réplication ou d'une action locale du virus sur le tractus digestif ?
- Pas évidence de transmission interhumaine (105 prélèvements de naso-pharynx et sérums des membres des familles, des personnes en contact: tous négatifs)
- 2005, pas d'évidence cas asymptomatiques (tests sur 351 habitants du village d'un cas humain positif avec épidémies également de grippe aviaire chez les volailles)
- 2006 : ~ 2 % cas asymptomatiques (~800 sérums testés)
- 2007 : ~ 2 % cas asymptomatiques (~800 sérums testés)

Mesures de contrôle et prévention

- Vaccination des volailles : Vietnam, Malaisie, Thaïlande, Corée..., excellente couverture avec un risque de résurgence si les volailles ne sont pas bien suivies au fur et à mesure des naissances
- Cambodge: adopte une solution moins onéreuse :
 - abattage des élevages contaminés et ceux des périmètres proches
 - surveillance active de certains grands marchés
 - agents de santé animale affectés à la surveillance des zones sensibles
 - réseau de surveillance de santé humaine basé sur une déclaration systématique des pneumopathies suspectes

CONCLUSION

- Virus H5N1: caractère évolutif rapide et prompt à la recombinaison (propre aux virus influenza)
- Circulation continue et simultanée du H5N1 + virus grippaux humains, risque de pandémie
- Siècle dernier a été marqué par des pandémies de virus A: H1N1 (1918), H2N2 (1957), H3N2 (1968), réémergence du H1N1(1977)
- Épidémie de grippe aviaire H5N1 : partie d'Asie, a gagné l'Europe, puis l'Afrique
- Activités humaines (élevages, échanges commerciaux, ...) : contribuent grandement à cette diffusion
- A/H5N1: pourrait-il être à l'origine de la 1^{ère} pandémie du 21^{ème} siècle ?

REMERCIEMENTS

- Institut Pasteur du Cambodge
 - Dr Jean-Louis Sarthou
 - Unité de virologie
 - Dr Mardy Sek
 - Dr Ong Sivuth
 - Dr Simon Chu
 - Mrs Koy Sophanna
 - Unité d'épidémiologie
 - Dr Sirenda Vong
 - Dr Ly Sovath
 - Dr Kieu Virak
- Ministère de la santé
 - Dr Sok Touch
 - Dr Ly Sovann
 - Dr Seng Heng
- OMS Cambodge
 - Dr Megge Miller
 - Dr Michael O'Leary
- Hôpital Katha Bopha
 - Pr Beat Richner
 - Dr Denis Laurent
 - Pr Yin Sunnara
- Hôpital Calmette
 - Dr J-Baptiste Dufourcq
- Institut Pasteur de Shanghai
 - Dr Tetsuya Toyoda
 - Pr Vincent Deubel
- Institut Pasteur d'Ho Chi Minh
 - Pr Nguyen Thi Minh Tien
 - Dr Phan Van Tu
- HKU-Pasteur Research Center
 - Pr Malik Peiris
 - Pr Ralf Altmeyer
 - Dr Isabelle Nefkens
- Institut Pasteur Paris
 - Pr Sylvie van der Werf
 - Dr Jean-Thierry Aubin

MERCI DE VOTRE ATTENTION

