

# Résistance à l'oseltamivir de souches A(H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>) Asie du Sud-est, Egypte 4 juillet 2007

## 1. INTRODUCTION

Lors d'une conférence internationale sur la grippe à Toronto fin juin 2007, J. McKimm-Breschkin a fait une présentation remarquée de certains résultats de ses travaux sur la sensibilité à l'oseltamivir de souches de A(H5N1) isolées en Asie du sud-est<sup>1</sup>. Cette nouvelle étude nous amène à faire le point sur les résistances du virus A(H5N1) à l'oseltamivir.

## 2. TRAVAUX DE L'EQUIPE DE MCKIMM-BRESCHKIN

Cette équipe australienne du CSIRO<sup>2</sup> a testé la sensibilité des neuraminidases (NA) à l'oseltamivir sur les souches suivantes de A(H5N1) :

- Clade 1 :
  - ✓ 8 souches isolées en 2004 au Vietnam.
  - ✓ 2 souches isolées en 2004 en Malaisie.
  - ✓ 6 souches isolées au Cambodge en 2004 et 4 souches isolées en 2005.
- Clade 2 :
  - ✓ 6 souches isolées en 2005 en Indonésie.
- Toutes ces souches avaient été isolées chez des poulets, des canards et des cailles.
- Les sensibilités (IC<sub>50</sub>) ont été évaluées à l'aide d'un test enzymatique en immunofluorescence permettant de mesurer l'inhibition d'une culture cellulaire.
- La sensibilité des souches de A(H5N1) était variable et pouvait se répartir en 3 groupes (Tableau 1):
  - ✓ Tous les isolats de clade 1 datant de 2004 (y compris au Cambodge) étaient plus sensibles à l'oseltamivir que la souche humaine A(H1N1) de contrôle.
  - ✓ Les 6 souches isolées au Cambodge en 2005 présentaient une sensibilité à l'oseltamivir 5 à 6 fois moindre par rapport aux souches isolées dans la même zone du Cambodge en 2004.
  - ✓ Les souches de clade 2 isolées en Indonésie à partir de 2005 avaient une sensibilité à l'oseltamivir 25-30 fois moindre par rapport aux virus de clade 1.
- Les auteurs suggèrent que cette sensibilité amoindrie était due à une liaison affaiblie de l'oseltamivir au groupe hydrophobe pentyl ether, ce qui n'influence pas la liaison du zanamivir (Relenza®).
- Tous les virus des clades 1 et 2 avaient d'ailleurs une sensibilité conservée au zanamivir par rapport au virus de la grippe saisonnière A(H1N1) de référence.
- Les auteurs avancent cet élément comme un des facteurs pouvant expliquer la létalité élevée observée chez les cas humains de A(H5N1) en Indonésie depuis 2005.

**Tableau 1: Sensibilité comparée à l'oseltamivir de diverses souches de A(H5N1) isolées de 2004 à 2005 en Asie du Sud-Est (d'après J. McKimm-Breschkin et al.<sup>1</sup>).**

Virus	Année	Zone	Sensibilité à l'oseltamivir comparée à celle d'un virus A(H1N1)
<b>Clade 1</b>			
16 souches	2004	Cambodge, Vietnam, Malaisie,	Plus sensible qu'un virus A(H1N1) de référence
4 souches	2005	Cambodge	Sensibilité ↓ par un facteur 5-6 par rapport au virus isolé en 2004 au Cambodge
<b>Clade 2</b>			
6 souches	2005	Indonésie	Sensibilité ↓ par un facteur 25-30 par rapport aux virus de Clade 1

## 3. DONNEES ANTERIEURES SUR LA RESISTANCE DE A(H5N1) A L'OSELTAMIVIR

- Le premier cas humain de résistance partielle de A(H5N1) à l'oseltamivir a été documenté en 2005 au Vietnam<sup>3</sup> :
  - ✓ Il s'agissait d'une jeune fille de 14 ans de la région de Hanoï qui avait soigné son frère, lui aussi atteint.
  - ✓ Elle avait donc reçu une dose prophylactique (75 mg une fois par jour) d'oseltamivir pendant 4 jours.
  - ✓ Son état s'aggravant elle reçut un traitement à pleine dose (75 mg deux fois par jour) pendant 7 jours.
  - ✓ La patiente a survécu.
  - ✓ Un virus A(H5N1) porteur d'une mutation H274Y (remplacement d'une histidine par une tyrosine à la position 274) a été isolé.
  - ✓ Cette mutation conférerait une résistance de haut niveau à l'oseltamivir.
- Depuis, d'autres cas de résistance ont été décrits :
  - ✓ Au Vietnam :
    - Dans une série de 8 patients traités par oseltamivir en 2005 et ayant pu être prélevés, 2 (25%) présentaient la mutation H274Y et sont décédés.
    - D'autres cas de cette série sont également décédés sans que des prélèvements aient permis d'identifier une mutation.
  - ✓ En Egypte :
    - Une jeune femme de 16 ans et son oncle de 26 ans hospitalisés à Zefta (Gharbiya) en décembre 2006 présentaient une mutation (polymorphisme N294S) conférant une sensibilité amoindrie à l'oseltamivir par un facteur de l'ordre de 10 à 15 par rapport aux souches de A(H5N1) circulant précédemment.
    - Ces deux cas sont décédés.
    - Les souches isolées restaient sensibles au zanamivir.

#### 4. COMMENTAIRES

Le virus A(H5N1) est en constante transformation. Celle-ci survient spontanément, par l'échange de matériel génétique avec d'autres souches, voire sous la pression de traitements antiviraux. La survenue de mutations n'est donc pas inattendue, ce d'autant que ce phénomène a déjà été décrit pour A(H5N1) et qu'il est bien connu pour les autres virus responsables de la grippe saisonnière chez l'homme.

Les auteurs australiens évoquent la résistance à l'oseltamivir comme un des facteurs pouvant expliquer la létalité élevée observée en Indonésie. On dispose de peu de données sur le lien entre mutations, résistances à l'oseltamivir et impact en termes de prise en charge clinique. Les données disponibles à ce stade n'indiquent pas que les virus présentant ces mutations soient plus facilement transmissibles ou plus virulents.

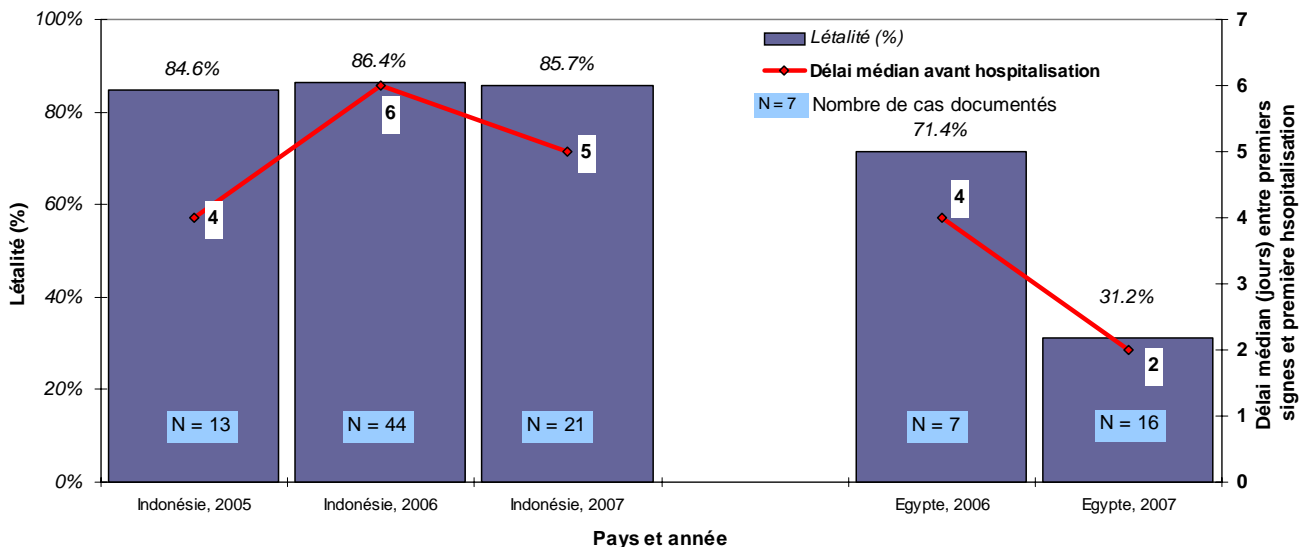
D'autres facteurs, cependant, pourraient jouer un rôle majeur, notamment le délai entre la survenue des premiers signes et la prise en charge médicale. A ce jour, 101 cas humains (80 décès, 79,2 %) ont été documentés en Indonésie et, à titre de comparaison, 37 cas (15 décès, 40,5 %) en Egypte (source OMS).

Le calcul des délais entre la survenue des premiers signes et l'hospitalisation a pu être réalisé sur 78 (77,2%) cas documentés en Indonésie et 23 (62,2%) cas en Egypte (analyse DIT-InVS sur la base de données OMS ou Ministère de la Santé des pays concernés). L'examen de ces données montre un délai moyen ou médian avant hospitalisation de l'ordre de 4-6 jours en Indonésie contre 2-4 jours en Egypte (Fig. 1). Par ailleurs, ces délais sont plus courts chez les cas égyptiens ayant survécu (Tab. 2). La létalité et les délais avant hospitalisation – donc la prise en charge symptomatique ou le traitement par oseltamivir – sont restés globalement stables en Indonésie depuis 2005, or ils semblent diminuer en Egypte (Fig. 1).

L'identification des mutations par séquençage est insuffisante pour affirmer leur impact clinique. Des tests fonctionnels supplémentaires (tests d'inhibition) doivent être réalisés avant de pouvoir déterminer le rôle précis des mutations, de la résistance et de la nécessité éventuelle d'avoir recours à des doses plus importantes d'oseltamivir pendant des durées de traitement plus longues.

Cependant, une prise en charge médicale adaptée avec traitement étiologique et symptomatique aussi rapidement que possible après le début des signes d'infection par A(H5N1) demeure la priorité pour la survie des patients.

**Figure 1: Progression de la létalité des cas humains de A(H5N1) et des délais médians d'hospitalisation en Indonésie et en Egypte, 2005-2007 (Analyse DIT-InVS, données source OMS et Min. Santé pays).**



**Tableau 2: Cas, létalité et délais moyen et médian entre la survenue des signes et l'hospitalisation en fonction de la survie en Indonésie et en Egypte, 2005-2007 (Analyse DIT-InVS, données source OMS et Min. Santé pays).**

Evolution clinique		Vivants	Décédés	Total	
<b>Indonésie</b>	N	11	67	78	
	Délai (jours)	Moyen	6,4	6,1	6,1
		Médian	5	5	5
<b>Egypte</b>	N	13	10	23	
	Délai (jours)	Moyen	1,2	4,6	2,7
		Médian	1	5	2

<sup>1</sup> Jennifer McKimm-Breschkin, Paul Selleck, Tri Usman and Michael Johnson. Indonesian H5N1 isolates demonstrate decreased sensitivity to oseltamivir. VIth conference on Options for the Control of Influenza, June 17-23, 2007, Toronto, Ontario, Canada

<sup>2</sup> Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation (<http://www.csiro.au>)

<sup>3</sup> Le QM, Kiso M, Someya K et al. Avian flu: isolation of drug-resistant H5N1 virus. Nature. 2005 Oct 20;437(7062):1108.