

Grippe : actualités et rappels

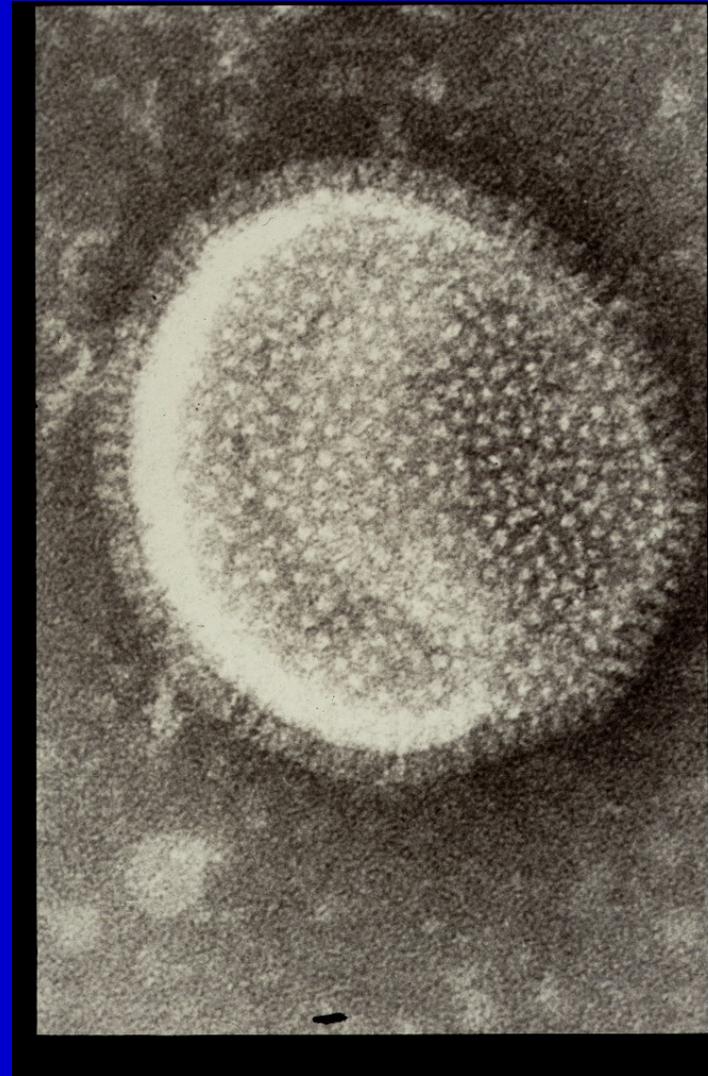
Dr Anne Krivine

Laboratoire de Virologie, St Vincent de Paul Cochin

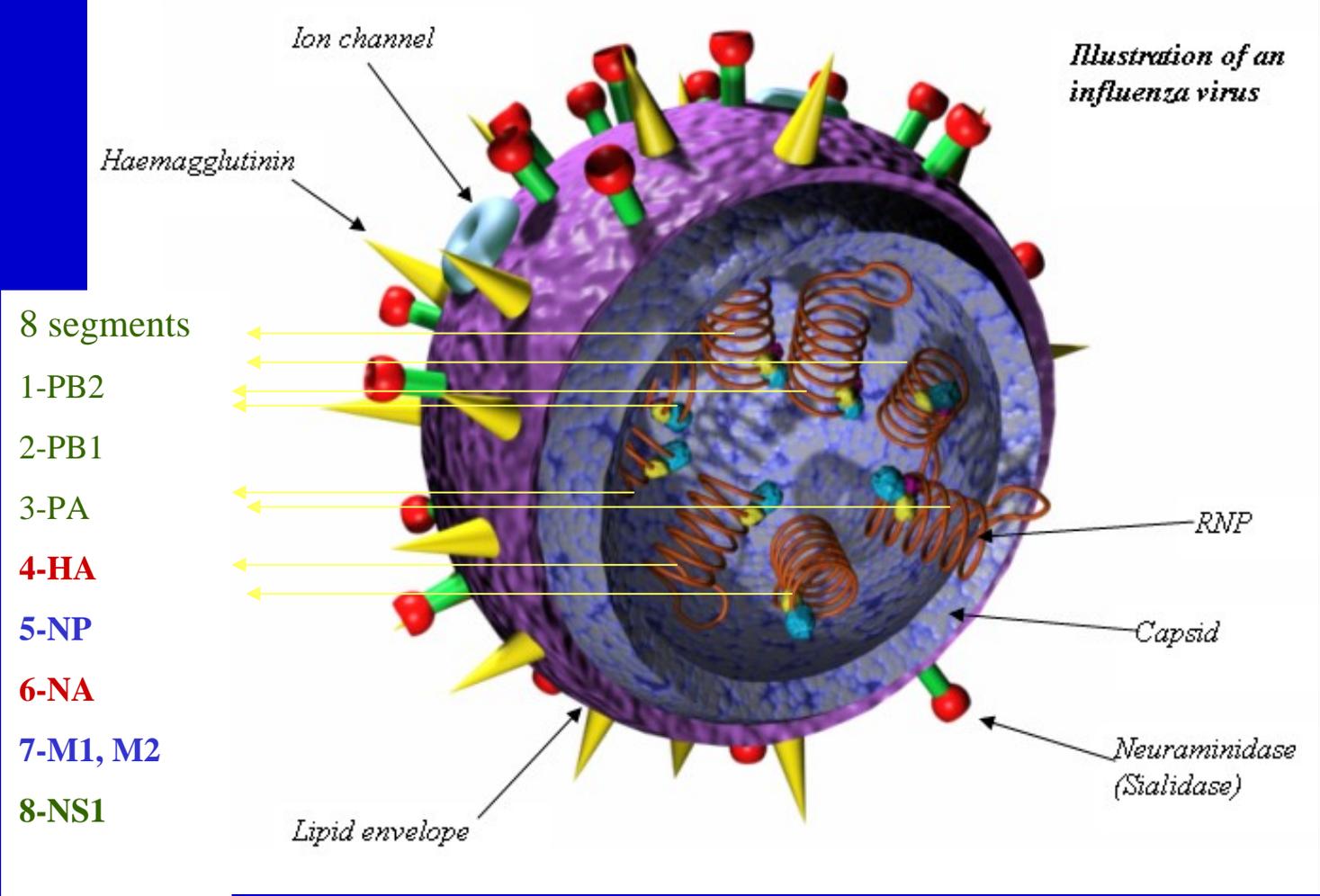
3 décembre 2005

Particule de myxovirus
influenza A en
microscopie
électronique

Laboratoire de Virologie,
Hopital St Vincent de Paul,
Pr P Lebon



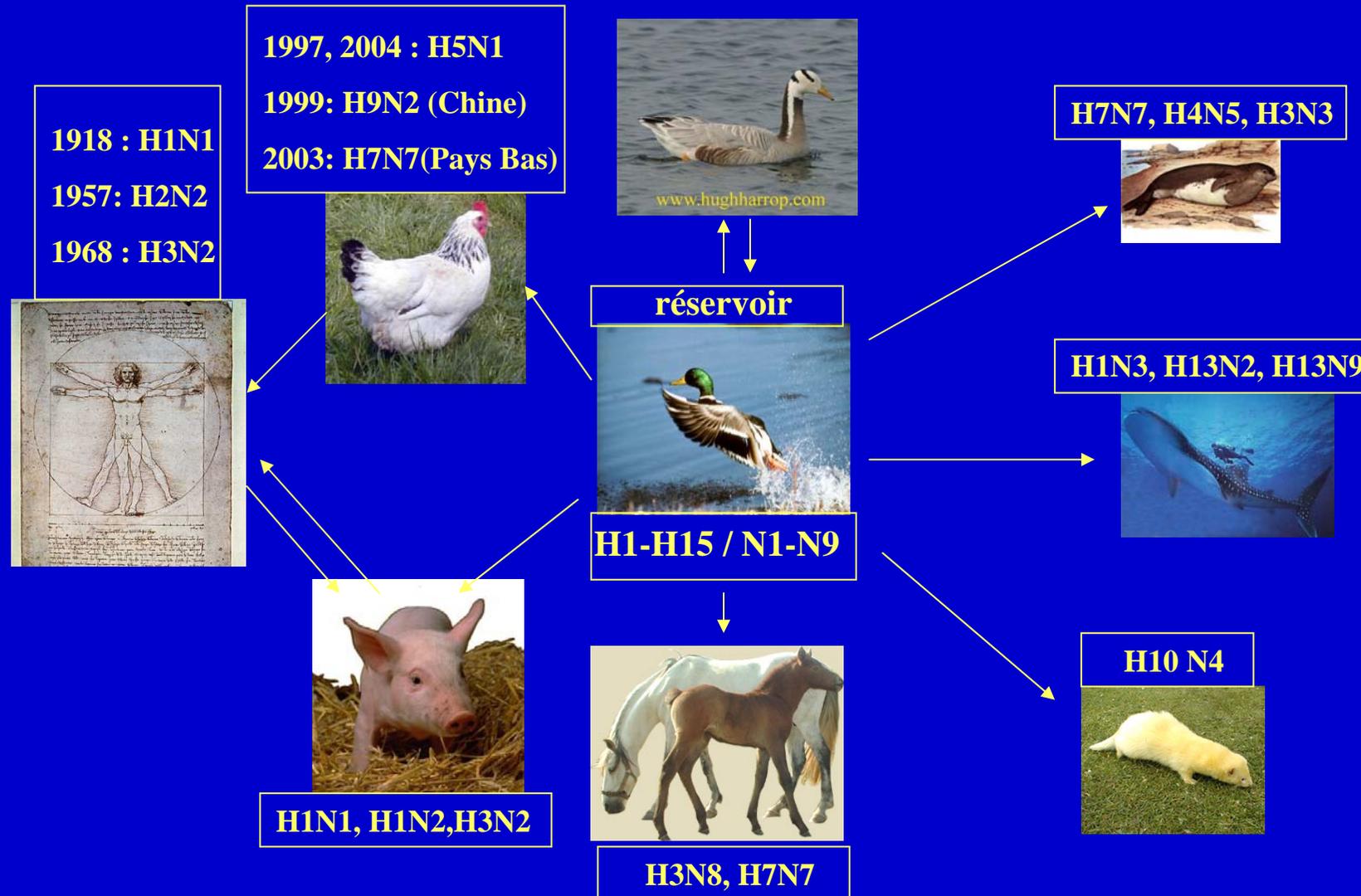
Structure des virus influenza A et B



Les Influenzavirus

- **3 types : A,B,C (antigénicité de la nucléoprotéine)**
- **Génome ARN (-) segmenté**
- **Enveloppe hérissée de glycoprotéines**
 - **Hémagglutinine (H) : site de fixation au récepteur, fusion**
 - **Neuraminidase (N) sialidase: rôle dans la libération des virions**
 - **Antigéniques, induisent une réponse anticorps spécifique**
- **Les virus type A sont classés en sous-types en fonction de la nature de H et N**

Influenza A peut infecter de nombreux animaux



épidémiologie

- Oiseaux aquatiques sont le réservoir des virus influenza A
 - **Transmission de l'infection par voie digestive**
 - **Non malades, excrètent virus dans les eaux (lacs, étangs ...)**
 - **Peuvent être infectés par plusieurs sous-types**
 - **Contact avec élevages → contaminations volailles**
- Oiseaux d'élevage peuvent développer 2 formes de grippe
 - **La plus fréquente, peu pathogène : syndrome des plumes ébouriffées, signes respiratoires, baisse de ponte**
 - **Forme hautement pathogène : mortalité proche de 100% chez les jeunes poulets, en général H5 ou H7**
 - **Transmission par voie digestive (fientes) et respiratoire**

Dinde atteinte de grippe aviaire : conjonctivite, sinusite



Épizooties de grippe aviaire hautement pathogène

- **H?N? : 1878 Italie**
- **H5N1 : 1959 Ecosse, 1991 Angleterre, 1997 Hong Kong**
- **H7N7 : 1976 Australie, 1979 Allemagne, 2003 Pays Bas**
- **H5N2 : 1983-85 USA, 1994-95 Mexique, 2004 Texas**

- **En général dissémination limitée**
- **Abattage des volailles, élimination des carcasses, quarantaine**
- **Pertes économiques**

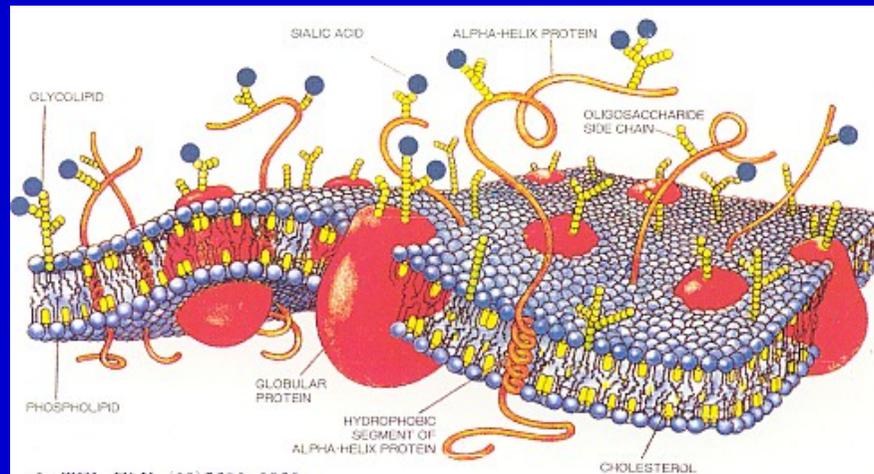
Grippe chez l'homme

- **Transmission par voie respiratoire, gouttelettes, aérosols**
- **Incubation courte (1-3 jours), pic production 48h post-infection**
- **Réplication dans les cellules épithéliales arbre respiratoire**
- **Fièvre, signes respiratoires, surinfections bactériennes**
- **Plus grave chez sujets âgés et nourrissons**

- **Epidémies annuelles (mortalité 0.1%) : H3N2, H1N1**
- **Pandémies (mortalité 2.5%) : lorsque la population n'a pas d'anticorps contre un nouveau virus**
 - **1918 : grippe espagnole H1N1, 20 à 40 millions de morts**
 - **1957 : grippe « asiatique » H2N2**
 - **1968 : grippe de Hong Kong H3N2**

Spécificité d'hôte

- En partie liée au récepteur : acide sialique (N acétyl neuraminique)



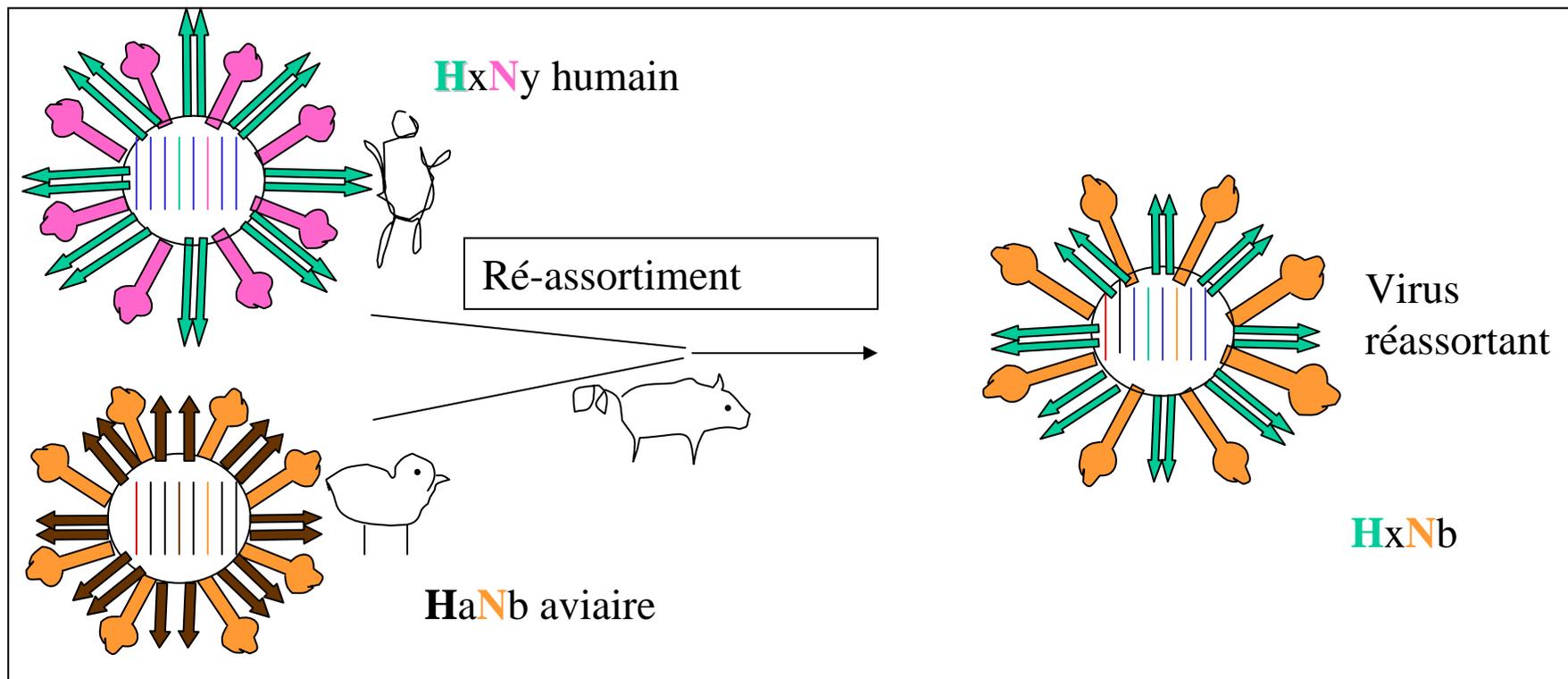
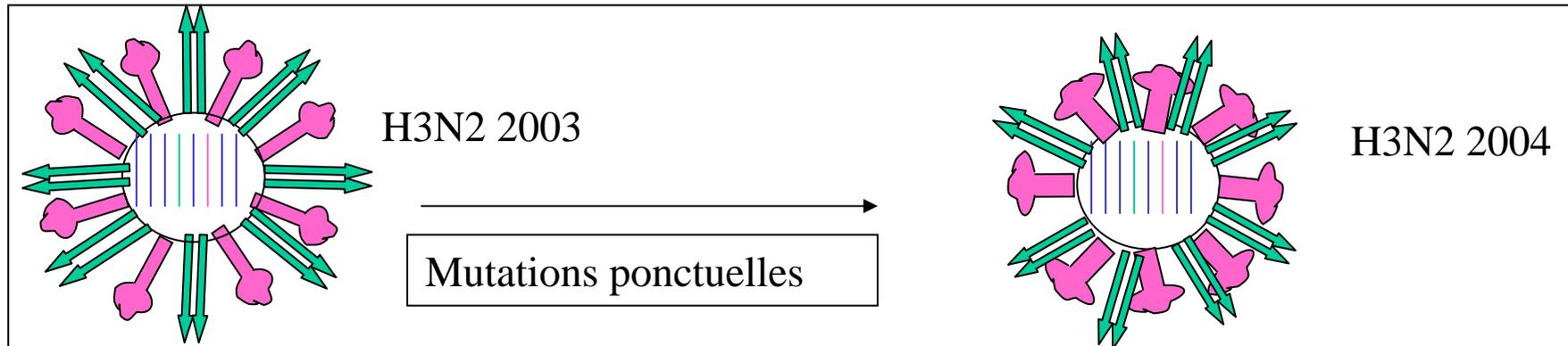
L'hémagglutinine de virus aviaire reconnaît l'acide sialique lié en $\alpha 2.3$, l'HA de virus « humain » la liaison en $\alpha 2.6$.

Le porc peut être infecté par les 2 types de virus et être à l'origine de virus ré-assortants

Evolution des virus influenza

- Progressive : le glissement antigénique
 - Accumulation de mutations ponctuelles qui provoquent des modifications antigéniques mineures du virus
 - virus moins bien reconnu par le système immunitaire
- Brutale : cassure antigénique
 - Variation antigénique majeure des protéines de surface donnant naissance à un nouveau virus contre lequel l'immunité pré-existante ne protège pas : risque de pandémie
 - Mécanismes
 - Ré-assortiment entre 2 virus d'origine différente (co-infection)
 - Transmission intégrale d'un sous-type animal inconnu chez l'homme

Évolution des virus influenza A



Mécanismes des pandémies antérieures

- **Grippe espagnole 1918 (H1N1) : probable transmission d'un virus aviaire qui s'est adapté à l'homme (accumulation de mutations ponctuelles)**
- **Grippe de 1957 (H2N2) : ré-assortiment à partir de virus aviaires et humains (porc ?)**
- **Grippe de 1968 (H3N2) : ré-assortiment à partir de virus aviaires et humains**

Diagnostic biologique de la grippe

- Prélèvements
 - **Aspiration nasopharyngée obtenue dans les 3 premiers jours des symptômes**
 - **(Ecouvillonnage de gorge serait plus performant pour H5N1)**
 - **Aspiration trachéale ou lavage broncho-alvéolaire**
 - **Sérum pour études épidémiologiques**

Diagnostic biologique de la grippe

- Isolement viral (2 à 15 jours)
 - Sur œuf embryonné (labos de référence)
 - Sur culture cellulaire (labos de virologie)
- Techniques rapides
 - détection d'antigène par immunofluorescence (4heures)
 - recherche de génome viral par RT-PCR (24 à 72 h)
- Détection d'antigène au lit du malade
 - 15 à 30 minutes : défaut de sensibilité et de spécificité

Moyens de lutte anti-influenza

- Moyens préventifs
 - Physiques : les masques
 - Vaccination
 - Molécules antivirales
- Moyens curatifs
 - Traitement symptomatique, réanimation respiratoire
 - Molécules anti-virales

Protection physique : les masques

- Appareils de protection respiratoire jetables
 - **Destinés à empêcher l'inhalation d'agents infectieux transmissibles par voie aérienne**
 - Il en existe 3 classes selon l'efficacité du filtre
 - Classe 2 ou FFP2 est suffisante pour la protection du personnel médical lors des soins (environ 4 euros)
- Masques médicaux ou chirurgicaux
 - Destinés à empêcher la projection de sécrétions des voies aériennes supérieures pouvant contenir des agents infectieux
 - Protège celui qui le porte contre les agents infectieux transmissibles par gouttelettes
 - Utilisation : le patient surtout en présence d'un tiers

Vaccin anti-grippal

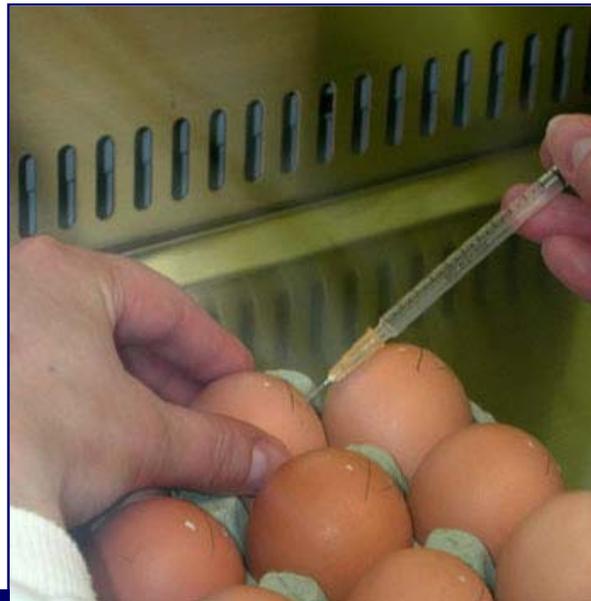
- **Virus inactivé (formaldéhyde), fractionné (solvant), purifié**
- **Produit sur œuf embryonné (1 œuf = 1 vaccin)**
- **Induit des AC contre HA: de 3ème semaine jusqu'à 9 mois**
- **Composition revue chaque année : en 2005**
 - A/ New Caledonia 99 (H1N1)/A New York 2004 (H3N2) B/ Shangai 02
- **Délai de production : 6 mois**
- **Réduction (50-80%) de la mortalité, hospitalisations complications (30-50%)**

- **Vaccin H5N1 en essai de phase I à Institut Pasteur**
- **Un vaccin anti-grippal ne protège vraiment que contre la souche utilisée pour sa fabrication**

Inoculation à l'œuf embryonné

- Culture

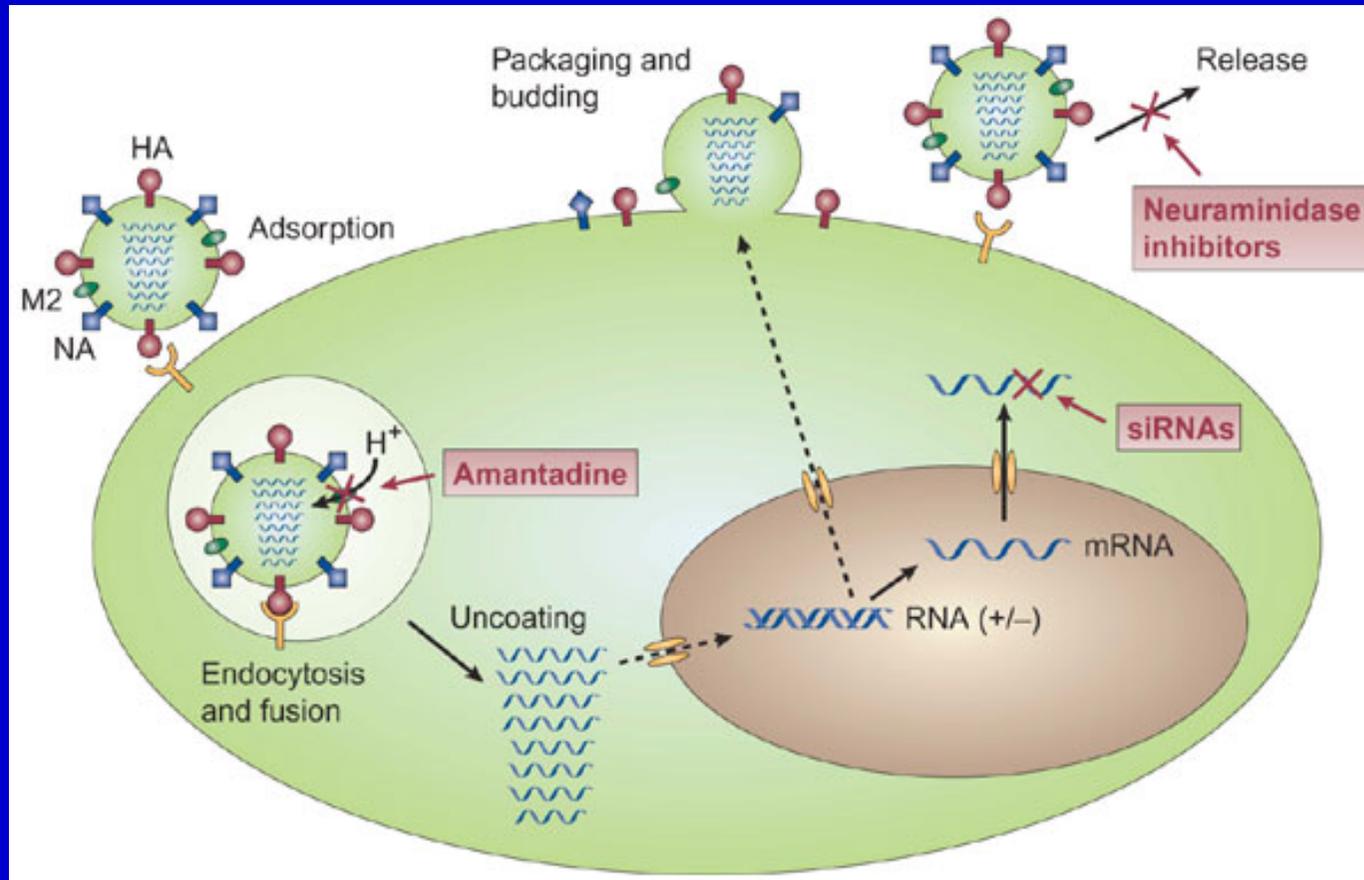
*Inoculation of embryonated
hens' eggs with influenza virus*



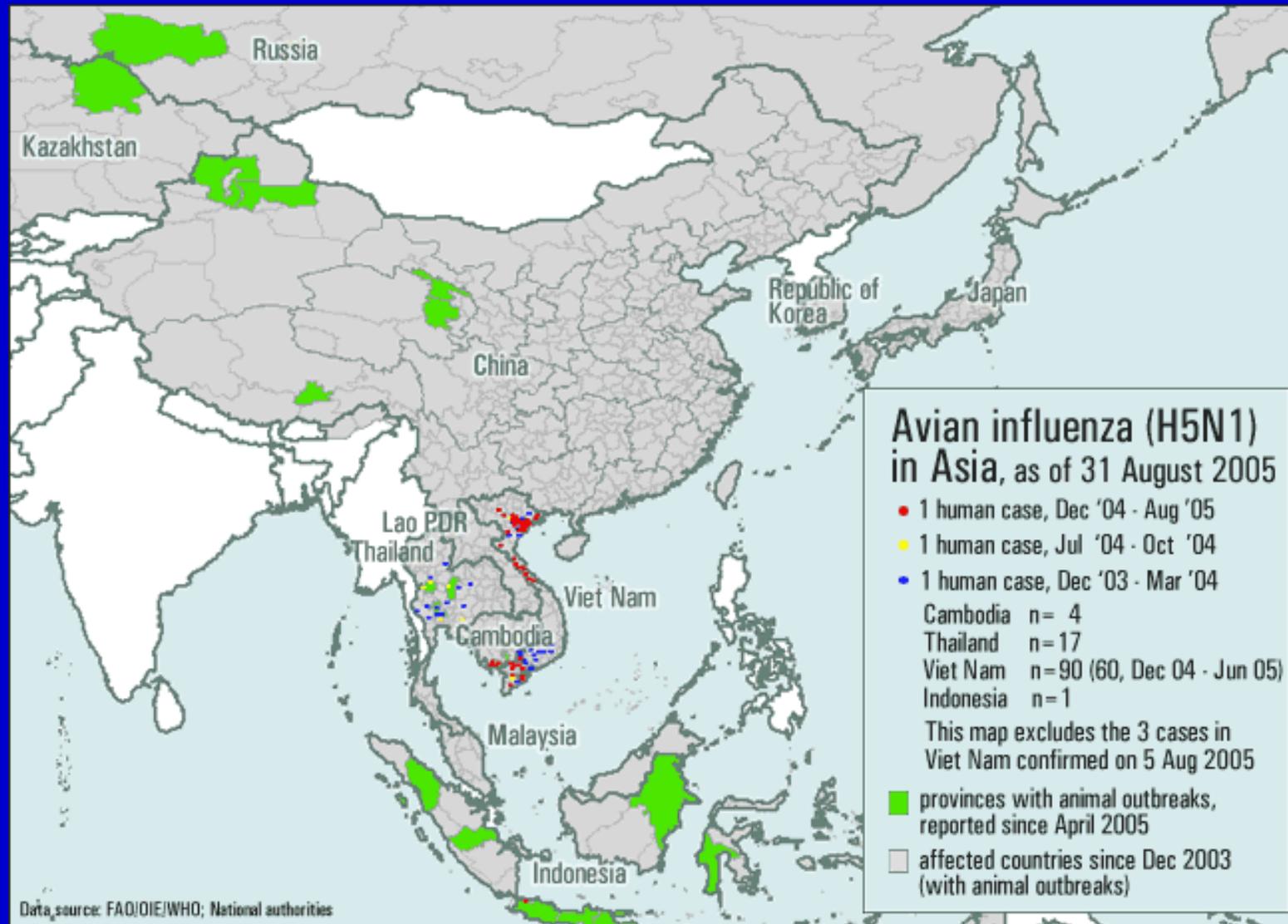
Médicaments anti-grippe

- **Inhibiteurs de M2 : Amantadine**
 - Inhibiteur du canal à protons, le virus reste dans l'endosome
 - H5 N1 est résistant (mutation 31 dans M2)
- **Inhibiteurs de la neuraminidase**
 - Empêchent le relarguage des particules virales de la cellule, virus restent collés à la surface
 - **Zanamivir : Relenza (GSK)** actif uniquement par aérosol
 - AMM >13 ans effets secondaires : bronchospasmes
 - **Oseltamivir : Tamiflu (Roche)** par voie orale
 - AMM > 1 an
- **D'autant plus efficaces qu'administrés précocément**
 - Utilisation en préventif chez sujets contact

Cycle de répllication des virus Influenza A



**H5N1 : à l'origine de la première
pandémie grippale du XXIème siècle ?**



Disclaimer: The presentation of material on the maps contained herein does not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or areas or its authorities of its frontiers or boundaries.



TRAJET DES OISEAUX MIGRATEURS

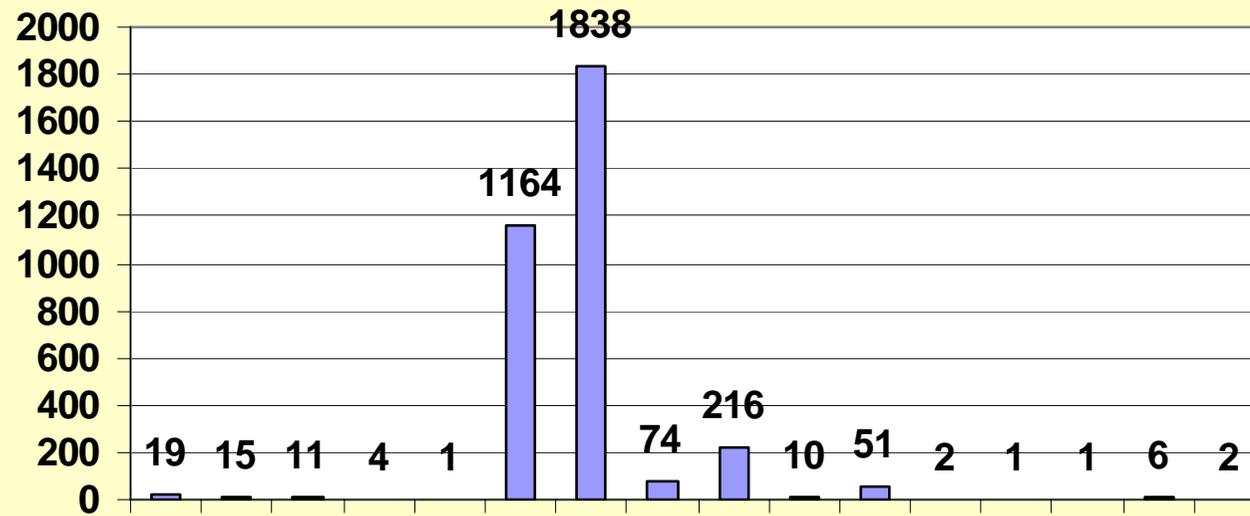
- Mer noire/Méditerranée
- Asie centrale
- Asie du Sud-EST/Océanie
- Afrique de l'EST/Asie de l'Est
- Atlantique EST

PAYS ATTEINTS

- Localisation du H5N1
- Pays concernés

SOURCE: UN FAO/OIE

épizooties H5N1 rapportées à l'OIE (nov 2005)



Corée 12.03/09.04
 Cambodge 01.04/03.05
 Japon 01.04/03.05
 Hong Kong 01.04/03.05

Thaïlande 01.04/03.05
 Vietnam 01.04/03.05

Indonésie 02.04/08.05
 Malaisie 08.04/01.05
 Russie 07.04/01.05
 Mongolie 08.05/09.05
 Kazakhstan 08.05/09.05
 Turquie 10.05/11.05
 Roumanie 10.05/11.05
 Croatie 10.05

Cas humains de grippe H5N1 notifiés à l'OMS

	Vietnam	Thaïlande	Cambodge	Indonésie	Chine	Total
26.12.03 au 08.10.04	27 (20)	17 (12)	0	0	0	44 (32)
18.12.04 au 28.06.05	60 (18)	0	4 (4)	0	0	64 (22)
28.06.05 au 25.11.05	6 (4)	4 (1)	0	11 (7)	3 (2)	24 (14)
total	93 (42)	21 (13)	4 (4)	11 (7)	3 (2)	<u>132 (68)</u>

Grippe H5N1 chez l'homme

- Sur 60 cas documentés dans 5 pays
- Age médian : 9 à 20 ans donc sujets jeunes
- Incubation peut-être moins courte qu'avec H3N2 (3 à 8 jours)
- Présentation polymorphe mais fièvre constante
- Toux et dyspnée, infiltrats pulmonaires
- diarrhée aqueuse ou troubles neurologiques peuvent précéder les s resp
- Elévation des transaminases : 60 à 80 % des cas
- Défaillance multiviscérale avec insuffisance rénale fréquente
- Délai entre début des signes et décès : 10 jours

- Virus décelable dans le sérum, le tube digestif, LCR ce qui n'est jamais le cas lors des gripes à virus adaptés à l'homme

OMS, NEJM 29/9/05

Que se passe-t-il actuellement en Asie ?

• Animaux

- **Epizooties H5N1 virulent chez volailles rapportées dans 16 pays**
- **H5N1 est installé en Asie**
- **Evolue continuellement et acquiert des mutations sur H proches du site de fixation au récepteur**
- **chez les oiseaux migrateurs**
- **H5N1 chez porc à Java**

• Homme

- **1ers cas humains H5N1 Hong Kong 1997, 6/18 décès**
- **Puis ré-apparition déc 2003**
- **Actuellement 132 cas (68 décès) dans 5 pays**
- **Sujets en contact avec des volailles malades ou mortes**
- **Transmission inter-humaine exceptionnelle, très peu efficace**
- **Pas de ré-assortiment avec un virus « humain »**

Que craint-on ?

- **Pandémie « humaine »** due à l'émergence d'un nouveau virus dérivé de H5N1 aviaire
- **Mécanismes possibles**
 - Acquisition de mutation(s) ponctuelle(s) « adaptatives »
 - **Conférant le tropisme pour acide sialique lié en $\alpha,2-6$**
 - Ré-assortiment
 - **Hôte intermédiaire : porc co-infecté par virus humain et aviaire**
 - **Hôte : homme co-infecté par virus humain et aviaire**
- **Conditions d'élevage intensif, promiscuité, puis la dissémination rapide internationale (avions...)**

Risques de pandémie grippale : niveaux d'alerte OMS

- Période inter-pandémique: pas de nouveau sous-type chez l'homme
 - Niveau 1 : faible risque à partir d'un virus animal
 - Niveau 2 : risque substantiel à partir d'un virus animal
- Période d'alerte pandémique : cas d'infections humaines avec nouveau sous-type
 - – Niveau 3 : pas de transmission inter-humaine (ou très peu efficace)
 - Niveau 4 : transmission inter-humaine limitée (clusters)
 - Niveau 5 : transmission inter-humaine efficace, épidémies locales
- Pandémie : épidémie dépassant les frontières
 - Niveau 6 : atteinte de la population générale

Quand suspecter un cas de grippe aviaire et que faire actuellement en région Parisienne ?

- Patient présentant de la fièvre et des signes respiratoires
 - Et
 - Qui revient d'un pays où sévit l'épizootie avec ou sans cas humain notifié
-
- Appeler le centre 15 qui examine la probabilité avec INVS
 - Si cas possible : le patient sera dirigé vers Bichat ou Pitié
 - Bien documenter la clinique, caractérisation du nouveau virus
 - Pour détails : www.grippeaviaire.gouv.fr
 - Conduite à tenir en cas de risque de pandémie grippale à H5N1

Estimation de l'impact d'une pandémie grippale en IDF (INVS, APHP 09/05)

- 3 taux d'attaque : 15, 25 et 35%
 - 2 vagues de 10 semaines
 - Taux d'hospitalisation de 5%, durée 5, 10, 15 jours
-
- 1.6 à 4 millions de cas
 - 1.3 à 3 millions de consultations médicales
 - 85.000 à 200.000 hospitalisations dont 28% en pédiatrie et 15% en réa (AP-HP 1800 lits pédiatrie et 950 en réa)
 - 17 000 à 40 000 décès (compte non tenu des antiviraux)
 - Importance de la prise en charge extra-hospitalière

Lors de la période pandémique

- Essayer de garder les patients au domicile en limitant les contacts avec l'entourage
 - **Patient : se couvrir la bouche et le nez lors de toux et éternuements**
 - **Mouchoirs en papier à jeter dans une poubelle avec couvercle**
 - **Masque chirurgical lors des visites**
 - **Nettoyage des objets courants utilisés par le malade**
- Se protéger efficacement lors de l'examen et des soins
 - **Masque FFP2, lunettes, gants**
 - **Désinfection des mains et du matériel (solution hydro-alcoolique)**
- Prescrire du Tamiflu juste après avoir effectué un prélèvement nasopharyngé (kit) à visée diagnostique
- Hospitalisation si critères de gravité

Grippe aviaire et sécurité alimentaire dans les pays concernés

- La cuisson standard ($> 70^{\circ}\text{C}$) inactive le virus
 - Ne pas consommer de viande congelée crue
 - Consommer la viande et les œufs cuits
- La réfrigération (4°C) et la congélation conservent le virus
- Les pratiques à risque sont :
 - L'abattage, le plumage et l'éviscération d'animaux malades ou morts

Recommandations aux voyageurs

(OMS nov 2005)

- Aucune restriction de voyage actuellement
 - Même en ce qui concerne les pays à cas humains déclarés

Mais précautions élémentaires

- Éviter de se rendre dans des élevages de volailles, des marchés aux oiseaux vivants
 - Éviter le contact avec oiseaux sauvages morts
- Tout peut changer lors du passage au niveau d'alerte 4

Conclusion

- Risque de pandémie
- Inconnues
 - Quand ?
 - Quel sous-type viral?
 - Quels mécanismes ?
- Moyens de surveillance et de diagnostic rapide
- Molécules anti-virales
- Moyens de production d'un vaccin (6 mois)

Et un plan gouvernemental détaillé disponible à grande échelle et à l'avance...