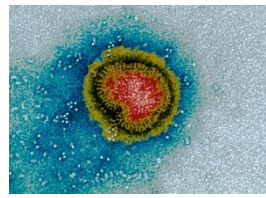


La Grippe

R Stephan

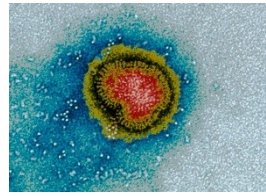
Laboratoire de Microbiologie, CHU NIMES

Objectifs

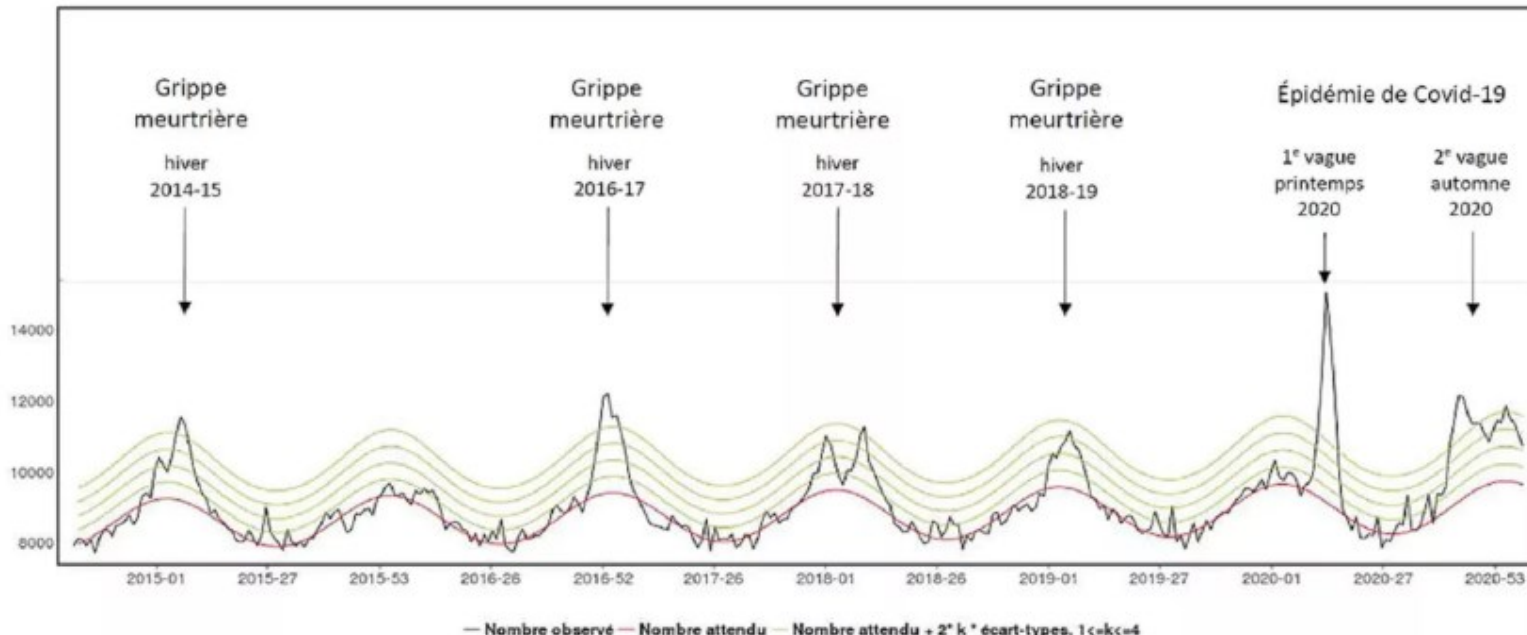


- Les caractéristiques virologiques des virus de la grippe
- L'impact épidémiologique et clinique des virus de la grippe
- Les modalités de prélèvement et les outils du diagnostic virologique en fonction de l'âge et du contexte clinique
- Les modalités de prise en charge des patients : vaccination et précautions à prendre

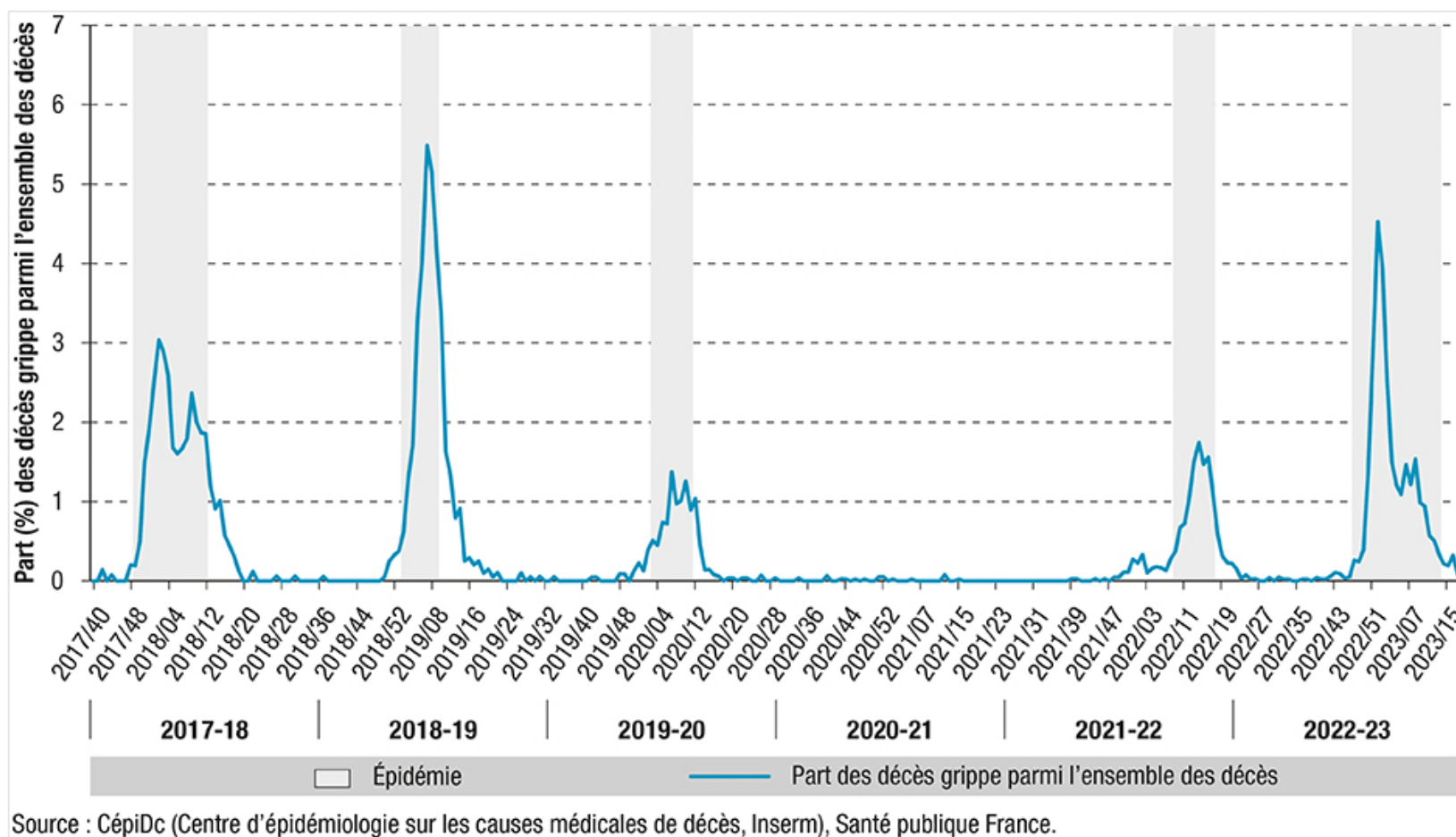
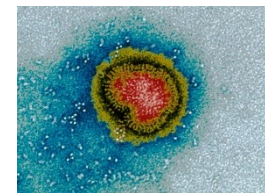
Introduction : le poids de la grippe



Impact majeur de l'épidémie de grippe sur la mortalité



Introduction : le poids de la grippe



Introduction : le poids de la grippe

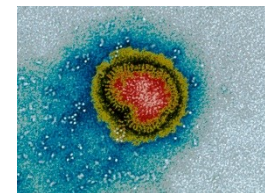
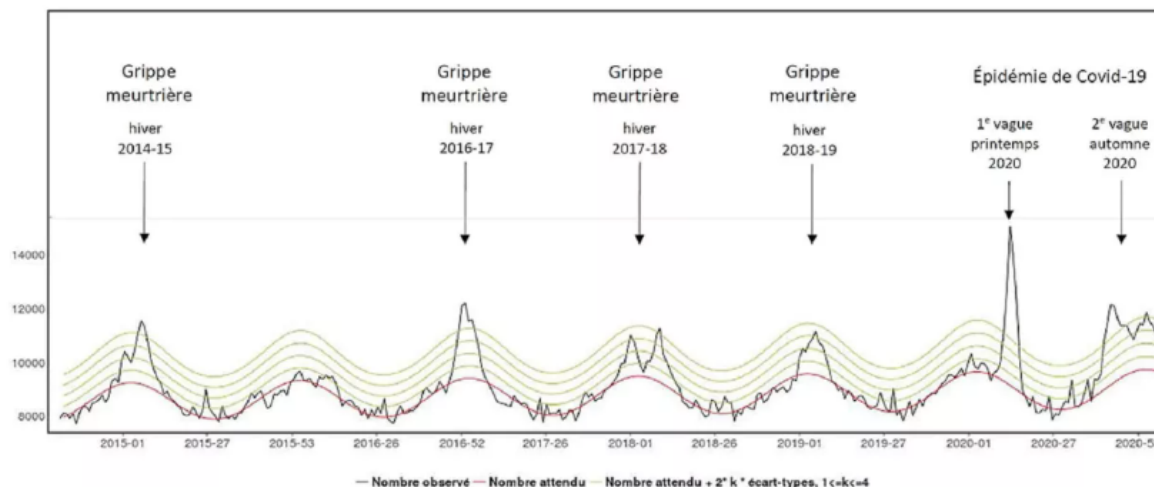
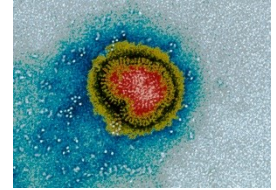


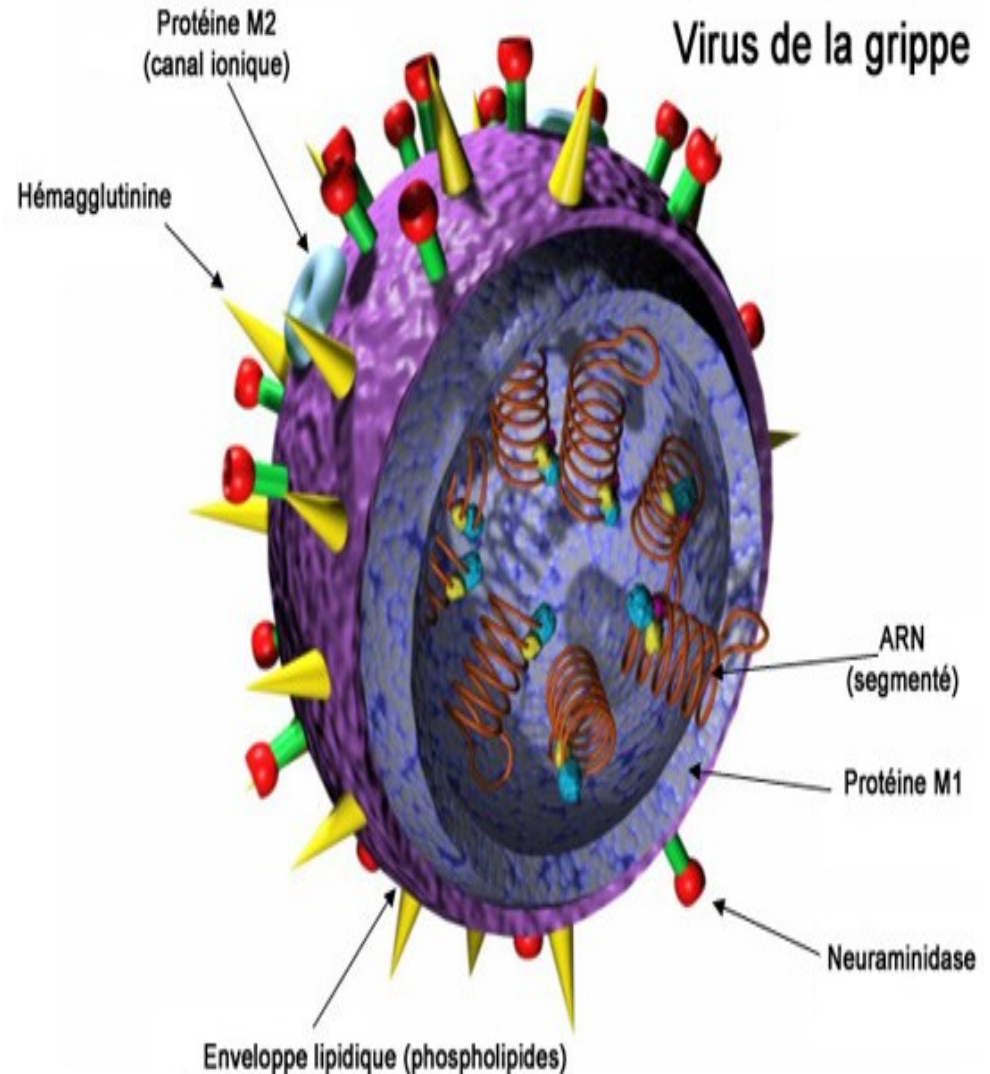
Figure 1 : Nombres de décès hebdomadaires attendus et observés d'août 2014 à février 2021 en France (ensemble des décès toutes causes confondues)



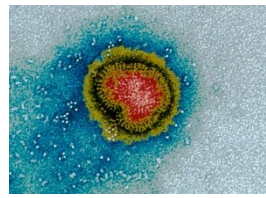
Structure du virus de la grippe



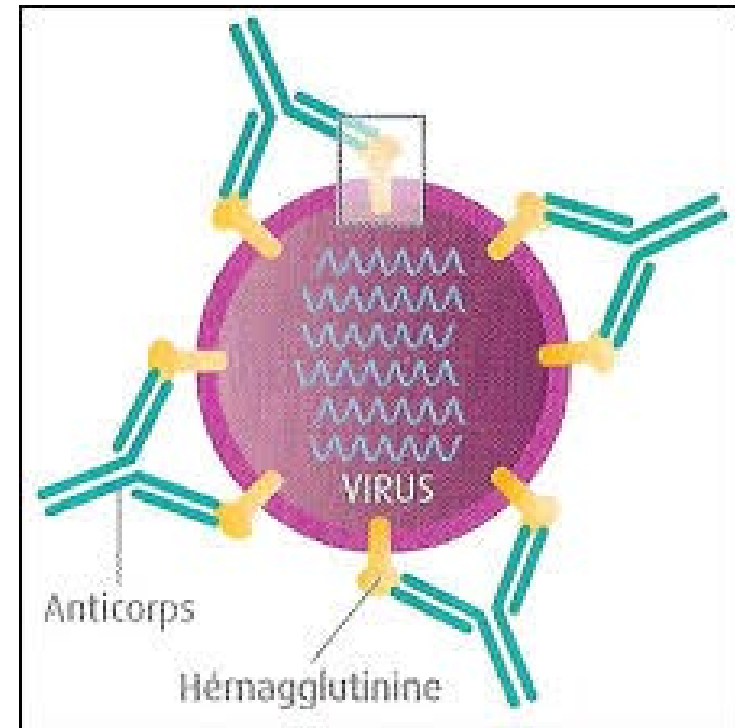
- Génome viral : ARN simple brin segmenté
- Enveloppe = bicouche lipidique avec ancrées deux glycoprotéines de surface :
 - HémAgglutinine (HA) sous types H1 à 16
 - NeurAminidase (NA) sous types N1 à 9
- NA et HA = Cibles d'Ac neutralisants lors d'une infection



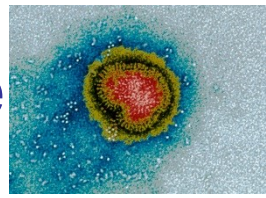
Réaction immunitaire contre la grippe



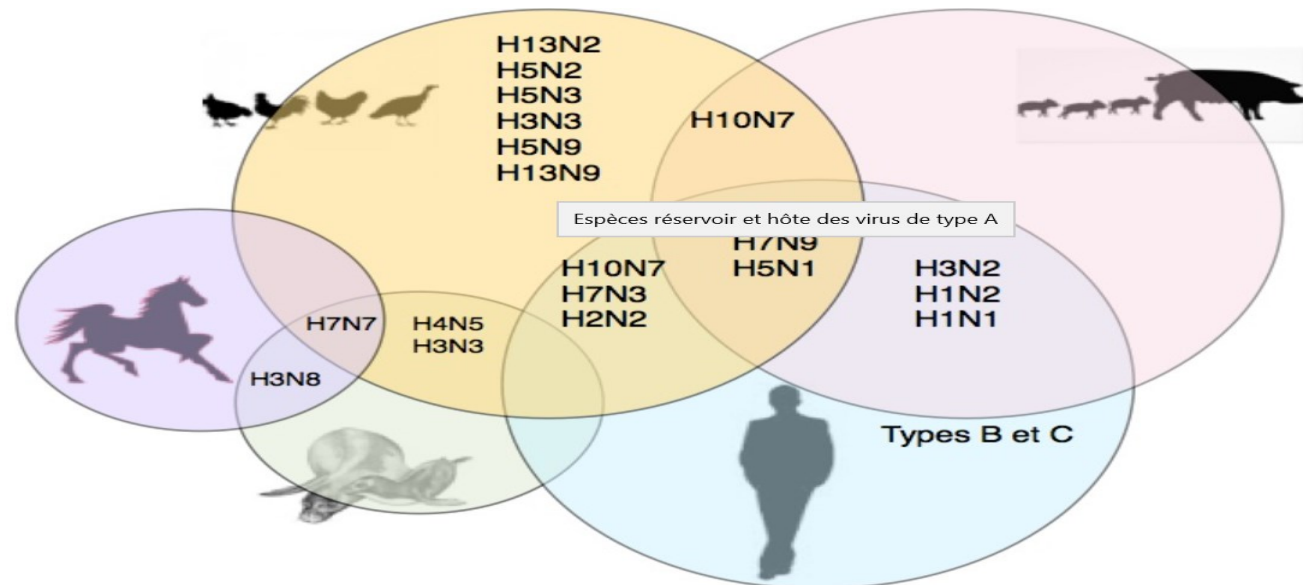
- Les virus Influenza induisent une réaction humorale spécifique principalement dirigée contre l'hémagglutinine.
- Cette réaction protège sur le long terme.
- Ce sont les variations de la HA et de la NA (modification des sites antigéniques) qui sont à l'origine des réinfections lors des épidémies et des pandémies.



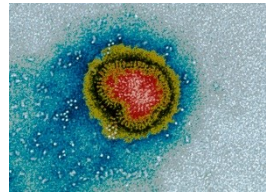
Diversité des virus influenza chez l'homme



- Les virus influenza appartiennent aux Orthomyxoviridae.
- **Virus influenza de type A :**
 - Infecte l'homme et de nombreuses espèces animales (réservoir : oiseaux aquatiques sauvages).
 - Nombreux sous-types : H1N1, H3N2, H5N1, H7N9... Responsable d'épidémies saisonnières et de pandémies de grippe.
 - Attention enfants.

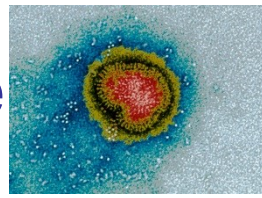


Grippe A : réservoir aviaire



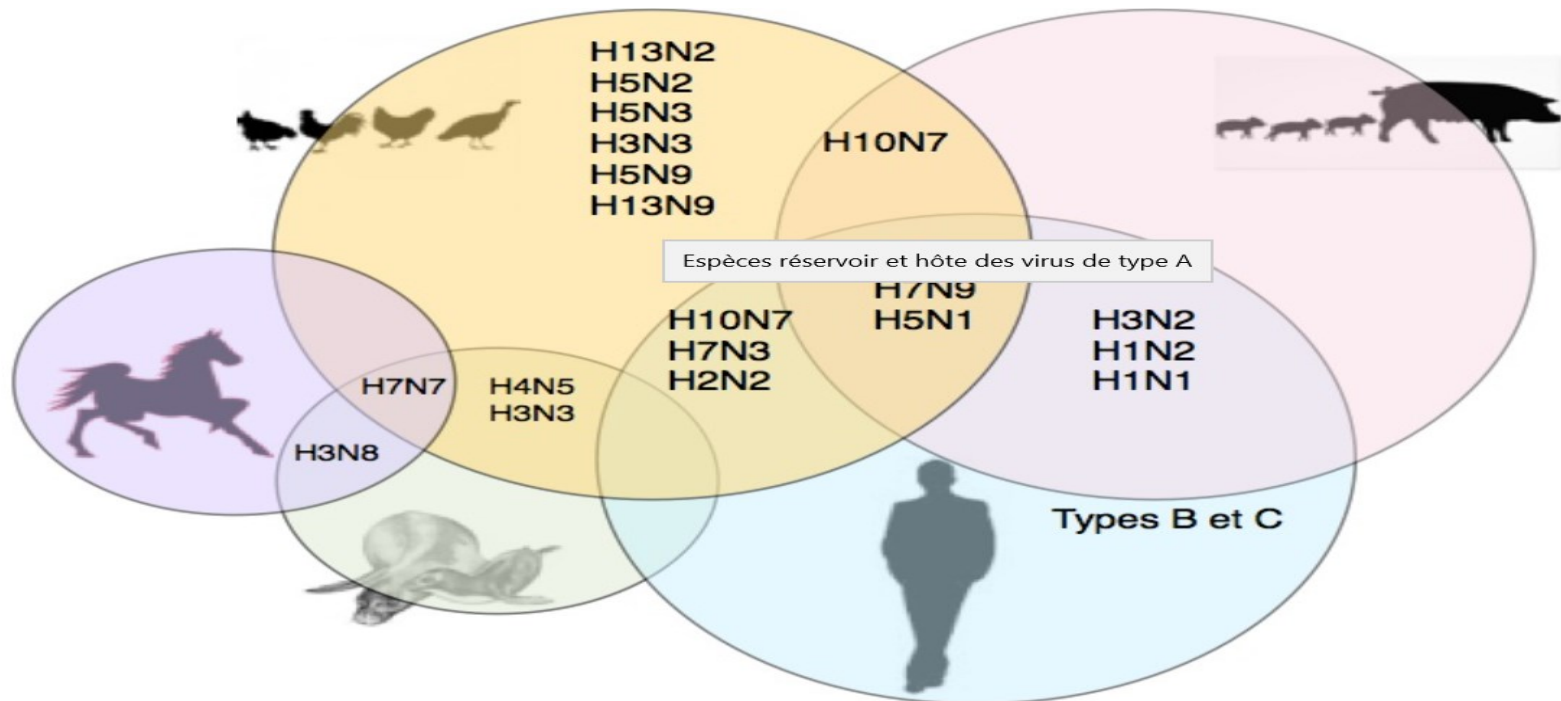
- la grippe A est une anthroozoonose dont le réservoir sont les oiseaux aquatiques, et plus particulièrement les canards, oies...
- Chez ces espèces, migratoires pour la plupart, l'infection est digestive et asymptomatique.
- La transmission se fait par voie oro-fecale, le virus pouvant perdurer de longue période dans les étendues d'eau douce favorisant la dissémination par les oiseaux migrateurs.
- Les lacs et étangs situées au niveau des « carrefours » migratoires constituent ainsi des lieux d'échanges importants de virus de différents sous-types entre des espèces provenant de régions éloignées.

Diversité des virus influenza chez l'homme

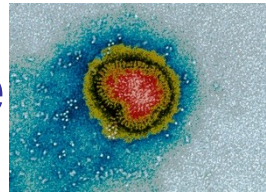


○ Virus influenza de type B :

- Strictement humain (cas exceptionnels décrits chez les phoques).
- 2 lignages : Victoria et Yamagata.
- Responsable d'épidémies saisonnières de grippe.



Diversité des virus influenza chez l'homme



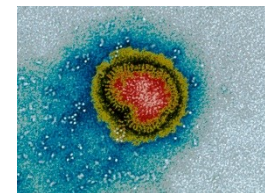
○ **Virus influenza de type C :**

- Infecte l'homme (porcs et chiens).
- Responsable d'infections respiratoires sporadiques peu symptomatiques.
- Pas d'épidémies
- 1 glycoprotéines de surface : HEF pour les virus influenza C



Grippe et Pandémie

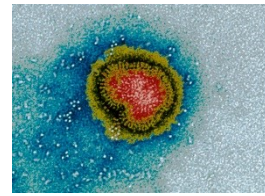
Grippe : quelques définitions



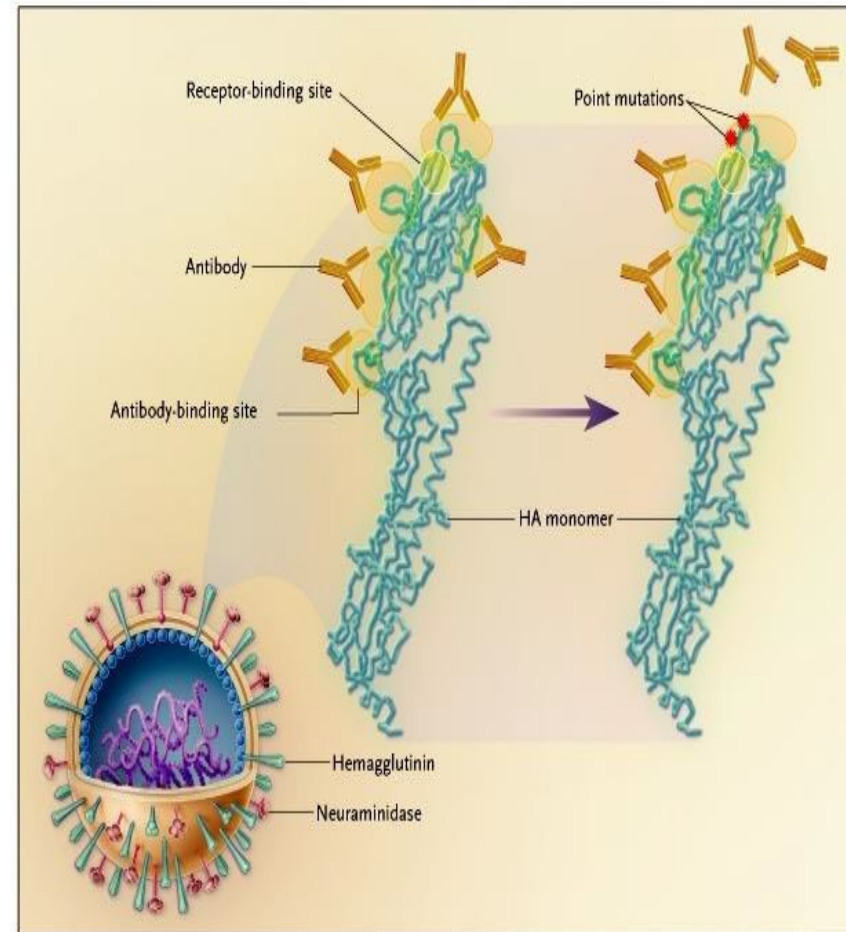
- Epidémie : Apparition et propagation d'une maladie infectieuse contagieuse qui frappe en même temps et en un même endroit un grand nombre de personnes, d'animaux (épizootie) ou de plantes (épiphytie).
- La différence entre une **épidémie** et une **pandémie** de grippe est principalement géographique : une **épidémie** est limitée à une région, une **pandémie** est mondiale.



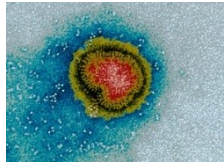
Variabilité antigénique : mutations ponctuelles



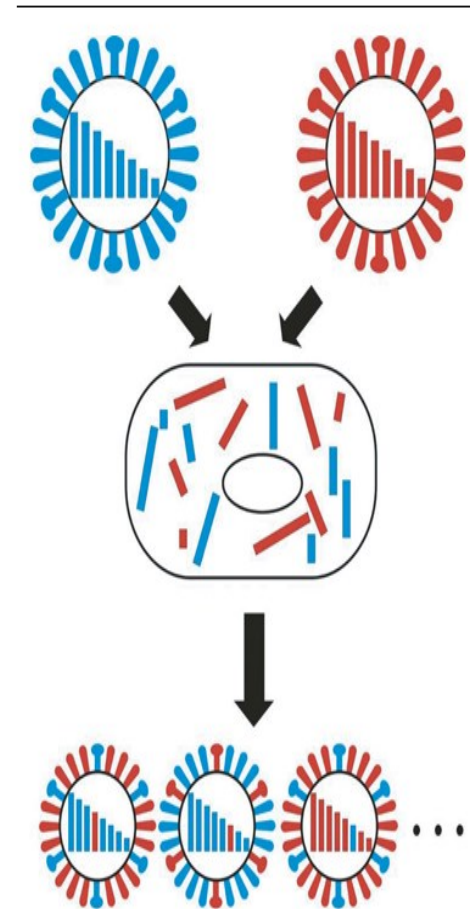
- Grippe virus à ARN : les mutations ponctuelles sont dues à l'absence d'activité correctrice de la polymérase virale.
- Seules les mutations ponctuelles qui confèrent un avantage aux virus seront sélectionnées.
- Les mutations dans les gènes de l'HA et, dans une moindre part de la NA, permettent au virus d'échapper au système immunitaire de l'hôte.



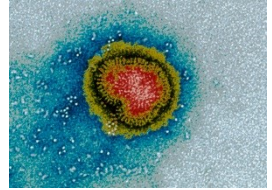
Variabilité antigénique : réassortiments génétiques



- Echange de segments d'ARN entre deux virus lors d'une infection mixte, c'est-à-dire lorsqu'une même cellule est infectée par deux virus différents.
- Ce processus évolutif est brutal.
- Impliquent les gènes de l'HA et de la NA sont à l'origine d'une cassure antigénique.
- Plus de réactivité antigénique croisée avec les virus antérieurs, l'ensemble de la population humaine est sensible à ce nouveau virus, attention pandémie.



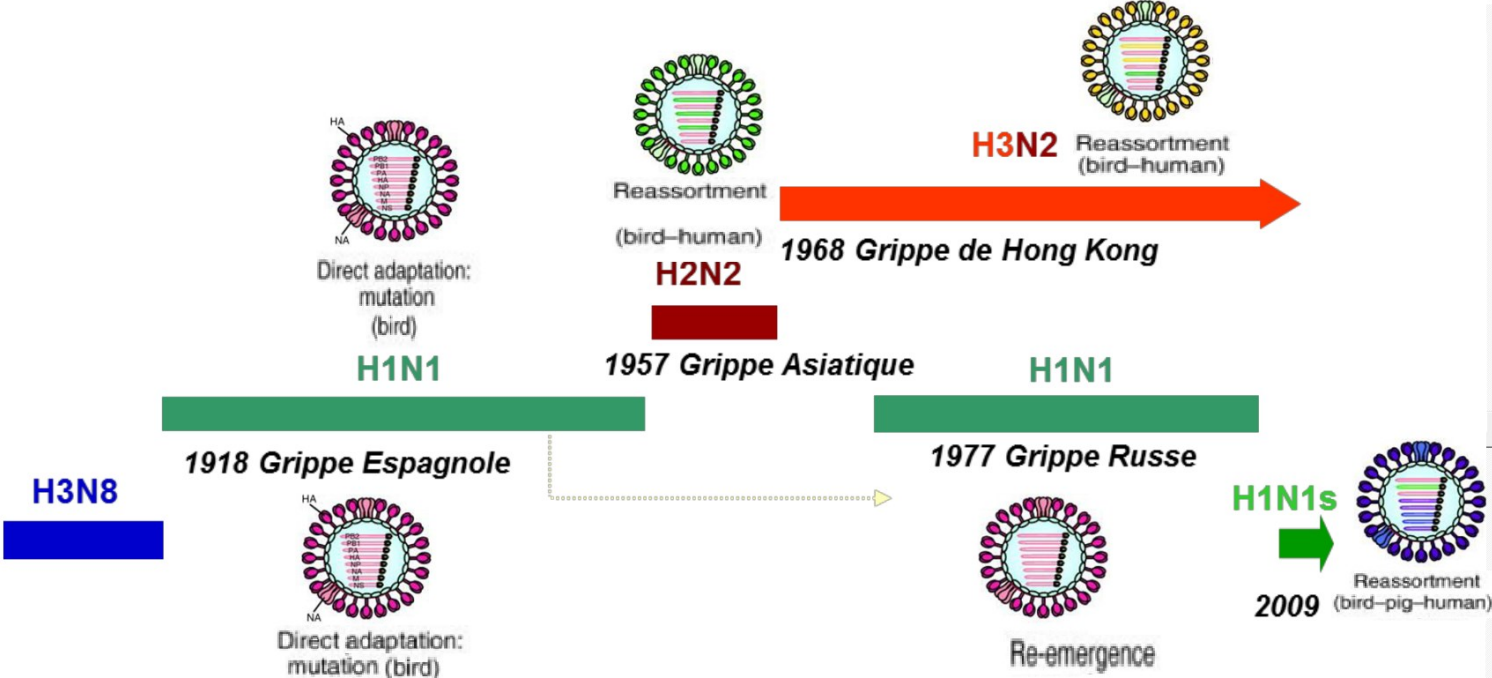
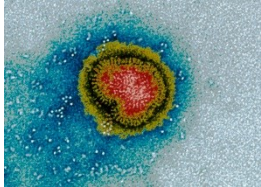
Pandémie



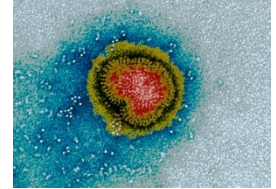
- Pandémie suite à modification globale du virus :
 - Virus de type A uniquement
 - 3 mécanismes :
 - échange génétique entre souches animales et humaines, portant sur le gène de l'HA seul ou associé au gène de la NA.
 - Transmission de l'animal à l'homme avec adaptation pour transmission interhumaine
 - Réapparition de sous-types anciens



Pandémie

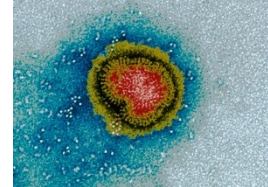


Pandémie



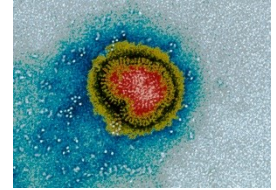
Name of pandemic	Date	Deaths	Case fatality rate	Subtype involved
1889–1890 flu pandemic (Asiatic or Russian Flu) ^[184]	1889–1890	1 million	0.15%	possibly H3N8 or H2N2
1918 flu pandemic (Spanish flu) ^[185]	1918–1920	20 to 100 million	2%	H1N1
Asian Flu	1957–1958	1 to 1.5 million	0.13%	H2N2
Hong Kong Flu	1968–1969	0.75 to 1 million	<0.1%	H3N2
Russian flu	1977–1978	no accurate count	N/A	H1N1
2009 flu pandemic ^[186]	2009–2010	105,700-395,600 ^[187]	0.03%	H1N1

Infection zoonotique : pandémie de demain



- Grippe aviaire : maladie présent chez les oiseaux
- Taux de létalité très élevée chez les oiseaux d'élevage
- Cas d'infection chez l'homme de gravité variable selon les virus et sans transmission interhumaine soutenue.
- En France
 - Trois foyers d'influenza aviaire hautement pathogène (IAHP) ont été détectés en Ille-et-Vilaine, le 12 août 2024, dans le Morbihan, le 20 août, puis le Finistère, le 2 septembre, sans modifier le niveau de risque négligeable à l'échelle nationale.
 - À la date du 1er septembre 2024, 54 798 455 canards ont fait l'objet d'une vaccination contre l'IAHP.

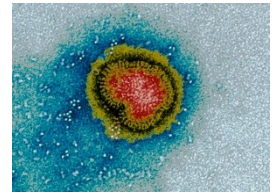
Infection zoonotique : pandémie de demain



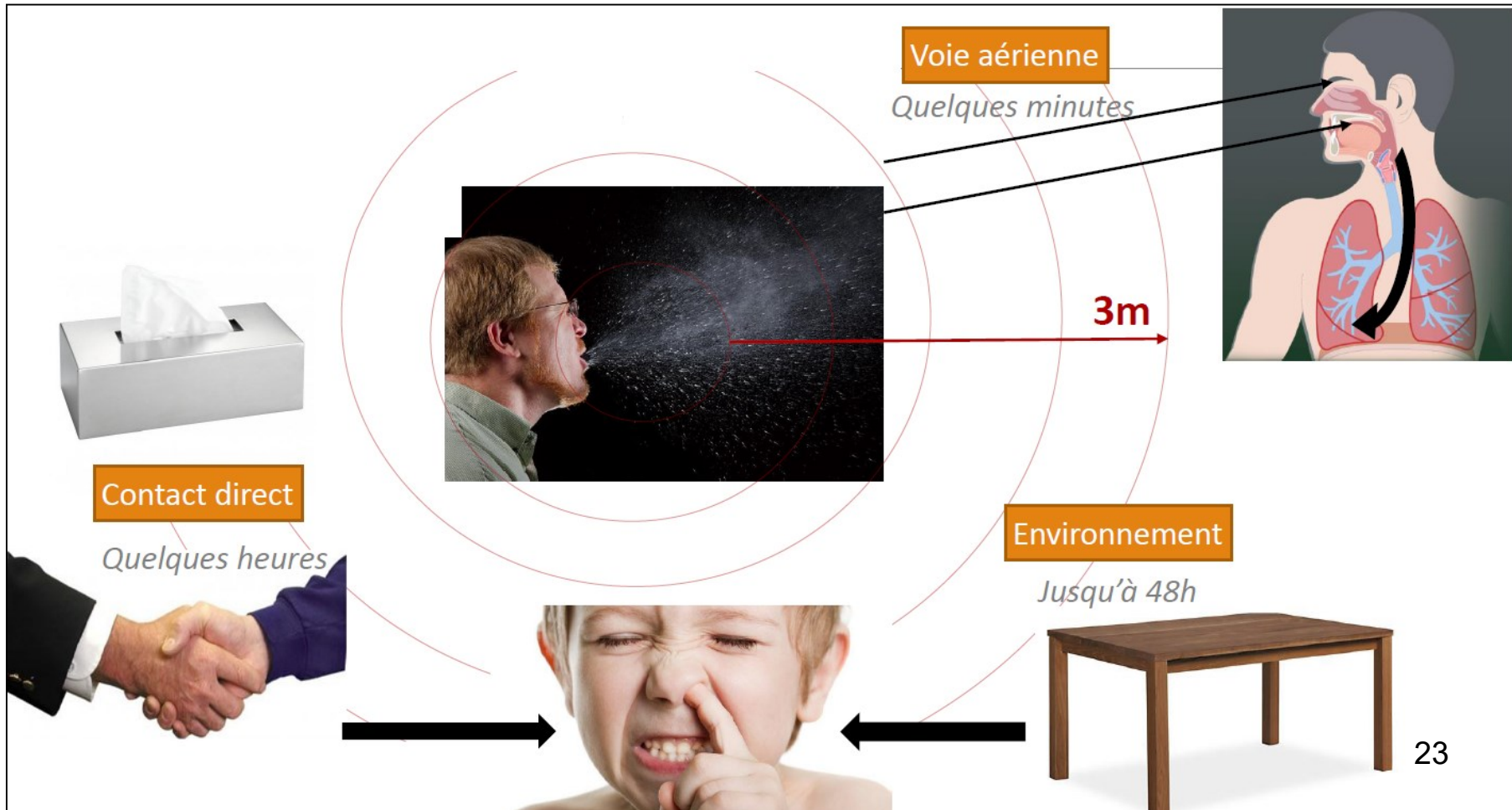
- Infections zoonotiques récurrentes par virus influenza aviaires :
 - H5N1 en Asie (depuis 2003 : 860 cas – 464 décès, chiffres OMS 20/07/2018) (contacts avec des volailles moribondes ou mortes, inoculât très lourds (pathologie initialement intestinale pouvant laisser penser à une porte d'entrée intestinale))
 - H7N9 en Chine (depuis 2013 : 1625 cas – 623 décès (chiffres OMS 25/07/2018))
 - H7N7 en 2003 aux Pays-Bas : 89 cas 1 décès
- Infections zoonotiques par virus influenza porcins:
 - H3N2 variant aux USA (depuis 2011: 426 cas – 1 décès, chiffres CDC)

Physiopathologie et Clinique de la grippe

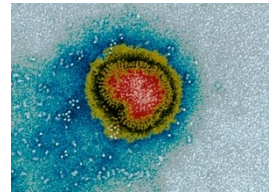
Transmission des virus de la grippe



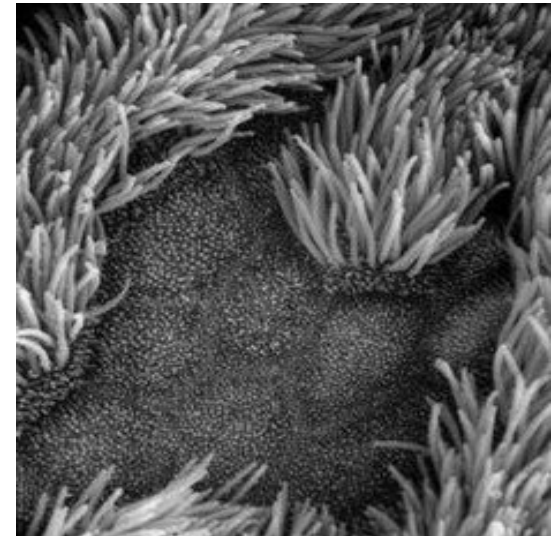
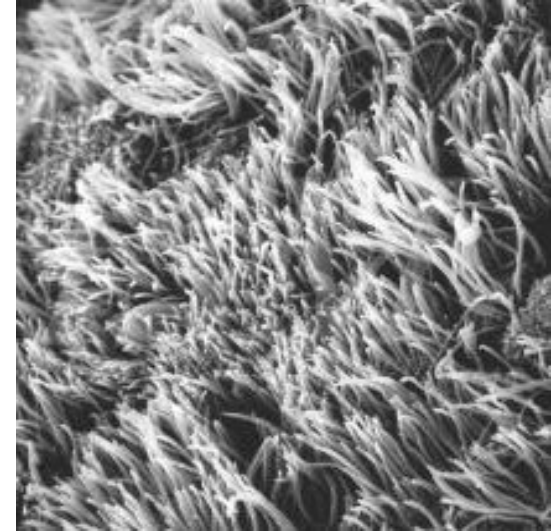
- Contagion 12 à 24h avant le début des symptômes et pendant 5 à 7 jours.
- Transmission directe et indirecte



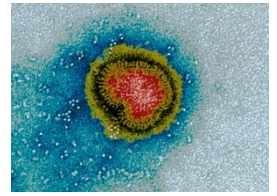
Physiopathologie des virus de la grippe



- Cellules cibles : cellules épithéliales ciliées de l'arbre respiratoire.
- Multiplication et diffusion du rhinopharynx, vers les voies respiratoires inférieures.
- L'infection conduit à la nécrose des cellules ciliées et des cellules à mucus favorisant les surinfections bactériennes.
- La forte réponse inflammatoire explique les symptômes généraux.
- Élimination du virus en 7 à 10 jours.
- Régénération de l'épithélium respiratoire en 4 semaines.



Clinique : forme classique non compliquée

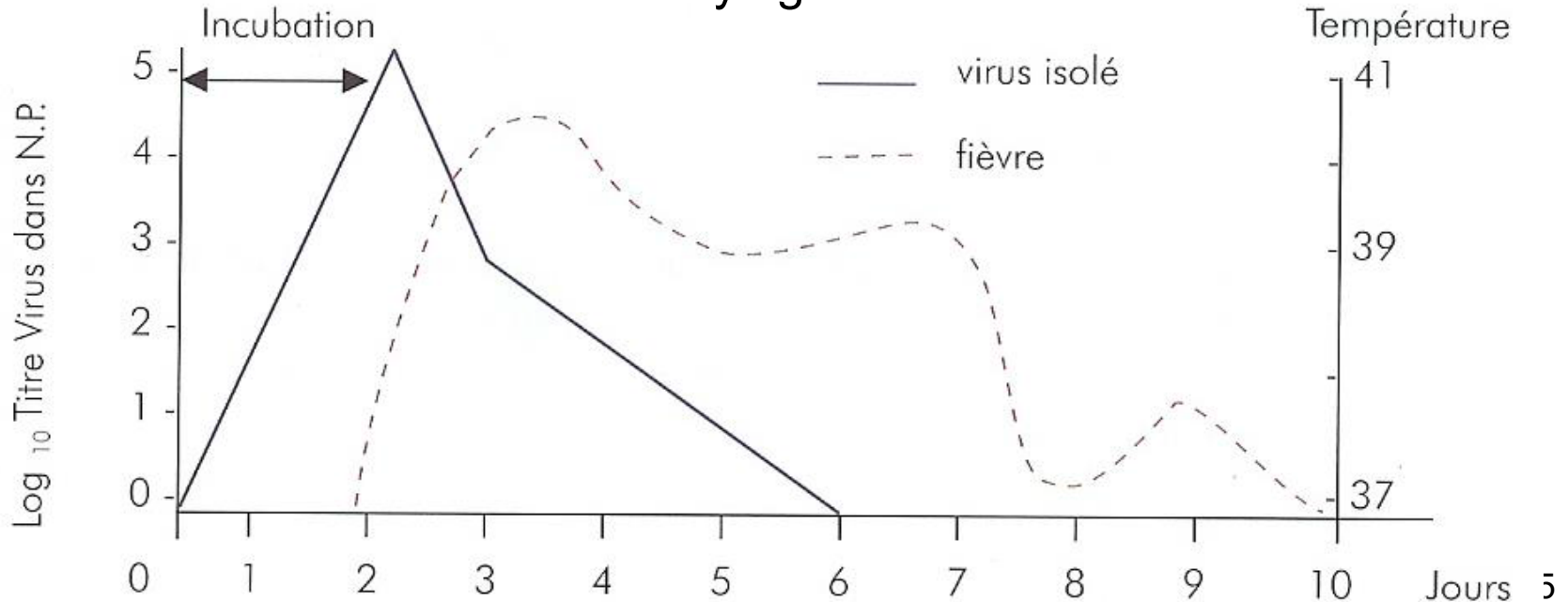


○ Trachéo-bronchite :

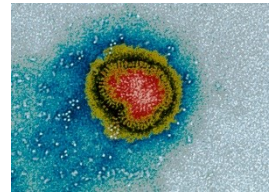
- rhinite
- toux
- maux de gorge

○ Signes généraux :

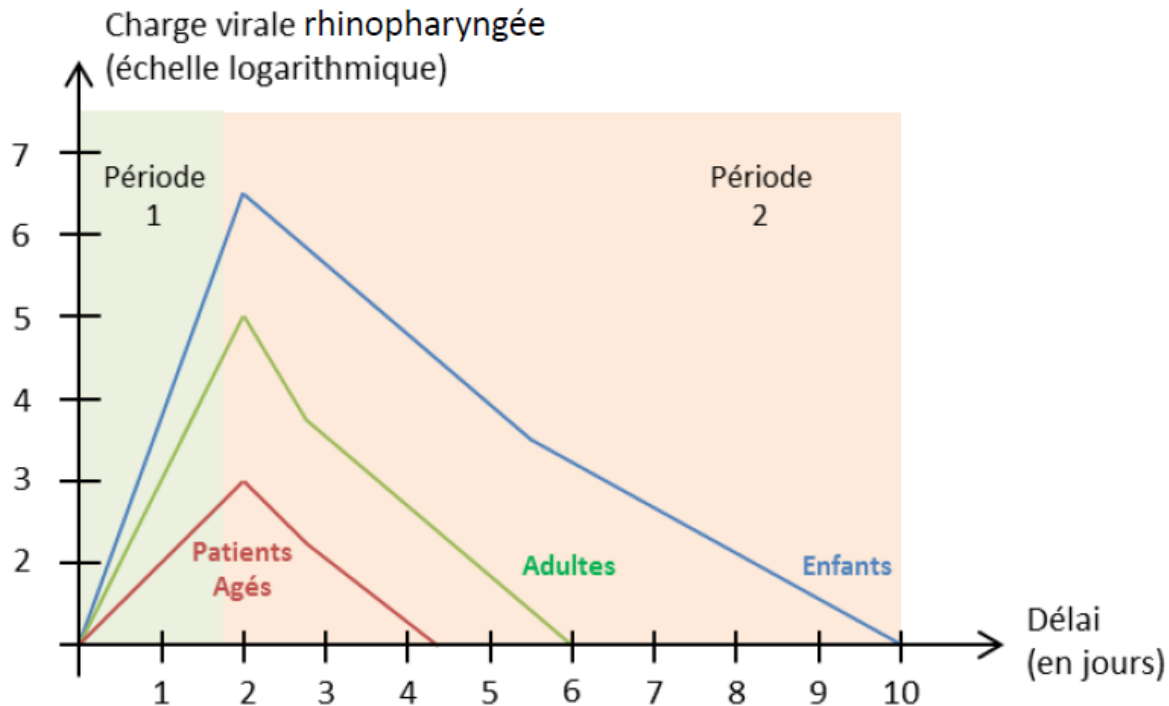
- fièvre élevée d'apparition brutale et frissons
- asthénies
- céphalées
- myalgies ...



L'enfant : principal réservoir de la grippe et symptomatologie aspécifique

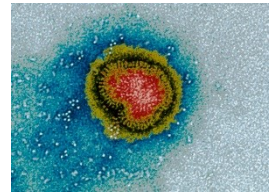


- Enfant < 1 an : formes asymptomatiques ou pauci-symptomatiques, ou à l'inverse état septique parfois sévère



- Enfant < 3-5 ans : symptômes aspécifiques :
 - somnolence (50% avant 4 ans)
 - signes gastro-intestinaux (40%) : douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées.
 - fièvre élevée, mal tolérée.
- Enfant > 5 ans : forme typique le plus souvent. 26

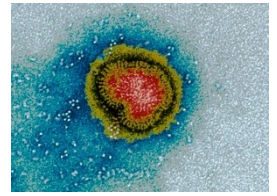
Complication : surinfection bactérienne



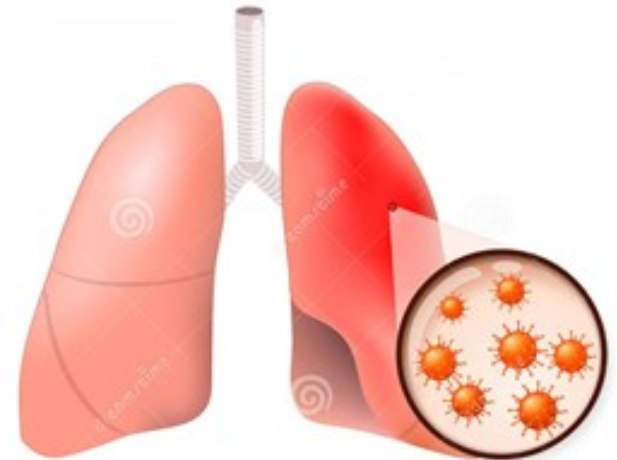
- Principalement **complications respiratoires** :
 - Surinfections bactériennes surviennent vers J2-J3 dans 1 à 2% des cas avec récurrence de la fièvre, aggravation de la symptomatologie respiratoire avec expectoration purulente :
 - Bronchite, pneumonie (fumeurs, seniors et ID)
 - Otites moyenne aiguë chez les enfants.
 - Quelles bactéries responsables :
 - *Streptococcus pneumoniae*.
 - *Haemophilus influenzae*.
 - *Staphylococcus aureus* : pneumopathie nécrosante hémorragique
- Pandémie A(H1N1) 2009 : 1ère cause de décès par surinfection*



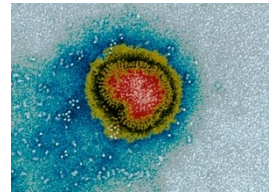
Complication : Pneumonies virales



- **Pneumonies virales** pouvant entraîner une Insuffisance respiratoire aiguë nécessitant une assistance ventilatoire.
 - Personnes à risques :
 - > 45 ans avec une pathologie cardiaque et/ou respiratoire chronique,
 - les nourrissons,
 - les femmes enceintes,
 - chez les sujets obèses (IMC>40)
 - immunodéprimés.
- Certains virus ont des facteurs de virulence qui conduisent à ce type de tableau (souche H1N1 de 1918, souche aviaire H5N1...).



Complications : extra-pulmonaires

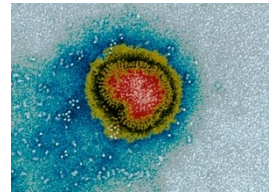


- Décompensation de pathologies sous-jacentes (+++).
- Convulsions hyperthermiques chez le jeune enfant (associé à la grippe de type B).
- myocardites, péricardites, rhabdomyolyse, syndrome de Guillain Barre, encéphalomyélites...
- Syndrome de Reye associe a la prise d'aspirine (encéphalopathie non inflammatoire avec hépatite aiguë). La maladie affecte la fonction mitochondriale entraînant des perturbations du métabolisme des acides gras et de la carnitine.



Diagnostic

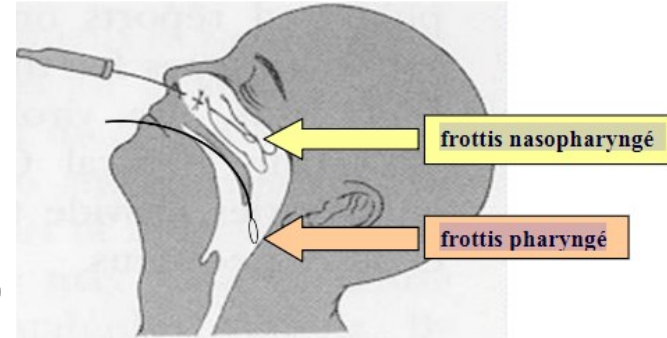
Diagnostic biologique de la grippe



- N'est pas systématique.
- Veille Epidémiologique +++
dans le cadre des réseaux de surveillance
- Virologique ++
 - pour les hospitalisations et la prévention de la transmission nosocomiale+++
 - Devant un patient avec facteurs de risques
 - dans les formes graves et les tableaux atypiques
 - Patient en collectivité

Recherche de Grippe : prélèvements

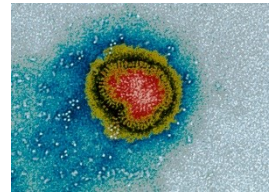
- Pour un patient des urgences
 - Écouvillonnage naso-pharyngé
 - Écouvillonnage pharyngé
 - Aspiration naso-pharyngée (pédiatrie)



- Dans les deux premiers prélèvements, on utilise des écouvillons avec milieux de transport. +++
- Pour les patients hospitalisés en réanimation
 - LBA.
 - Aspiration bronchique.
- le plus tôt possible après le début des signes cliniques.



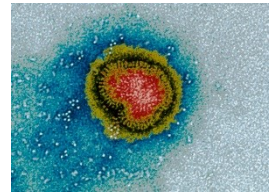
Diagnostic direct des Ag viraux : TROD



- Les TROD (Test Rapide d'Orientation Diagnostique) : +++ mais attention très Grande disparités.
- Simple, économique et très rapide (15 min).
- Etude du CNR en 2014 sur 22 kits marqués CE
 - Meilleure sensibilité pour les virus de type A et grande Variabilité pour les virus de type B
 - Certains kits marqués CE ont une performance analytique jusqu'à 100 fois Inférieure à celle des meilleurs kits disponibles.
- Estimation de la proportion de prélèvements positifs en grippe détectés par les tests rapides au cours de l'épidémie de grippe 2013-2014 :
 - 60% TROD positifs chez les enfants de ≤ 5 ans
 - 29% pour le reste de la population (avec les 2 meilleurs kits).

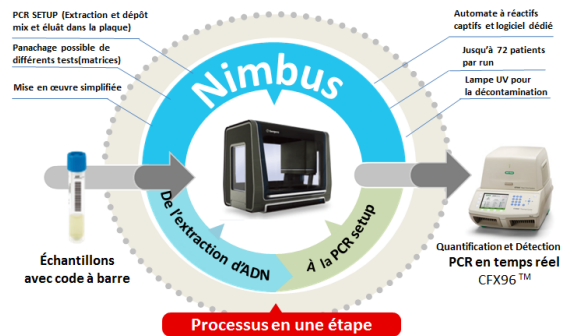


Diagnostic direct : détection du génome



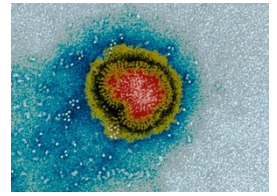
- Biologie moléculaire
- RT-PCR classique > 3 heures intéressant pour typer les souches de grippe A et permet de rechercher d'autres pathogènes.
- RT-PCR sur PCR multiplex comme le Filmarray < 1 heure
- RT-PCR sur Genexpert : 30 min
- Technique CLIA, résultat en 15 minutes : biologie délocalisée

Alere™ i Influenza A & B



Traitement

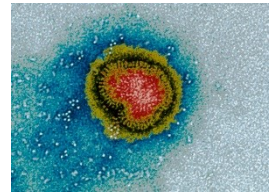
Traitement de la grippe



- Mise en place de mesures barrières simples. Pour limiter la contagion.
- Traitement symptomatique.
- Repos, hydratation correcte.
- Antipyrétiques (paracétamol).
- Adaptation du traitement de fond d'une maladie chronique.



Hygiène et grippe



PRECAUTIONS COMPLEMENTAIRES : GOUTTELETTES

Famille / Visiteurs
Mettre un masque chirurgical dès l'entrée dans la chambre

G

Soignants / Professionnels
Respect des Précautions Standard +
Masque chirurgical, dès l'entrée dans la chambre

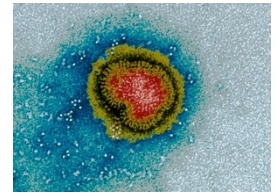
Pour certains gestes Cf. protocole :   Appareil de protection respiratoire FFP2 et lunettes de protection

Pour tous
Désinfection par friction des mains obligatoire :
• Après mise en place masque
• A la sortie de la chambre
• Dès le retrait du masque



- Poubelle dédiée à l'entrée de la chambre
- Chambre seule ou double « co-infecté »

Traitement antiviral de la grippe



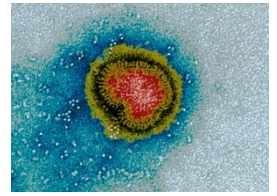
○ Indication pour le traitement par oseltamivir

Règle : efficacité corrélée à la précocité d'administration = démarrer le plus tôt possible, au mieux sous 48 heures (suivant le début des symptômes, en curatif ; suivant le contage, en préventif)		
Traitement curatif de personnes symptomatiques	Traitement préemptif curatif = contact étroit avéré + pas de symptômes + haut risque de complications	Traitement prophylactique post-exposition
<ul style="list-style-type: none">· Personnes > 1 an à risque de complications, y compris femmes enceintes (= personnes relevant d'une indication vaccinale)· Grippe grave d'emblée· Grippe requérant une hospitalisation.	<ul style="list-style-type: none">· Patients avec comorbidité(s)· Immunodéprimés	<ul style="list-style-type: none">· Personnes > 1 an à risque de complications, y compris femmes enceintes· Collectivités de personnes à risque (personnes âgées institutionnalisées)

○ Inhibiteurs de la neuraminidase:

- Oseltamivir TAMIFLU® ++
- Zanamivir RELENZA®, poudre à inhaler
 - Blocage de la libération de nouveaux virions
 - Réduction de la durée des symptômes
 - Réduction de l'incidence des complications
 - Le plus tôt possible! au plus tard 48h après les premiers symptômes ou l'exposition.

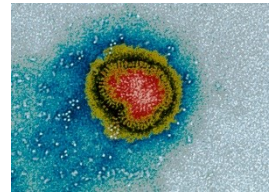
Vaccination contre la grippe



- Composés d'antigènes de 3 ou 4 souches de virus différentes (vaccins trivalents et quadrivalents) :
 - 1 souche A (H1N1) (variant pandémique).
 - 1 souche A (H3N2)
 - 1 ou 2 souches de type B (Lignage Victoria et/ou Yamagata).
- La vaccination doit être renouvelée chaque année. La seule contre-indication est l'allergie aux protéines d'œufs.



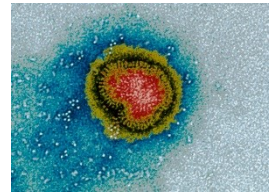
Vaccination contre la grippe : indication



- Cette vaccination n'est pas obligatoire, mais elle est actuellement recommandée chez les sujets à risque, en particulier :
 - > 65 ans.
 - Patients avec pathologies chroniques, y compris les enfants à partir de 6 mois.
 - Femmes enceintes quel que soit le trimestre de la grossesse présentant certains facteurs de risques.
 - IMC > 40 kg/m².
 - Personnes séjournant dans un établissement de long ou moyen séjour.
 - Chez les enfants dont l'état de sante nécessite un traitement prolonge par l'aspirine.



Vaccination contre la grippe : indication



- Professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des personnes à risque de grippe sévère.

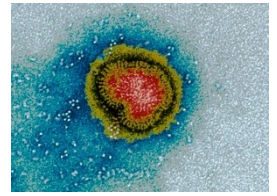
Schéma vaccinal

- Vaccins administrés par voie intramusculaire :

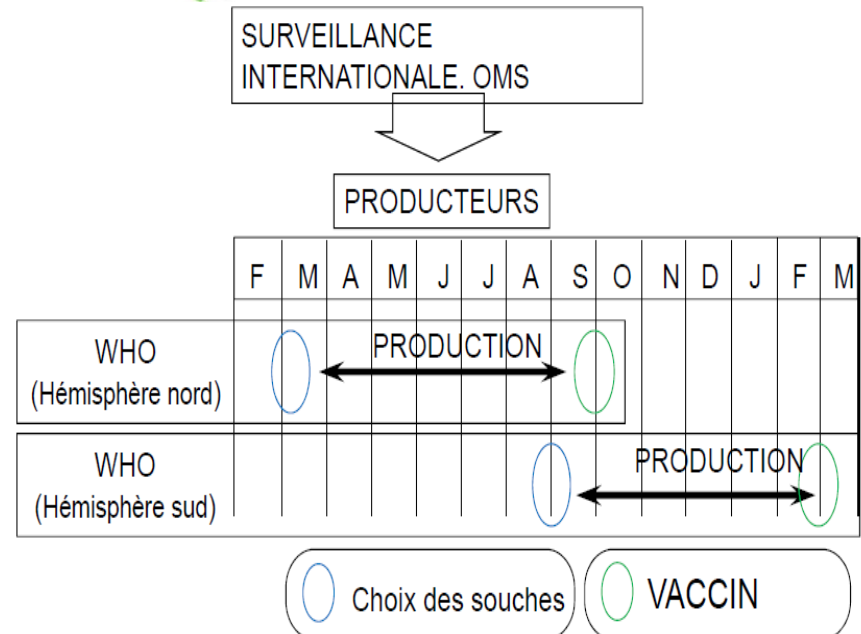
Âge	Dose	Nombre de doses
De 6 mois à 35 mois	0,25 ml	1 ou 2*
De 3 à 8 ans	0,5 ml	1 ou 2*
À partir de 9 ans	0,5 ml	1

*2 doses à un mois d'intervalle en primovaccination, 1 dose en rappel annuel.

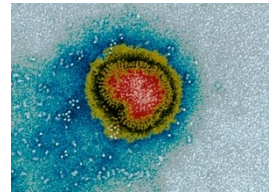
Fabrication du vaccin



- Evolution constante des virus de la grippe,
- Révision périodiquement la composition virale des vaccins.
- L'OMS organise 2 consultations annuelles pour analyser les données de surveillance du virus de la grippe générées par le Système mondial de surveillance de la grippe et de riposte (GISRS) de l'OMS et de recommander la composition des vaccins pour la prochaine saison grippale.



Pandémie H1N1 2009



- Début épidémie mars/avril 2009
- 25 avril: Déclaration par la Directrice Générale de l'OMS de l'épidémie de grippe A/H1N1: "Urgence de santé publique de niveau international".
- Dès juillet, choix de la souche proposée pour développer un vaccin.
- 29 avril: OMS élève l'alerte au niveau 5 et signale l'imminence d'une Pandémie.
- 11 juin: OMS élève l'alerte au niveau 6 (maximum) = pandémie en cours et engage les pays à prendre les mesures prévues La maladie touchait déjà 70 pays et montrait clairement une surmortalité, particulièrement dans des catégories inhabituelle lors des épisodes annuels de grippe hivernale (enfants, femmes enceintes, sujets obèses)
- Début en octobre d'une campagne internationale de vaccination...
- La pandémie s'avèrera moins grave que l'apocalypse prévue
- Mortalité inférieure (incidence mortalité = 0,001-0,007 % contre 1-3 % pour la grippe espagnole de 1918)