Immunité anti-grippale

Dr Sylvie PILLET
Faculté de médecine de Saint-Etienne
sylvie.pillet@univ-st-etienne.fr

Plan

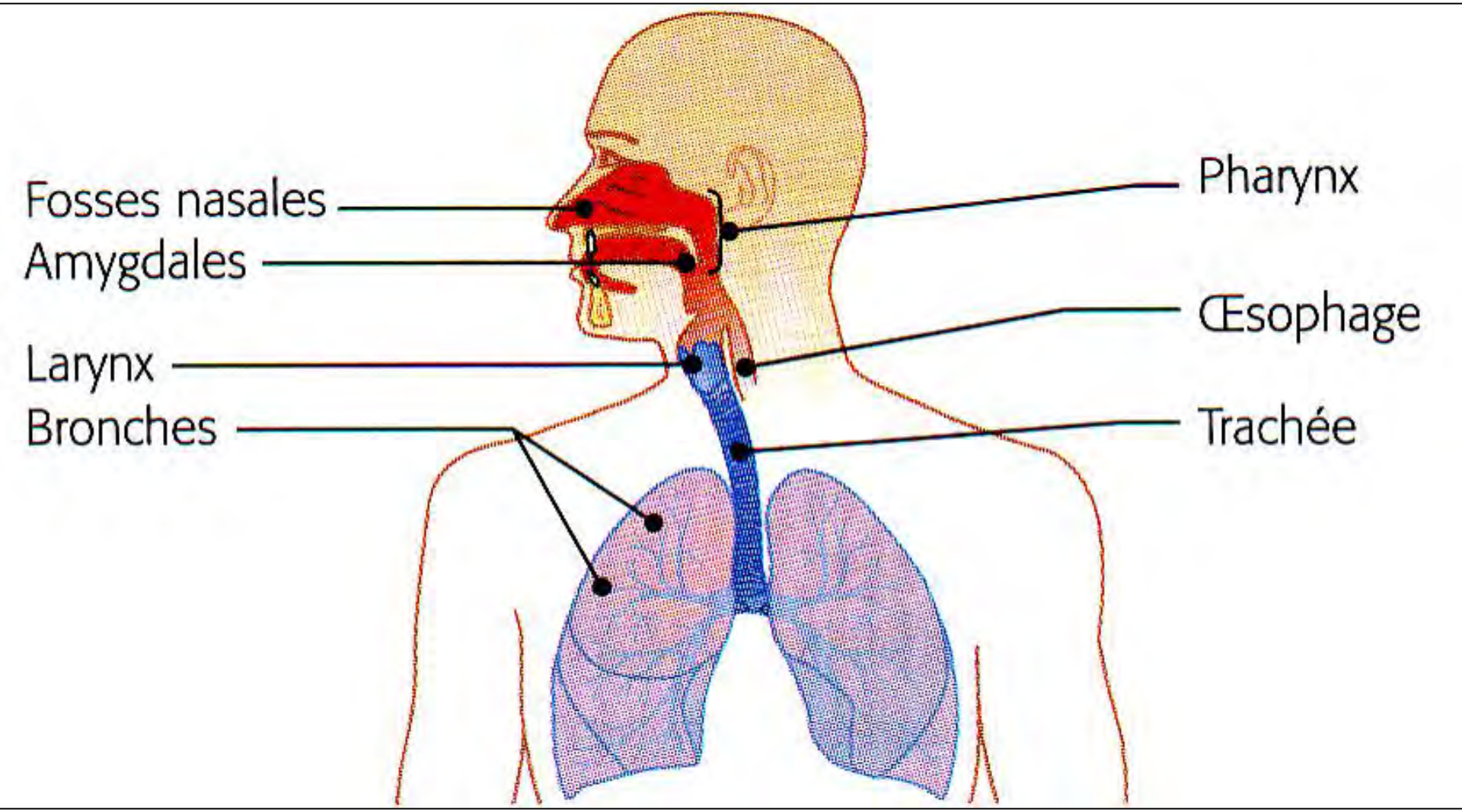
- Immunité contre les agents pathogènes
  - Barrières naturelles et immunité innée
  - Immunité adaptative spécifique
    - Immunité à médiation humorale
    - Immunité à médiation cellulaire
- Présentation du virus de la grippe
  - Voies de transmission
  - Signes cliniques
  - Le virus et sa réplication
  - Traitements antiviraux
  - Variabilité des virus grippaux et notion d'épidémie et de pandémie
- Les pandémies du XX^{ème} siècle
- Immunité spécifique antigrippale et vaccination

Plan

- Immunité contre les agents pathogènes
  - Barrières naturelles et immunité innée
  - Immunité adaptative spécifique
    - Immunité à médiation humorale
    - Immunité à médiation cellulaire
- Présentation du virus de la grippe
  - Voies de transmission
  - Signes cliniques
  - Le virus et sa réplication
  - Traitements antiviraux
  - Variabilité des virus grippaux et notion d'épidémie et de pandémie
- Les pandémies du XX^{ème} siècle
- Immunité spécifique antigrippale et vaccination

Barrières naturelles

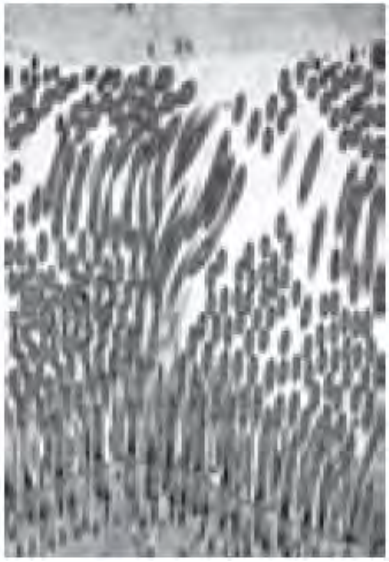
Schéma de l'appareil respiratoire



Les barrières naturelles de l'organisme

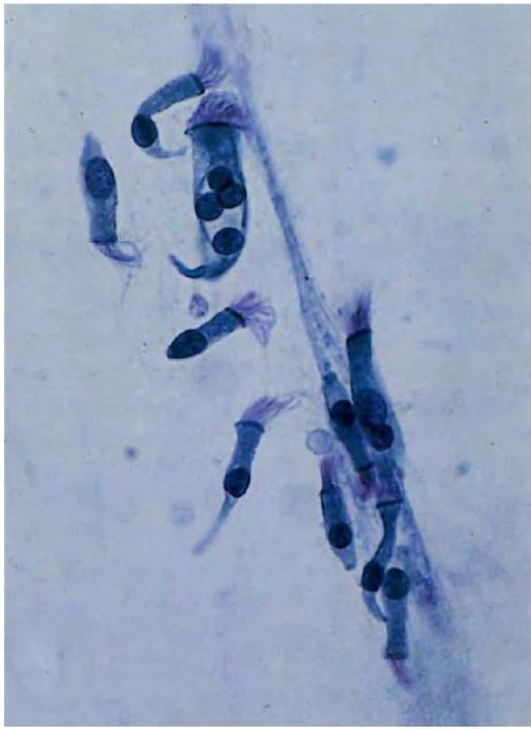
Fanchon et Malingue Terminale ST2S 2013

Epithélium respiratoire

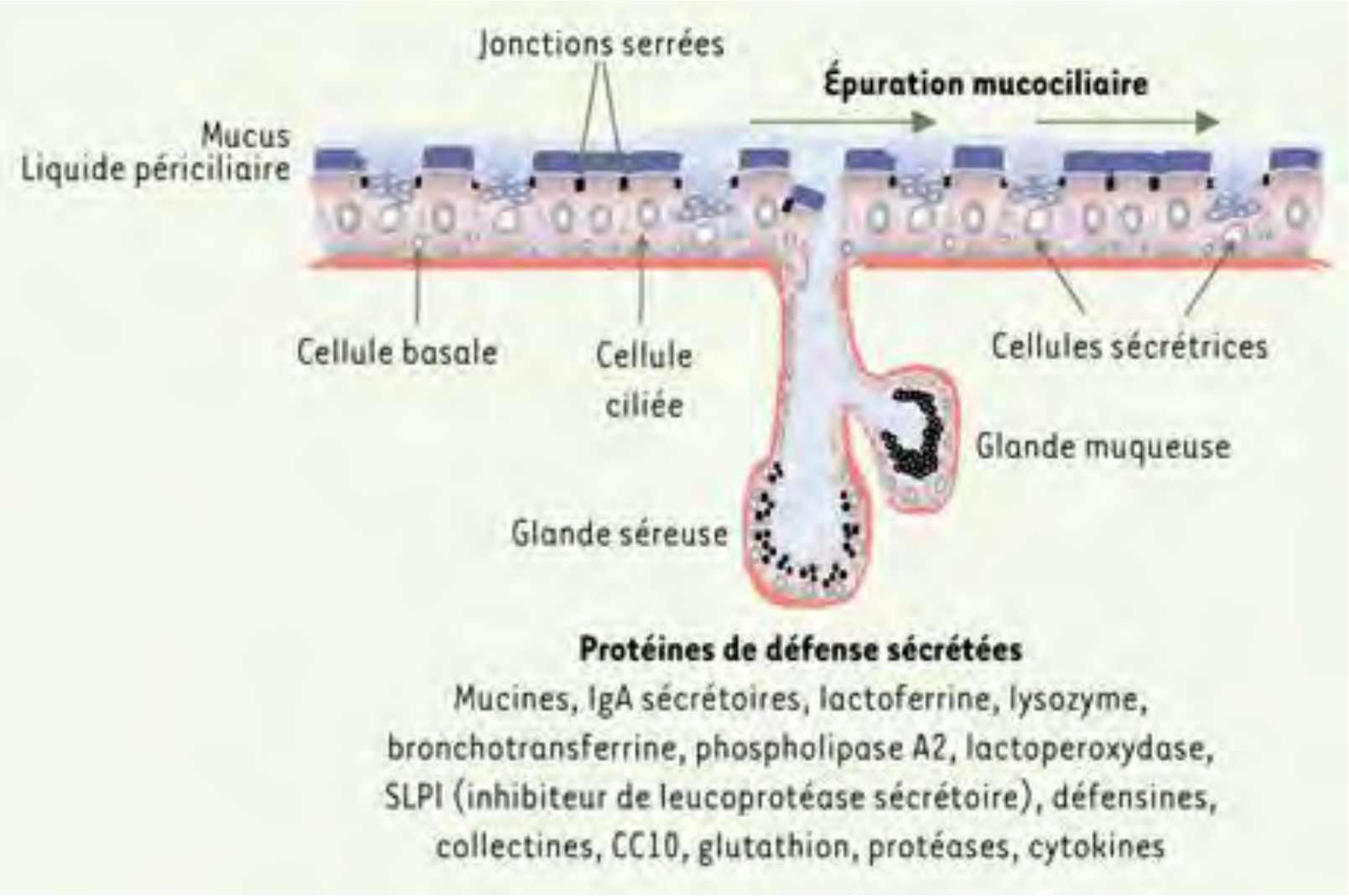


Coraux et coll., M/S 2005

- Diversité de cellules pour assurer la protection de la muqueuse
- Epithélium pseudostratifié : toutes les cellules sont ancrées à la lame basale mais seules certaines s'allongent jusque la lumière bronchique
- Eléments de l'épithélium :
  - Cellules basales,
  - Cellules ciliées
  - Cellules mucosécrétrices
  - Cellules neuroendocrines
  - Cellules intermédiaires
- Glandes sous muqueuses : cellules sécrétrices muqueuses et séreuses

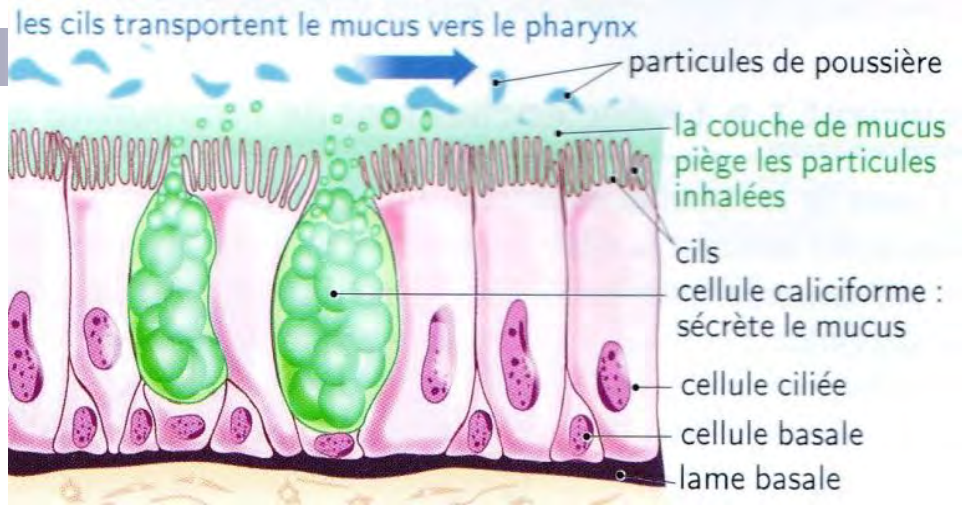


Epithélium respiratoire



Coraux et coll., M/S 2005

Barrières naturelles



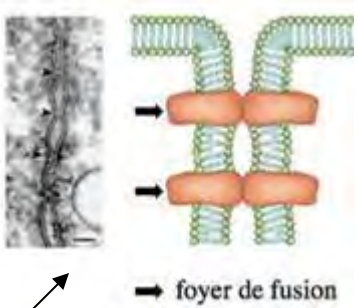
Fanchon et Malingue Terminale ST2S 2013

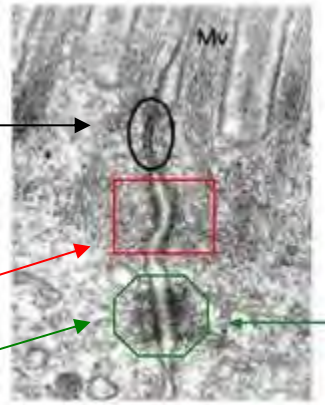
- Première ligne de défense
- Liquide de surface péricillaire et mucus
  - Sécrété par les cellules sécrétrices de l'épithélium de surface et les cellules sécrétrices glandulaires de la muqueuse bronchique
  - Mucines : glycoprotéines du mucus capables de fixer de nombreuses bactéries
  - barrière physique (filtre, piège) contre :
    - Particules inhalées nocives
    - Agents pathogènes (virus, bactéries, …)
  - Autres molécules protectrices : IgA sécrétoires (anticorps associés aux muqueuses), lactoferrine, lysozyme, bronchotransferrine, phospholipase A2, lactoperoxydase, inhibiteur de protéase sécrétoire, défensines, collectines et glutathion
- Cellules ciliées : élimination du mucus par battement actif des cils (tapis roulant qui remonte vers la trachée)

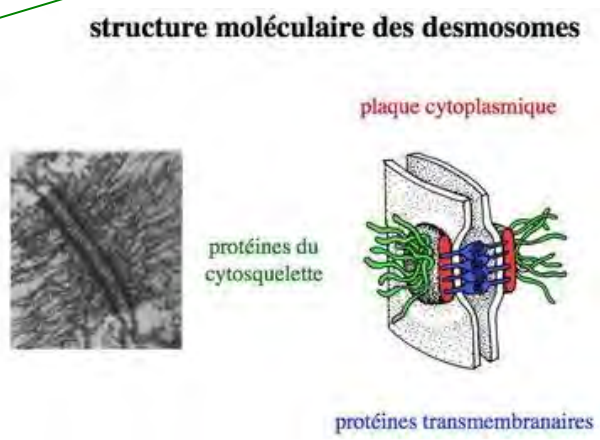
Coraux et coll., M/S 2005

Barrières naturelles

- Jonctions entre les cellules
  - Jonctions serrées : réseau autour du pôle apicolatéral des cellules épithéliales= épithélium imperméable aux agents extérieurs
  - Jonctions intermédiaires
  - Desmosomes

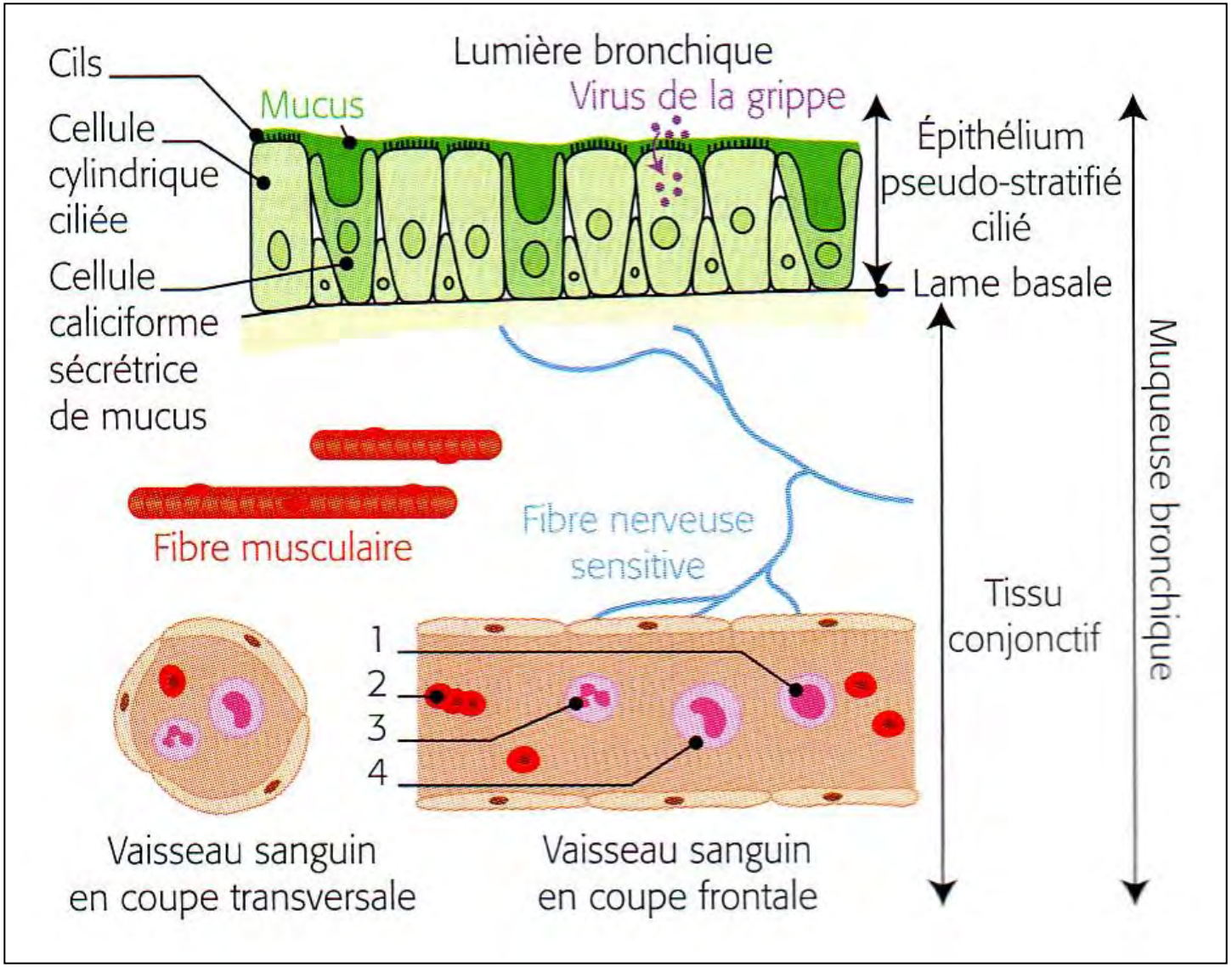






http://histoblog.viabloga.com/texts/le-tissu-epithelial--cours-n-1-

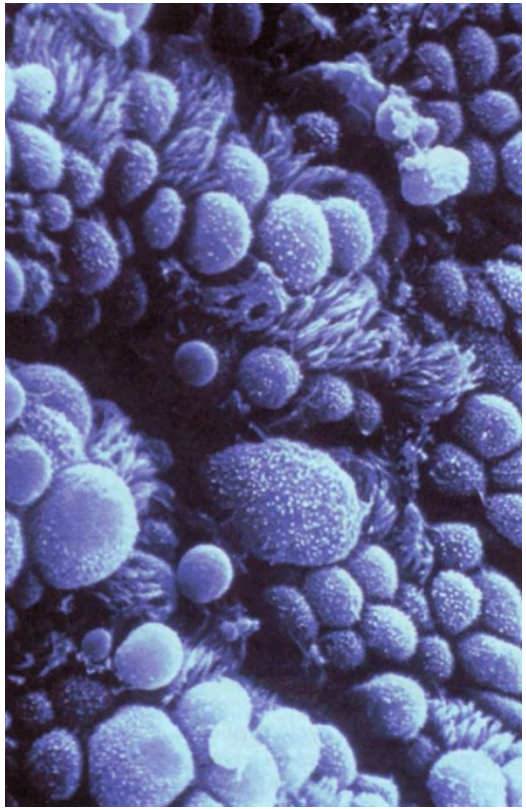
Muqueuse bronchique en absence d'infection par le virus de la grippe



S. Capra Terminale ST2S 2013

Conséquence de l'infection grippale: destruction de l'épithélium cilié

Epithélium respiratoire non infecté

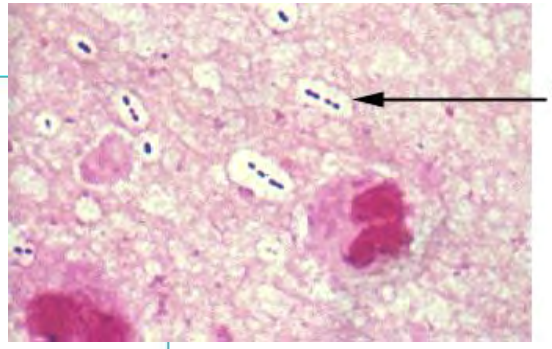


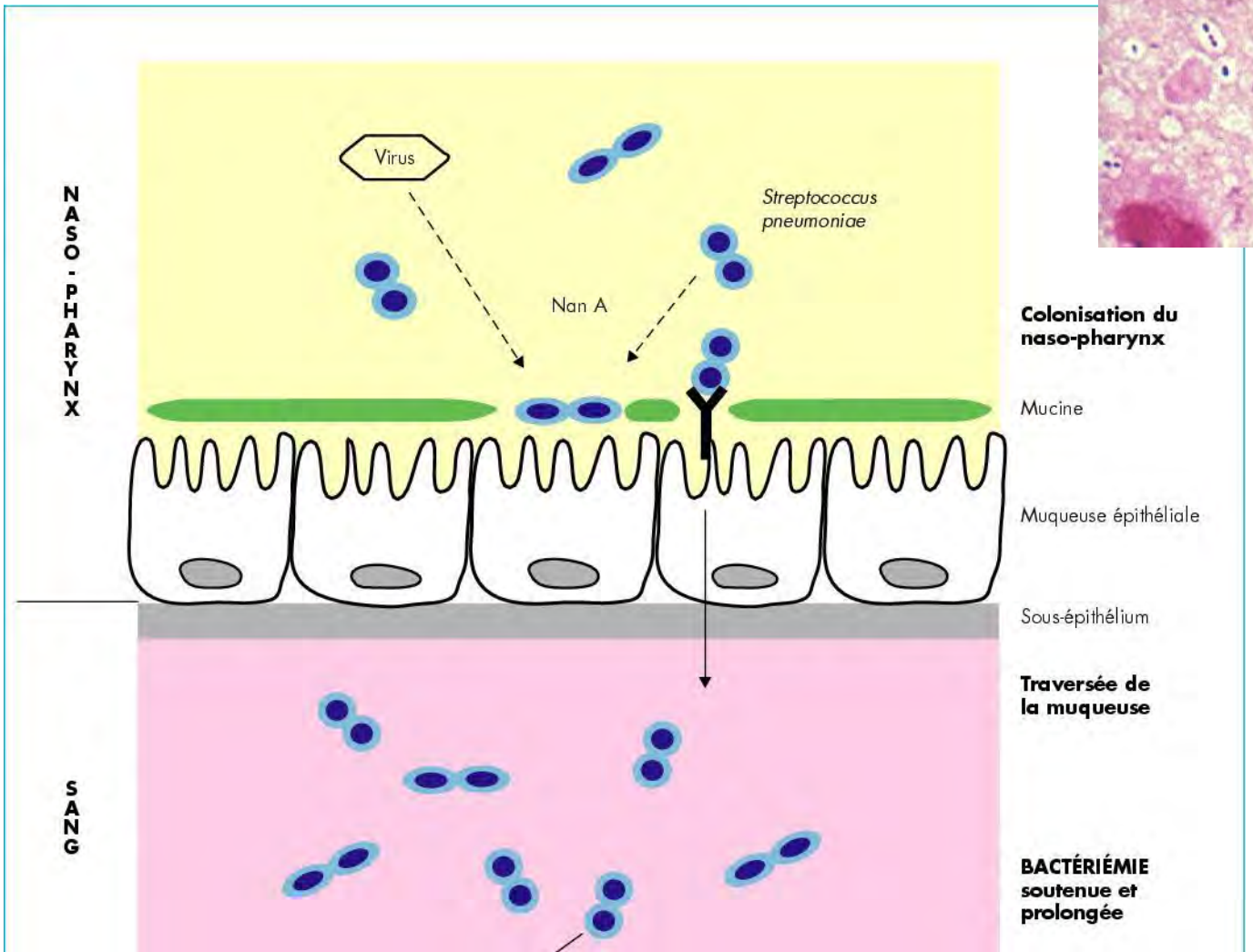
Epithélium respiratoire infecté par le virus grippal

⇒ **Réaction inflammatoire et surinfections bactériennes**

Source : S.van der Werf

Surinfection à pneumocoque





Extrait de E. Bingen, MT 2005

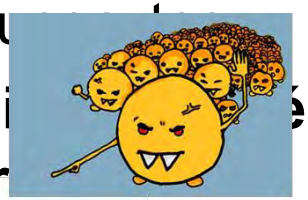
Réponse immunitaire innée

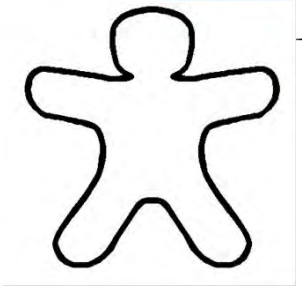
- 2ème barrière naturelle
  - Réaction inflammatoire
  - Phagocytose
  - Production d'interféron

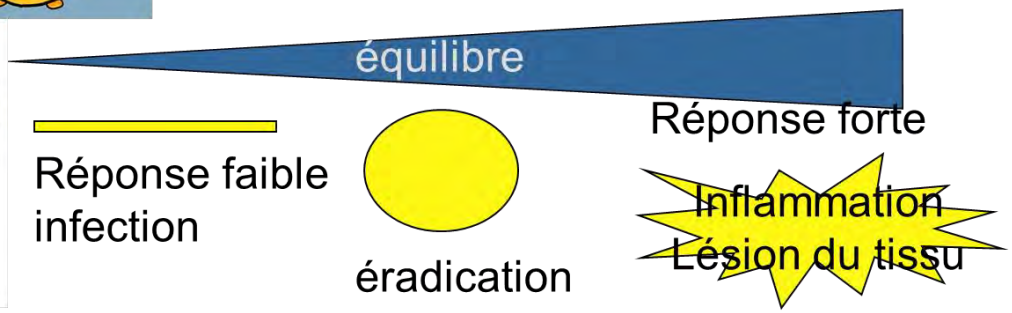
L'inflammation

Rougeur Chaleur
Tuméfaction Douleur

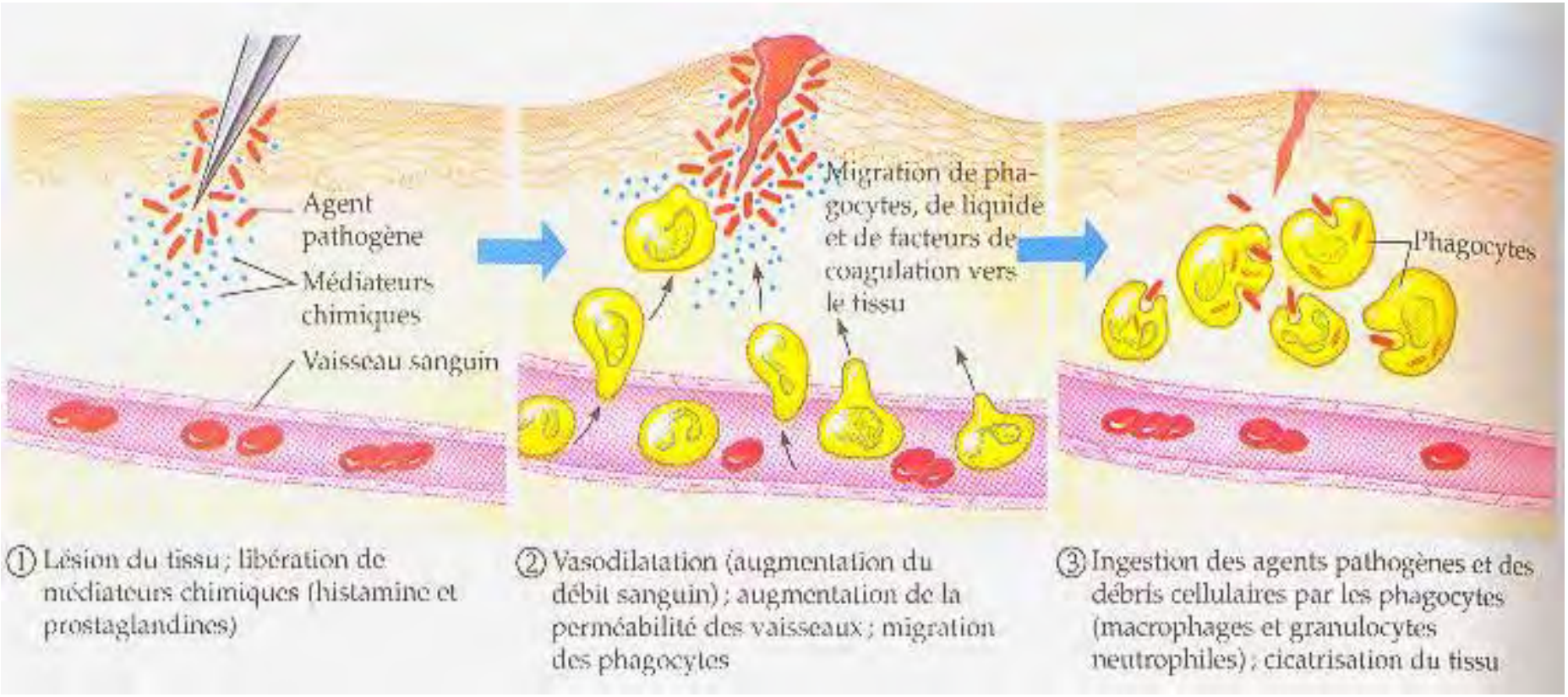
- Décrite par Cornelius Celsius
  - « Rubor et tumor cum calore et dolor »
- Réponse **immédiate** en réponse à différents types d'agression (plaie, brûlure, infection, hypoxie/reperfusion…)
- Réponse **localisée et limitée** dans le temps
- Réponse **intégrée** : mise en jeu du système neuroendocrinien (stress), du système sensitif et autonome, de cytokines et de médiateurs lipidiques
- Réaction dominée par les interactions endothélium/plaquettes/leu
- Réponse suivie de mécani **éparation, de cicatrisation et de régénération tis**



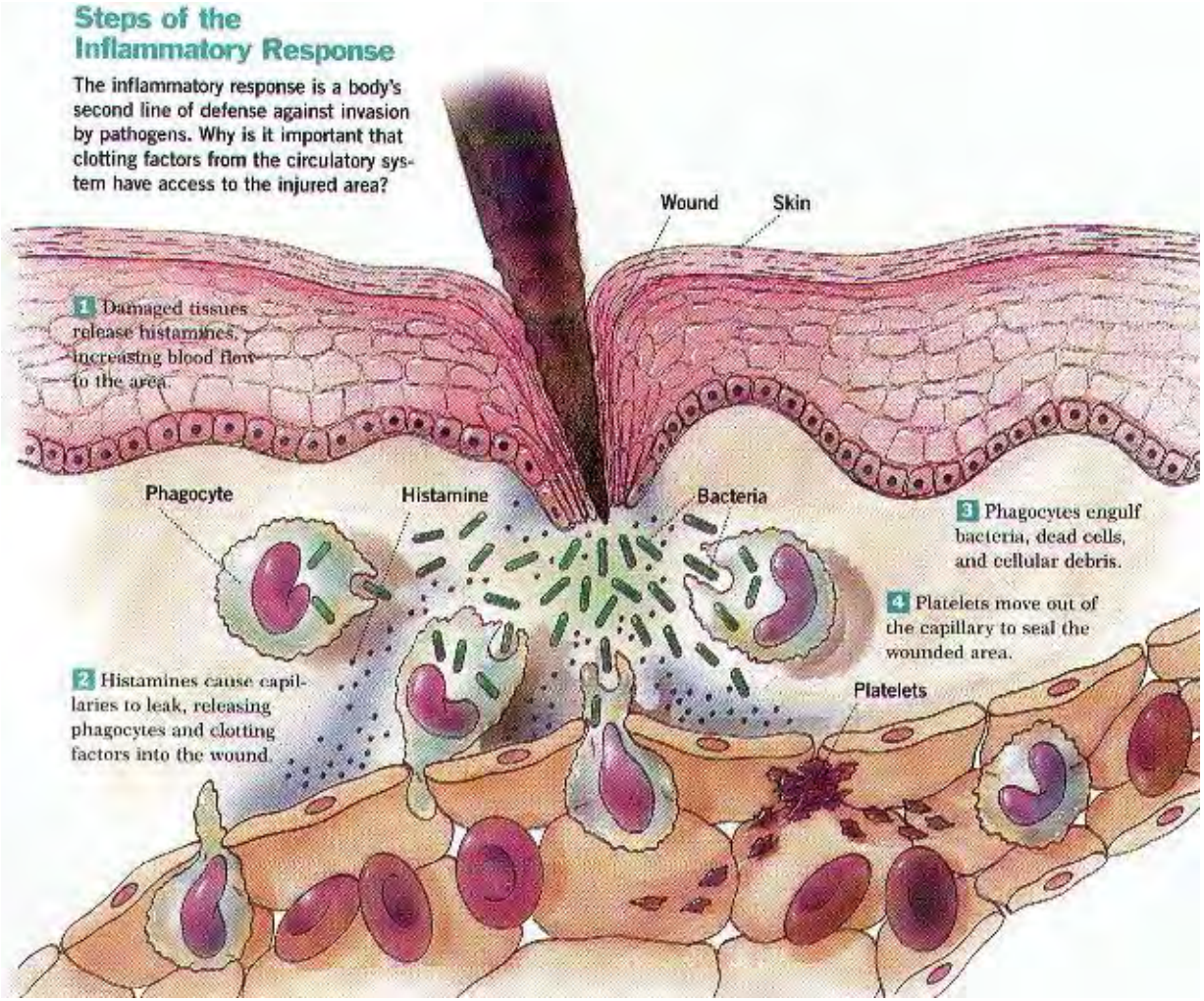




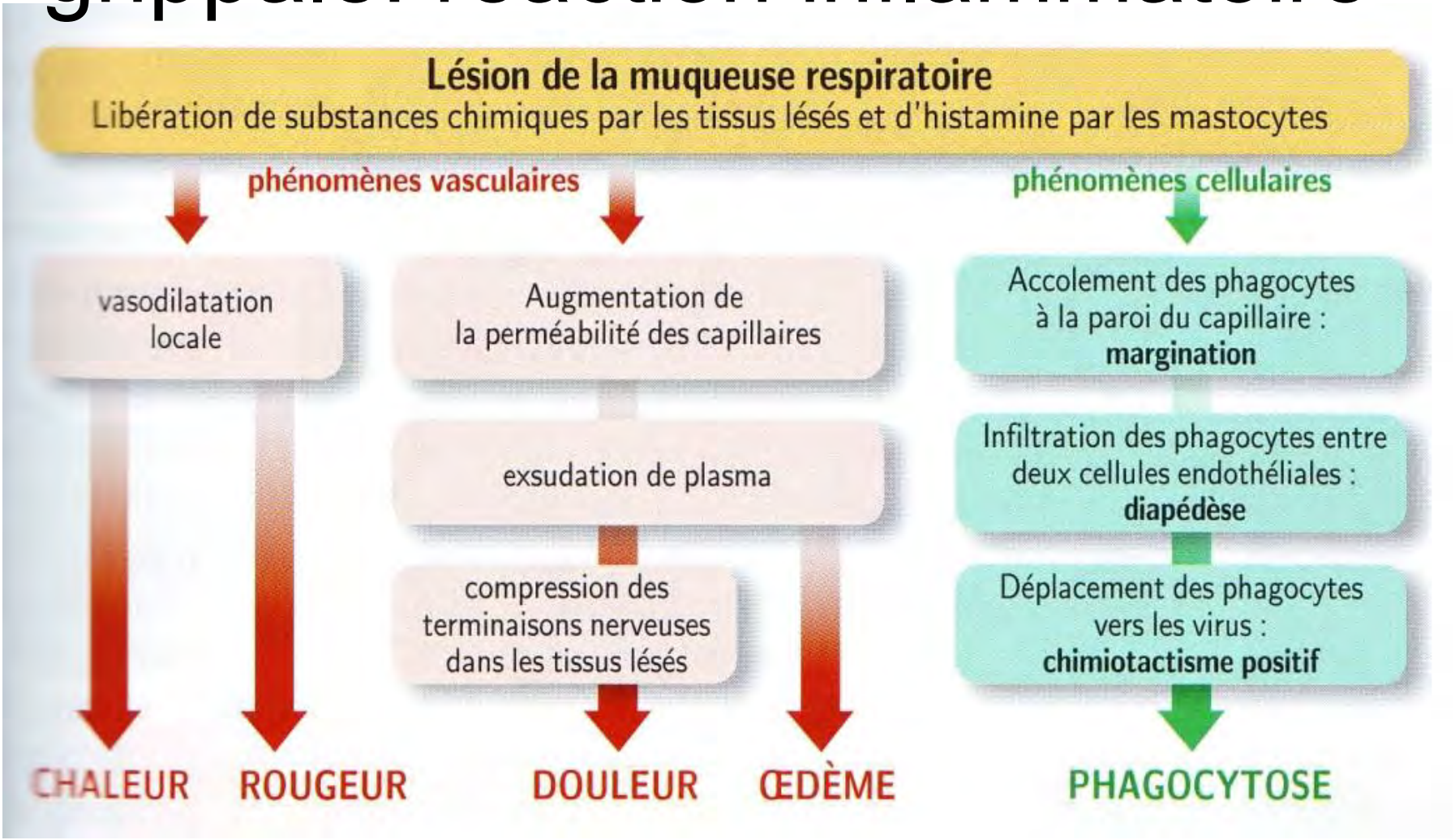
Inflammation



Inflammation

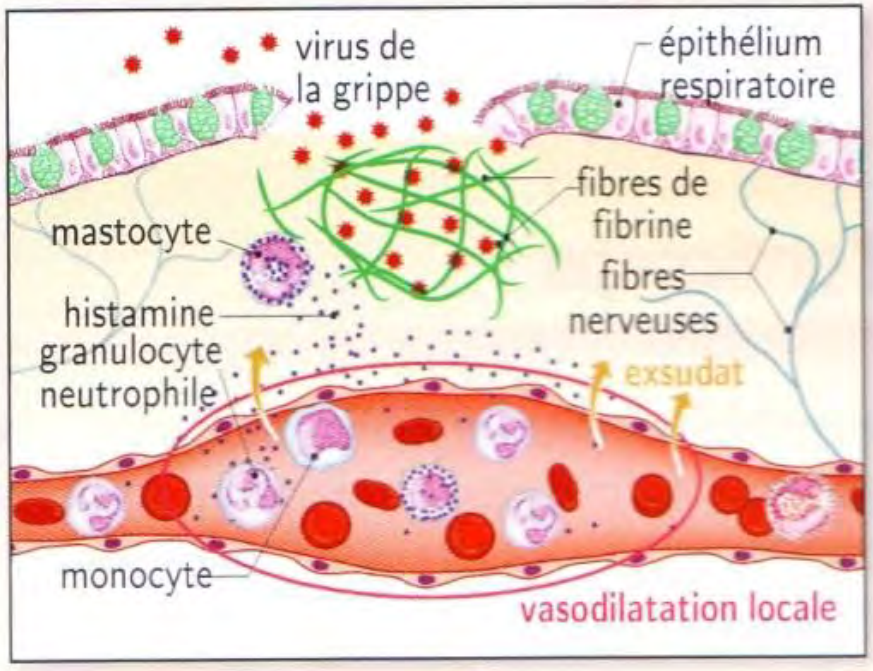


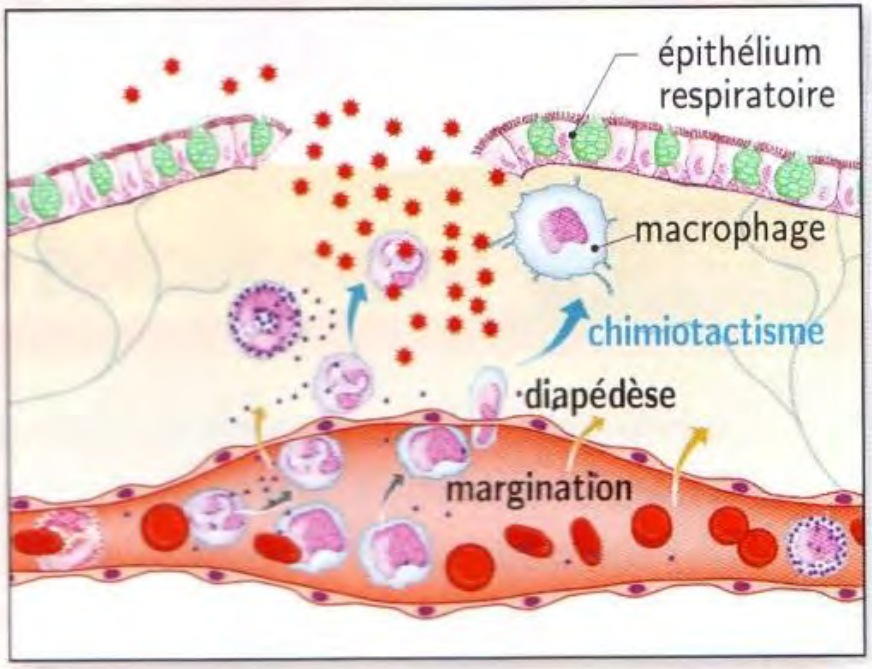
Conséquence de l'infection grippale: réaction inflammatoire



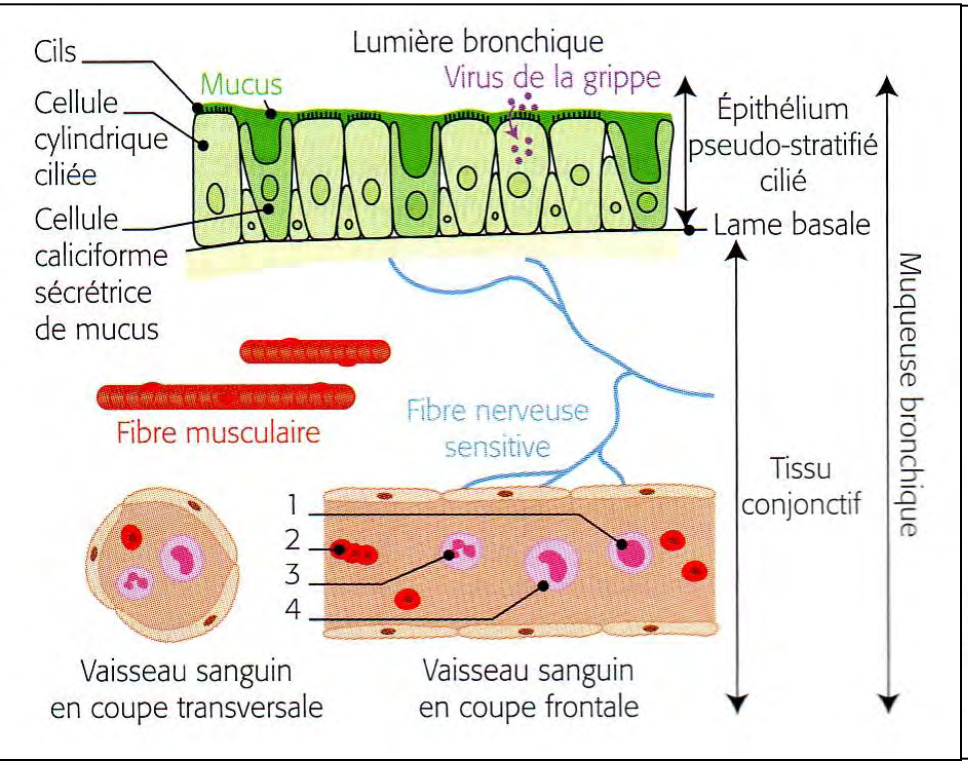
Fanchon et Malingue Terminale ST2S 2013

Conséquences de la grippe au niveau de l'arbre respiratoire

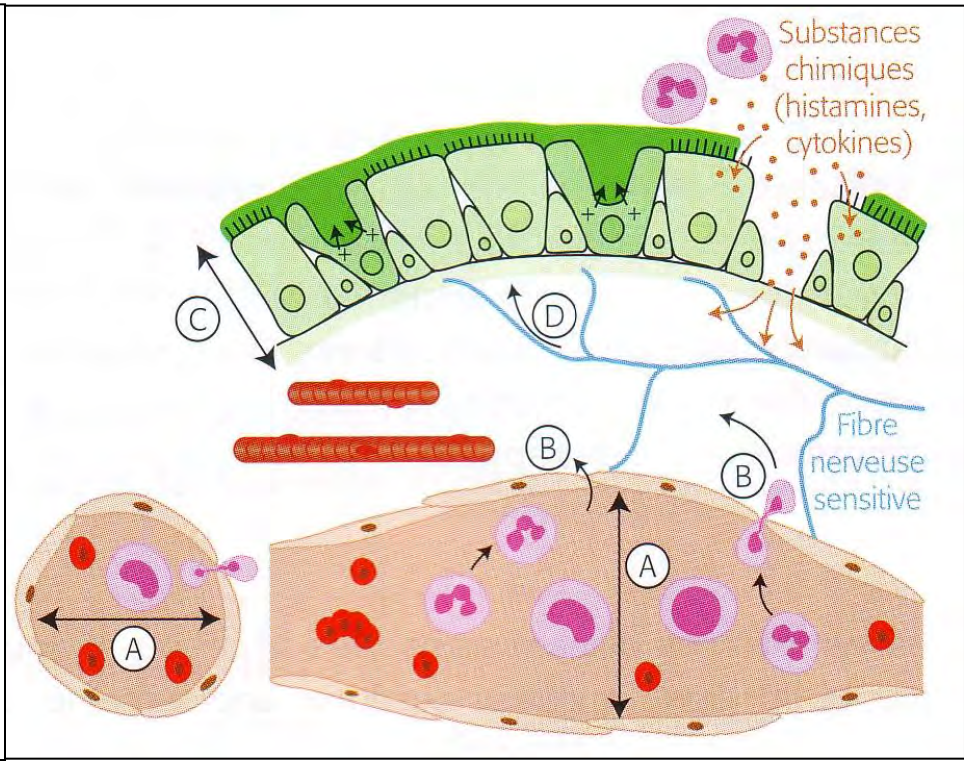




Fanchon et Malingue Terminale ST2S 2013



Muqueuse bronchique
en absence d'infection par le virus de la grippe



Muqueuse bronchique
en présence d'infection par le virus de la grippe

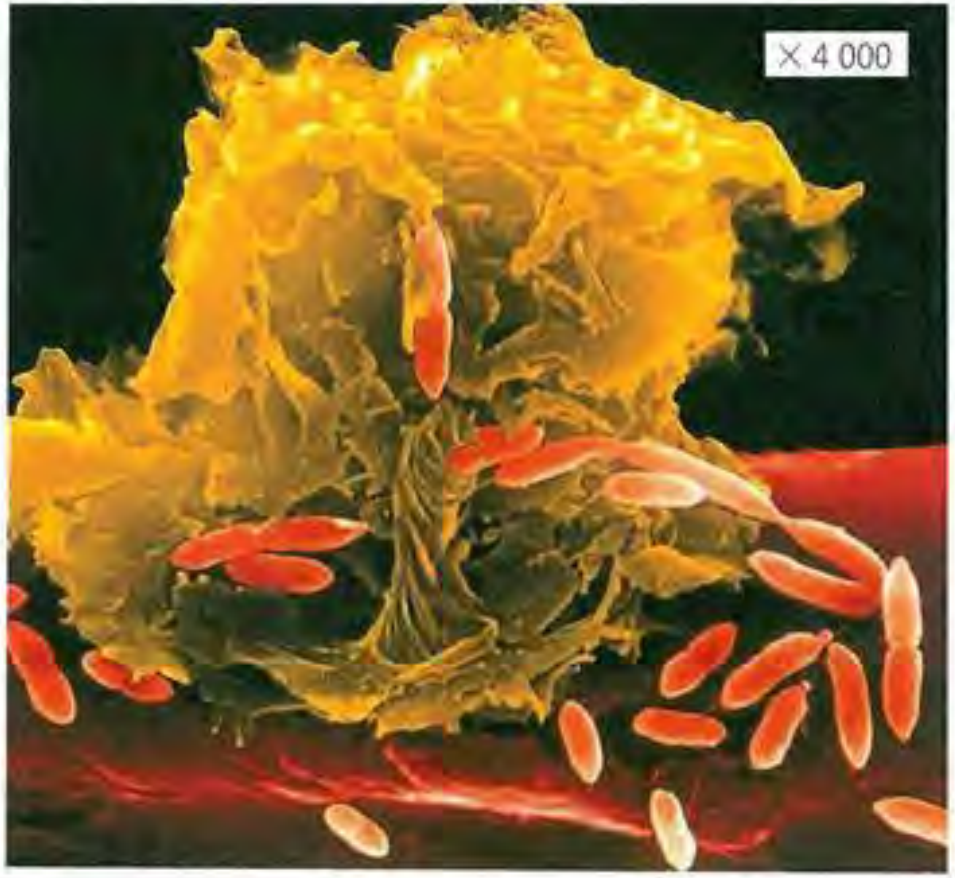
Phagocytose

Phase 1 : capture du microbe

La phagocytose

Arrivés dans la zone infectée, certains leucocytes, les phagocytes, attaquent systématiquement les microbes présents et les « mangent ». Pour cela, les phagocytes s'accolent aux microbes, les enveloppent et les enferment dans de petites « poches » à l'intérieur de leur cytoplasme. Les phagocytes libèrent ensuite dans la poche des substances digestives qui assurent la destruction des microbes. L'ensemble de ce mécanisme s'appelle la **phagocytose**.

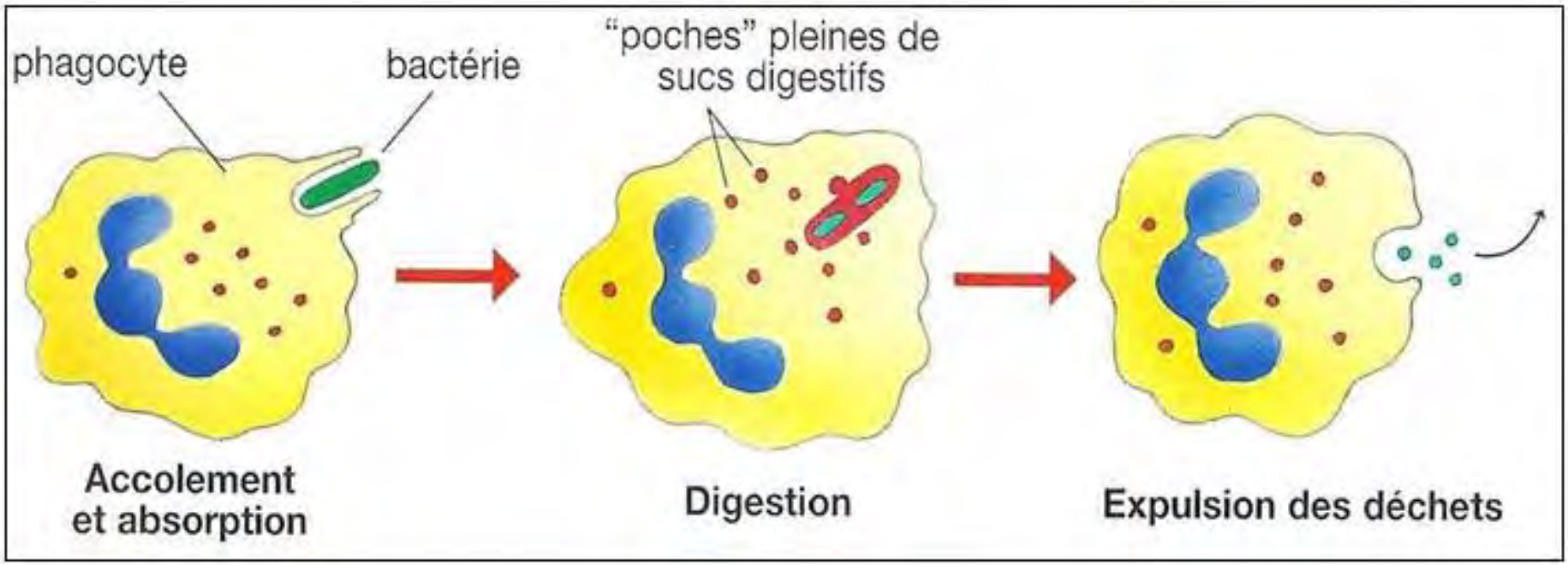
Le plus souvent, ce mécanisme est suffisant pour assurer l'élimination totale des microbes présents au niveau de la plaie. Parfois, les microbes résistent à cette phagocytose et l'infection peut alors progresser.



http://jeanvilarsciences.free.fr/?page_id=673

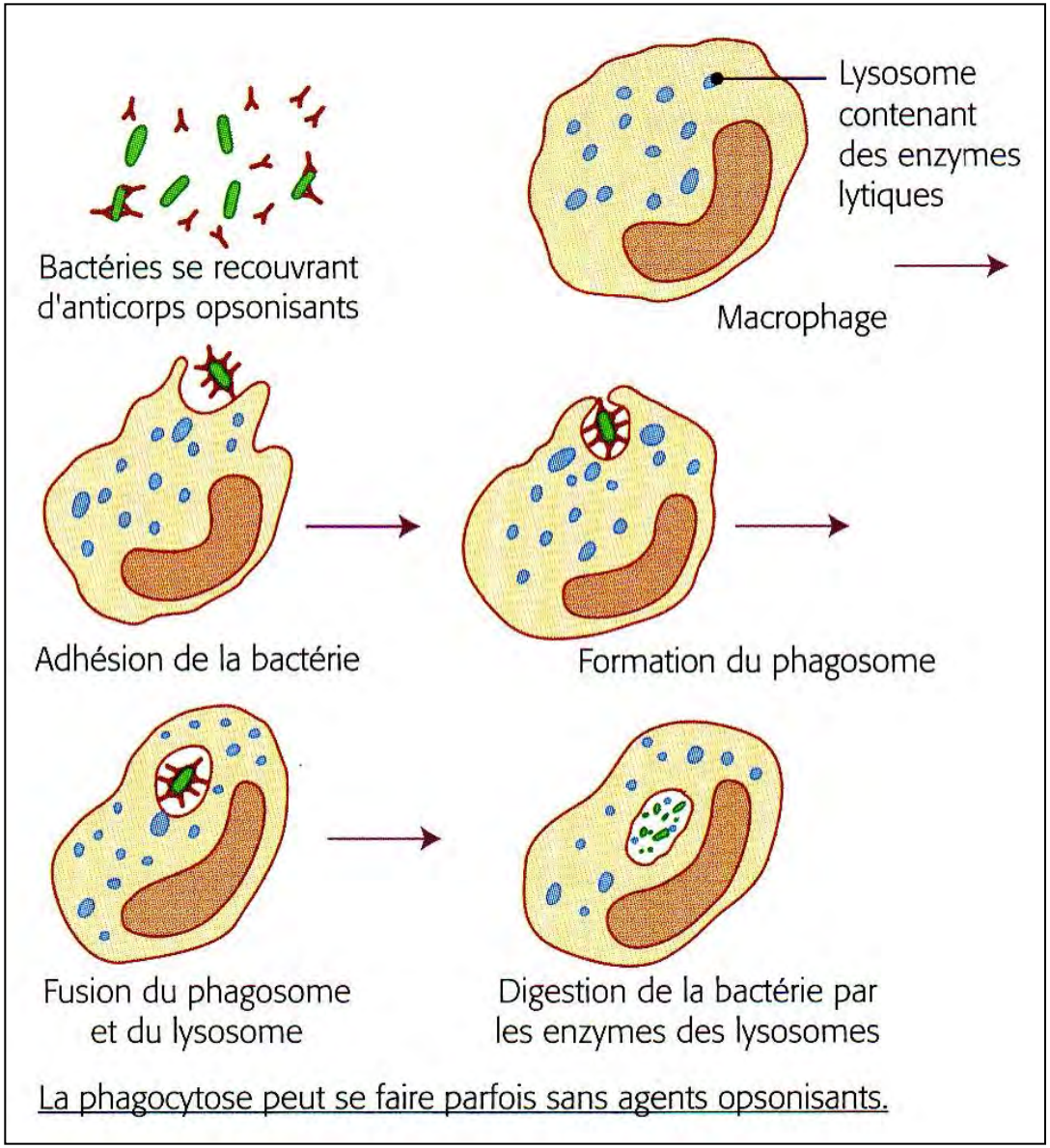
Phagocytose

Phase 2 : digestion du microbe
et présentation/libération des produits microbiens



http://jeanvilarsciences.free.fr/?page_id=673

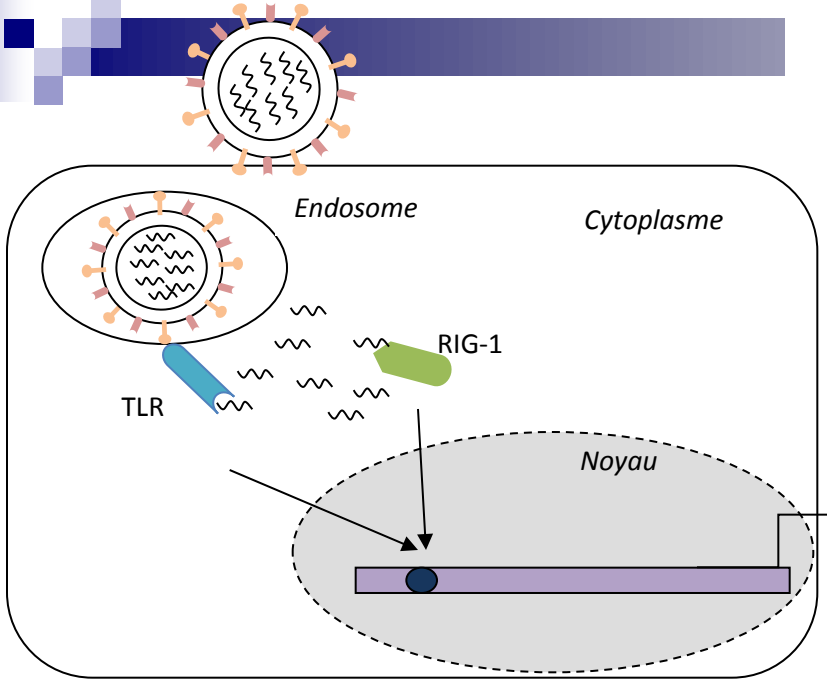
La phagocytose



Cytokines et interférons

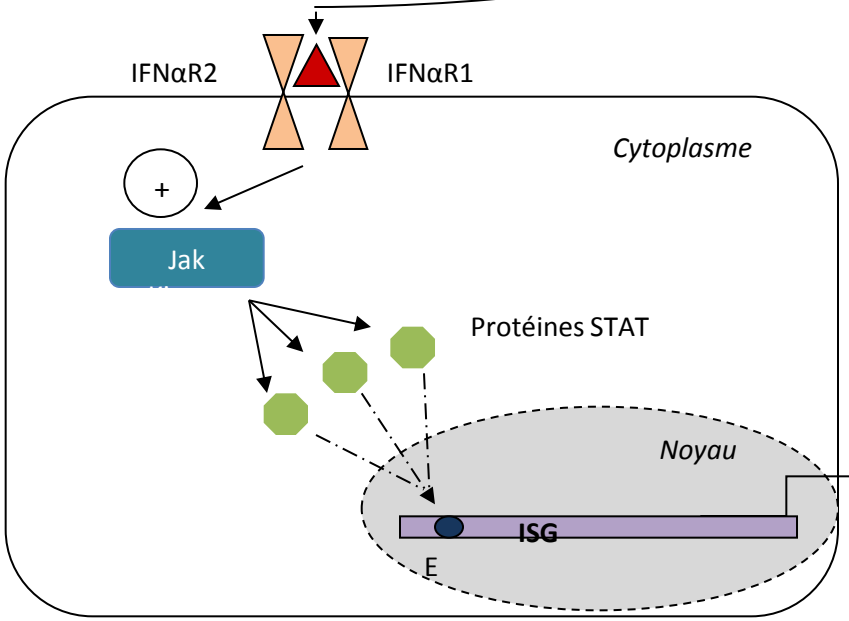
- Molécules (peptides) de communication entre les cellules, en particulier du système immunitaire
- Classification:
  - Les cytokines **pro-inflammatoires** (en particulier les interleukines 1, 6 et 8 et les facteurs nécrosant les tumeurs) sont des facteurs régulateurs de l'inflammation, de la fièvre, du sommeil, de l'hématopoïèse (formation des cellules du sang) ou de la destruction osseuse.
  - Les cytokines **immunorégulatrices** (interleukines 2, 3, 4, 5, 7, 10 et 12), aux activités plus restreintes, contrôlent essentiellement la formation des cellules du système immunitaire et leur activation en cellules tueuses ou productrices d'anticorps.
  - Les cytokines **effectrices** (interférons, facteurs nécrosant les tumeurs, chimiokines) assurent la défense de l'organisme vis-à-vis des agents infectieux et des cancers.

Première cellule épithéliale respiratoire infectée par le virus influenza – PHASE INDUTRICE



Cytokines pro-inflammatoire
Interféron α/β
Chémokines

Cellule cible non infectée PHASE AMPLIFICATRICE



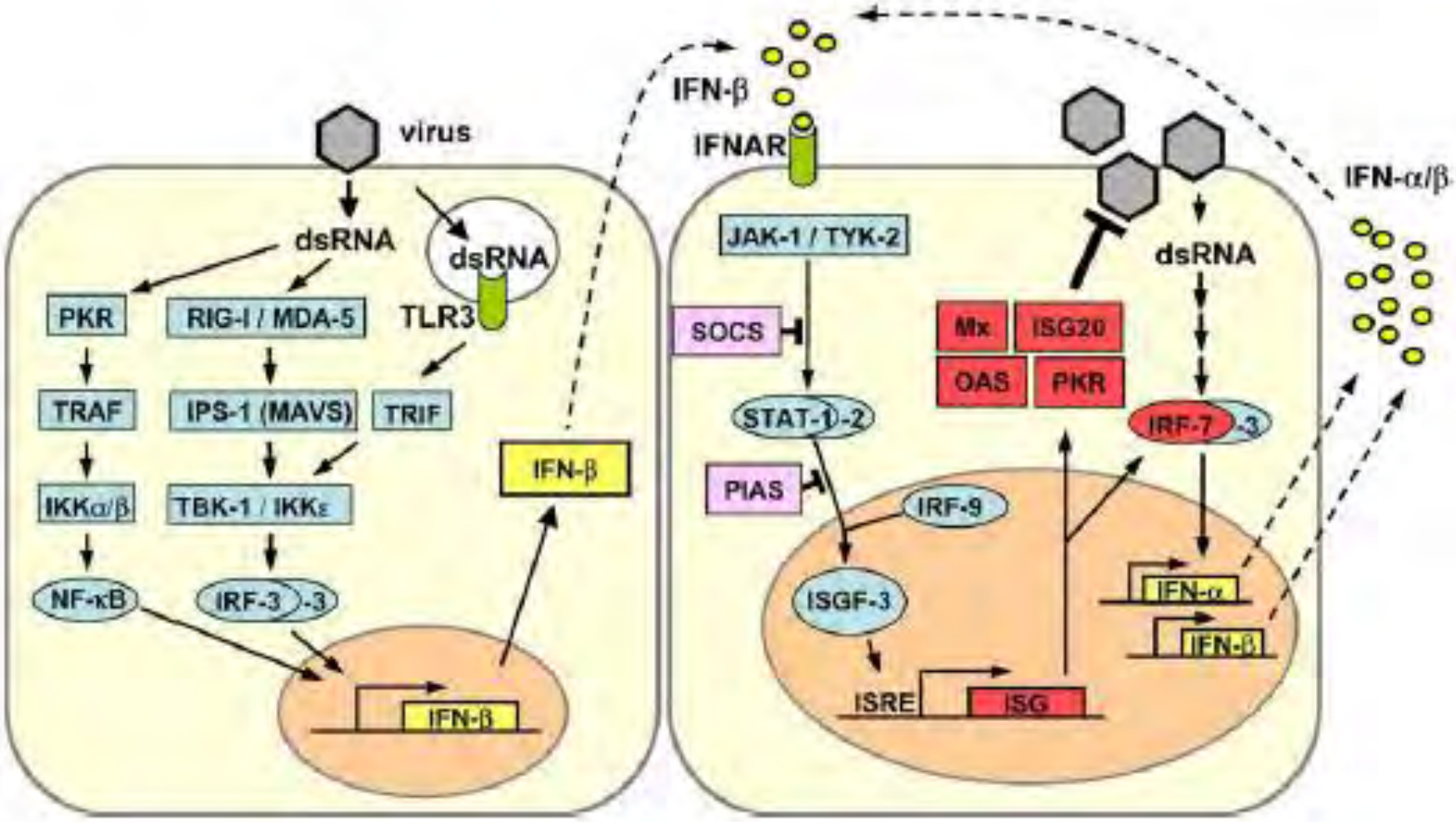
Protéines de régulation de la prolifération virale

PKR : blocage de la traduction des ARNm viraux

Protéines MX : séquestration des composants viraux nécessaire à la réplication

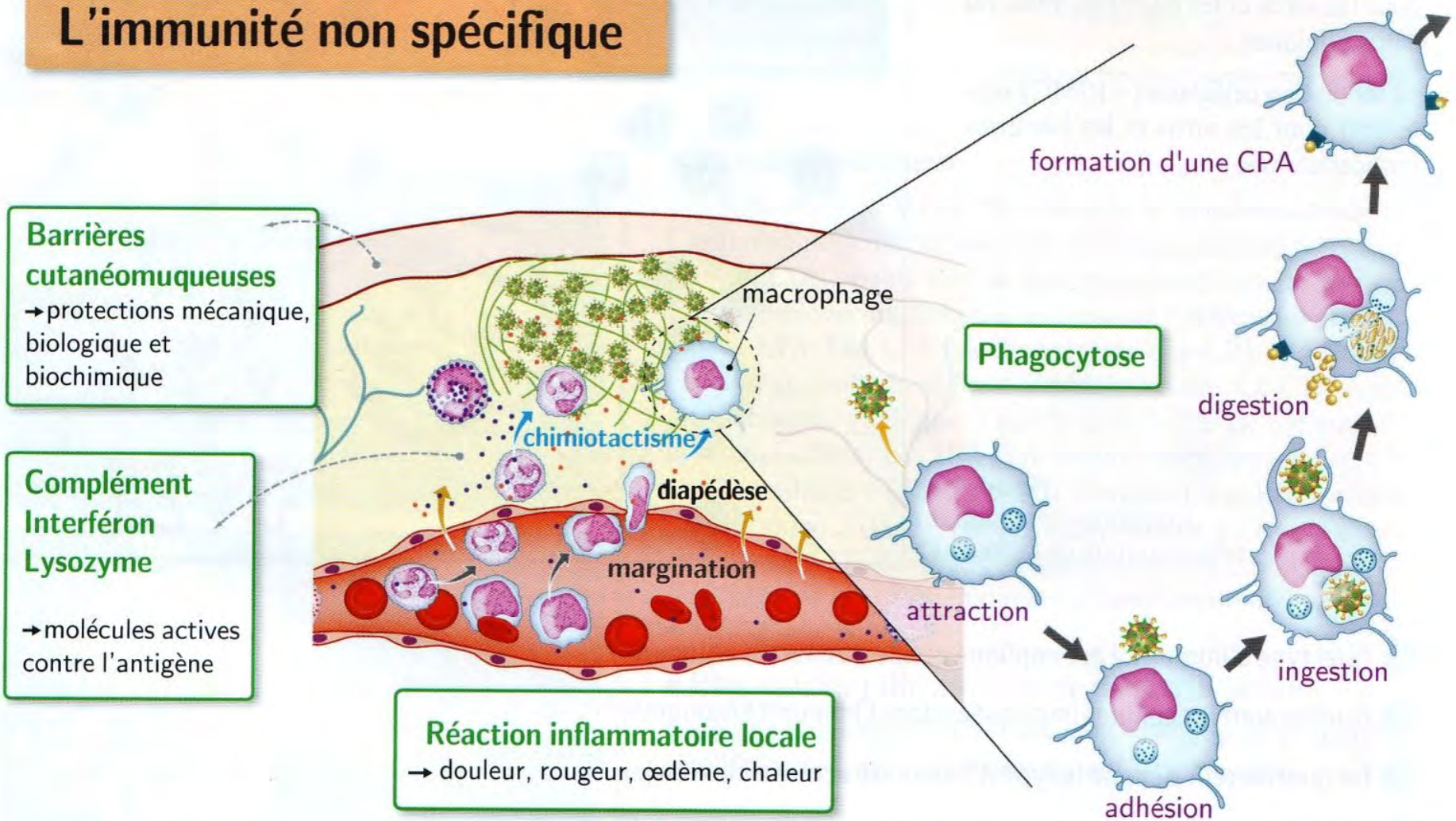
2-5A OligoAdénylateSynthétase : dégradation des ARN simple brin viraux

Activation de la voie interféron (IFN)



Haller et al, 2006

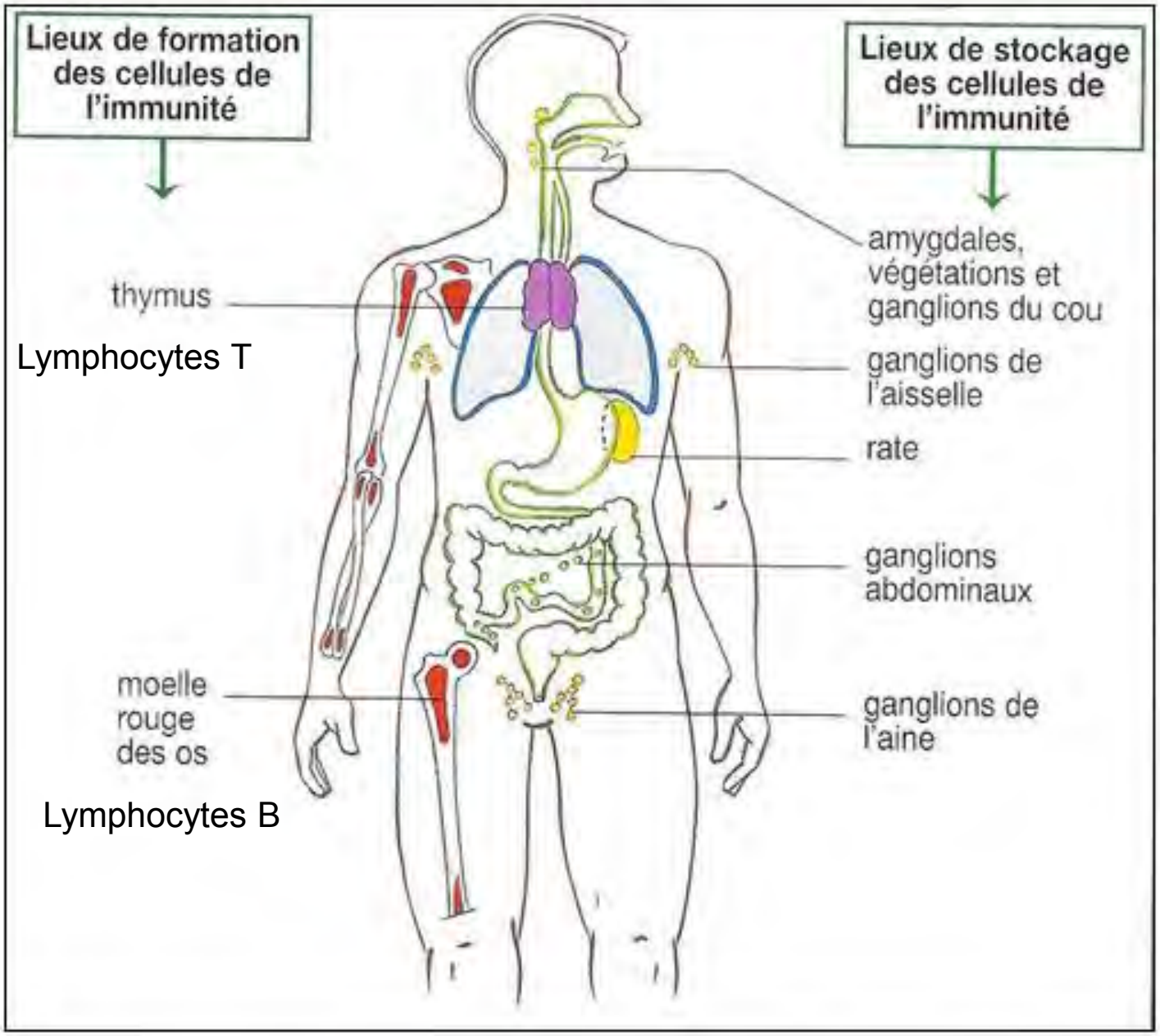
L'immunité non spécifique



Fanchon et Malingue Terminale ST2S 2013

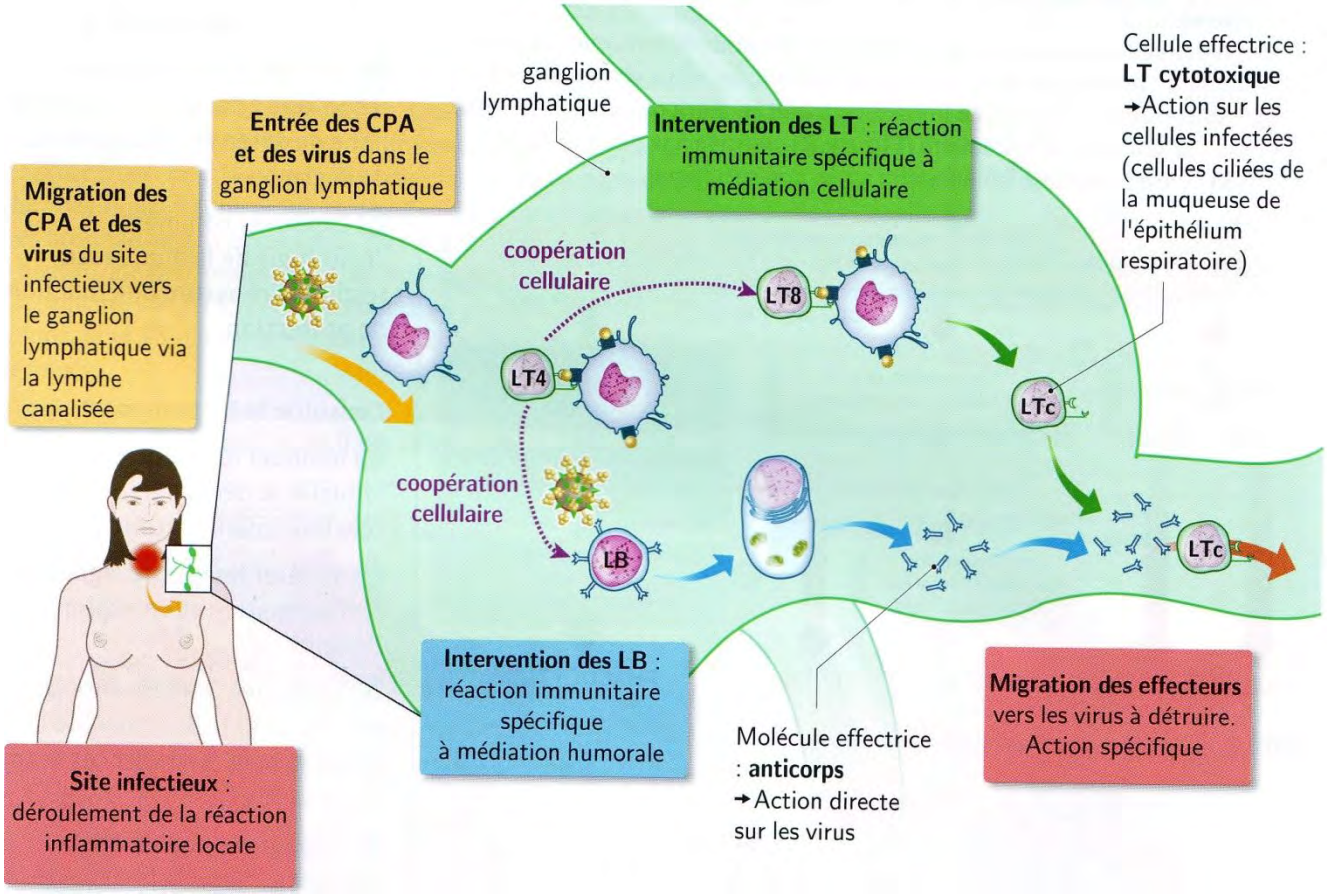
Réponse immunitaire adaptative ou acquise

- Adaptée à l'antigène
- Acquise après rencontre avec l'antigène
- Notion de mémoire immunitaire
- Lymphocytes B
  - Immunité à médiation humorale (anticorps)
- Lymphocytes T
  - Immunité à médiation cellulaire
  - LT4 et LT8

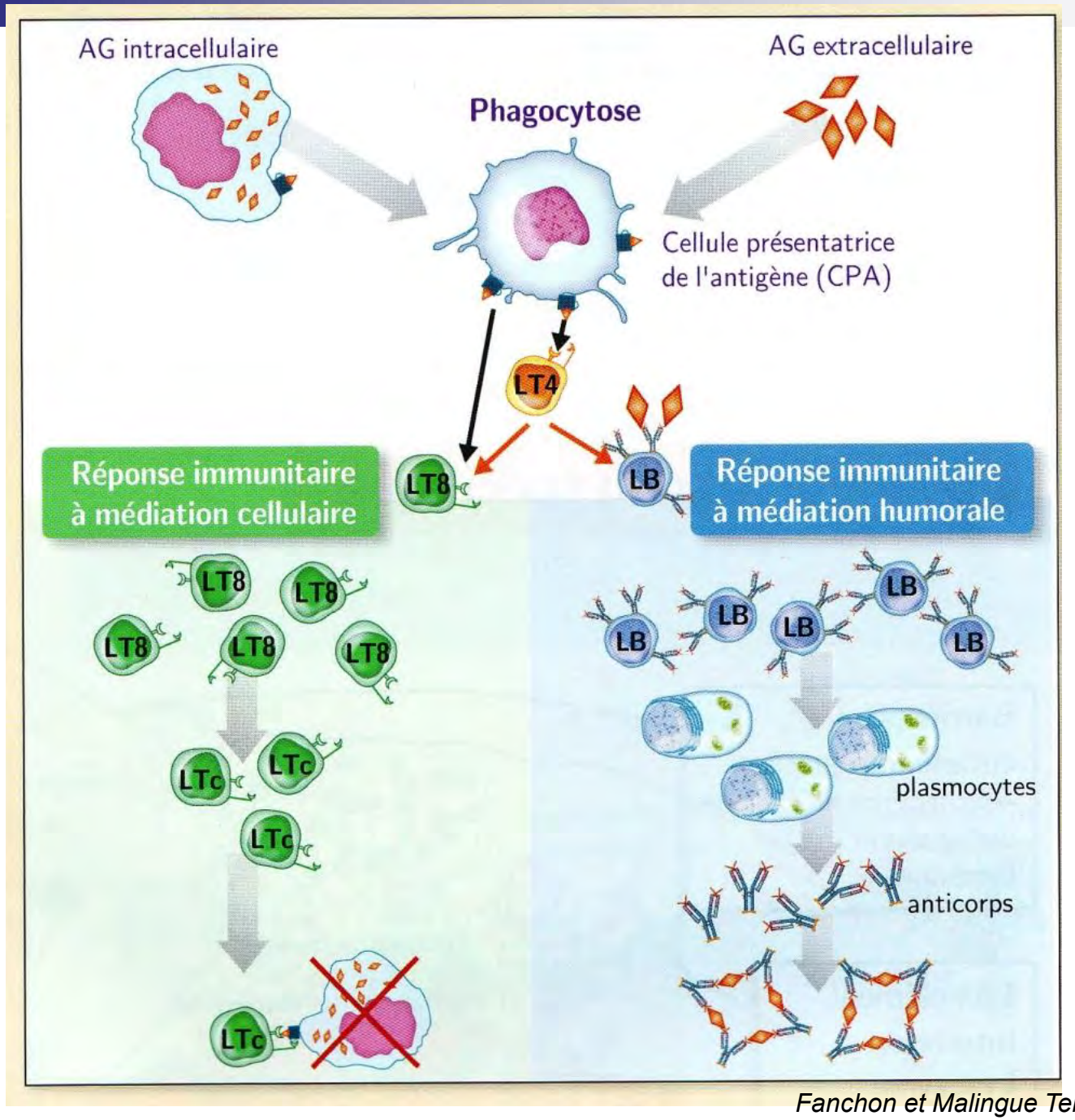


http://jeanvilarsciences.free.fr/?page_id=673

Déclenchement de l'immunité acquise

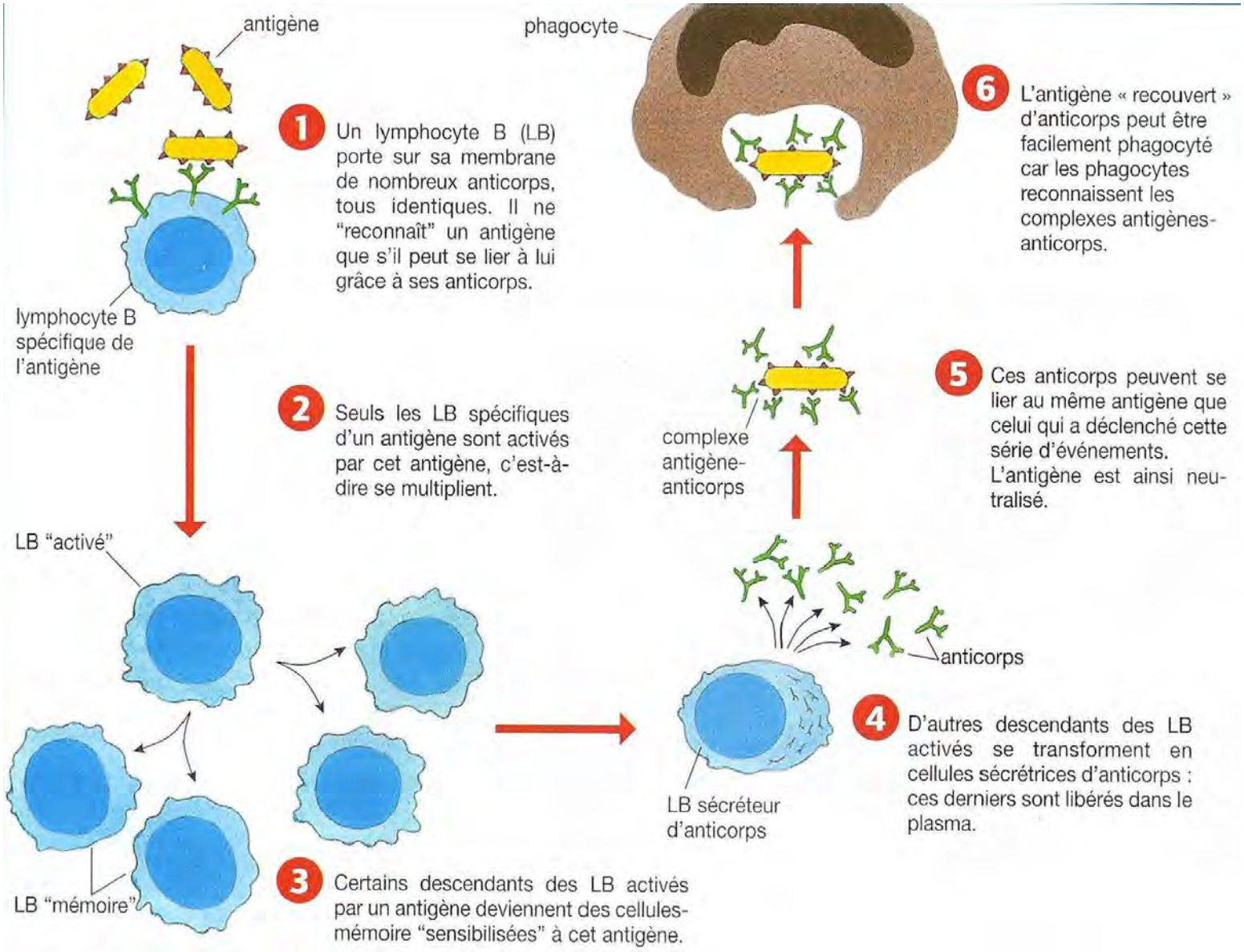


Fanchon et Malingue Terminale ST2S 2013



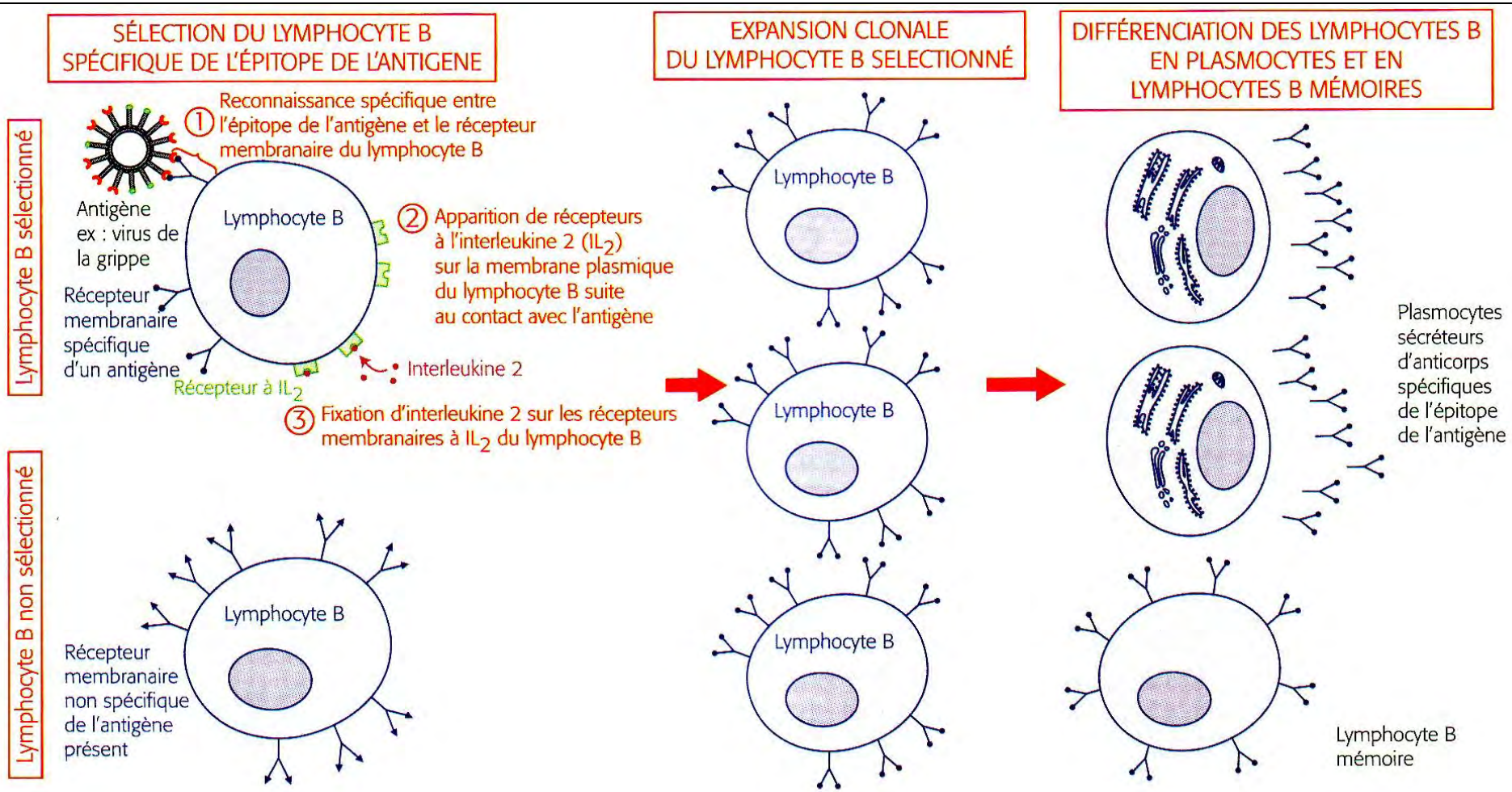
Fanchon et Malingue Terminale ST2S 2013

Lymphocyte B

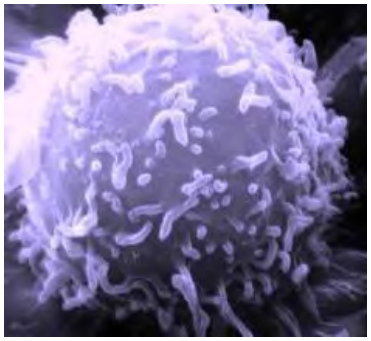


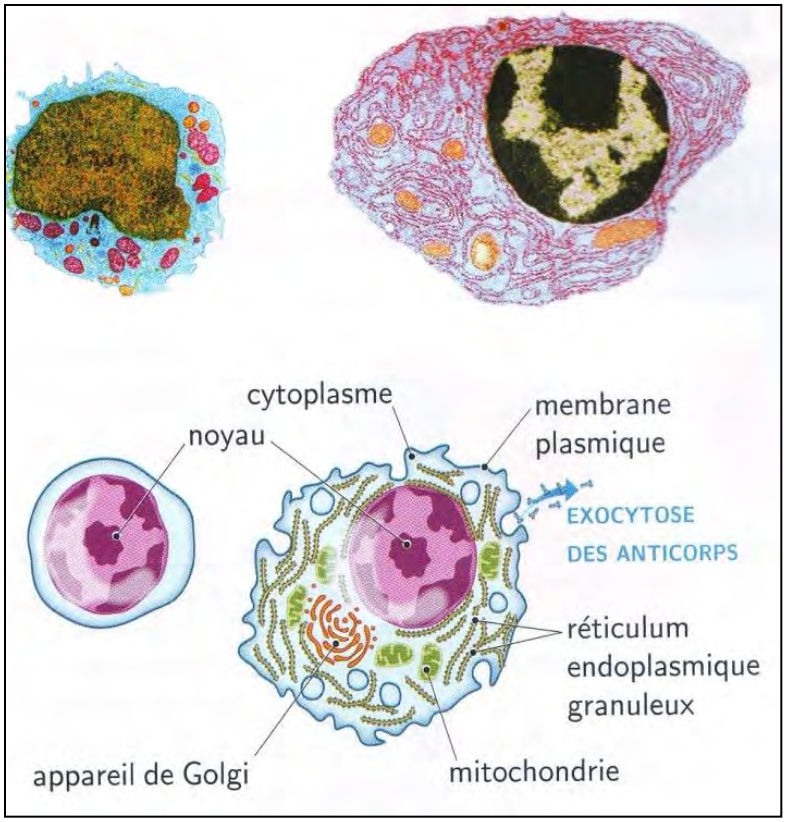
http://jeanvilarsciences.free.fr/?page_id=673

Mode d'activation et de différenciation du lymphocyte B en plasmocyte



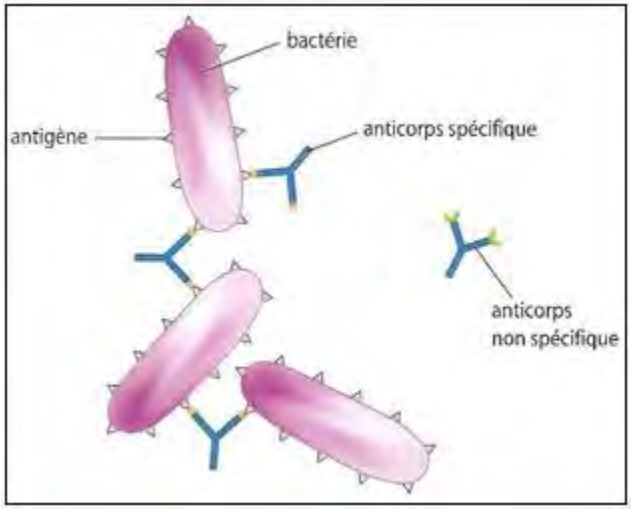
Lymphocyte B → plasmocyte





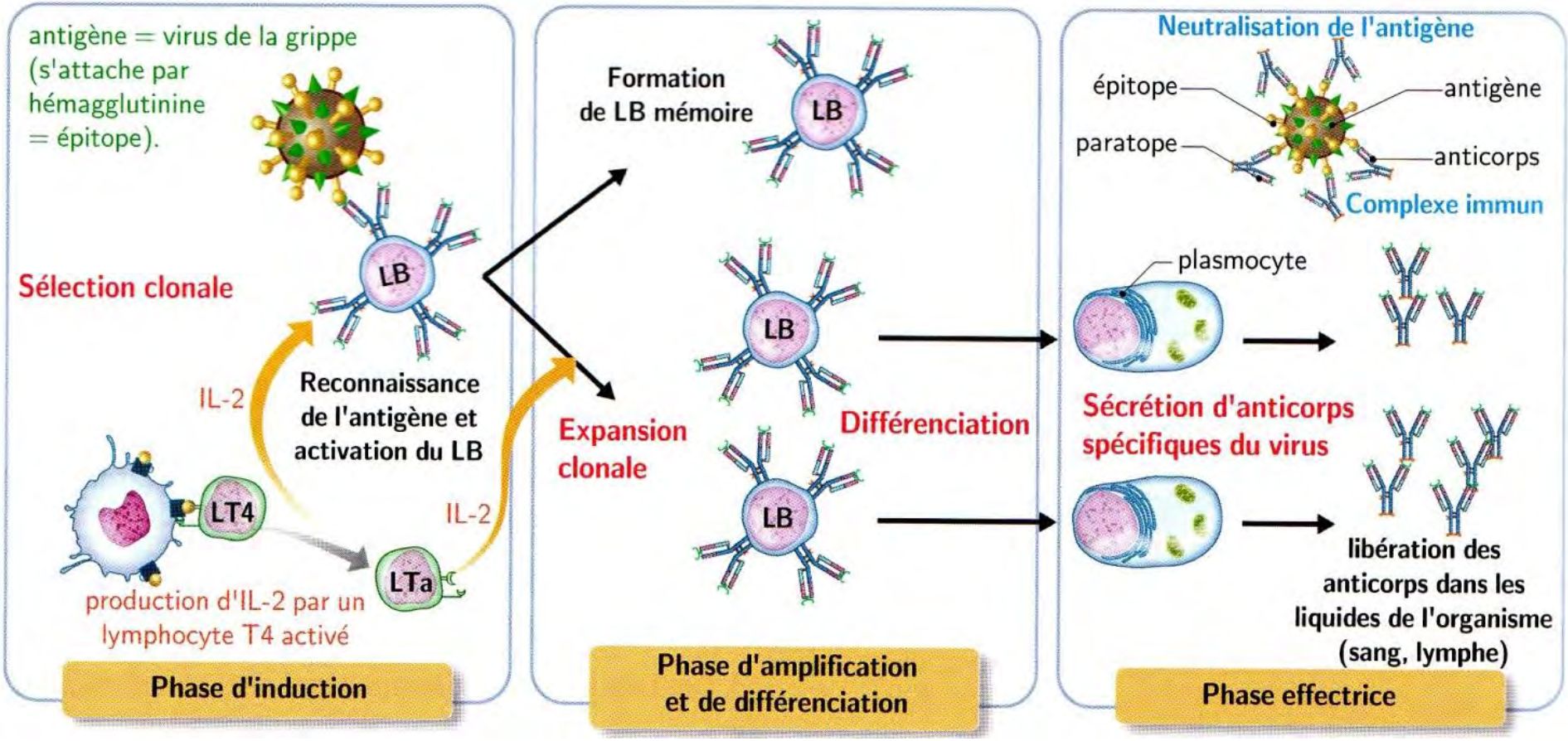
Fanchon et Malingue Terminale ST2S 2013

Anticorps



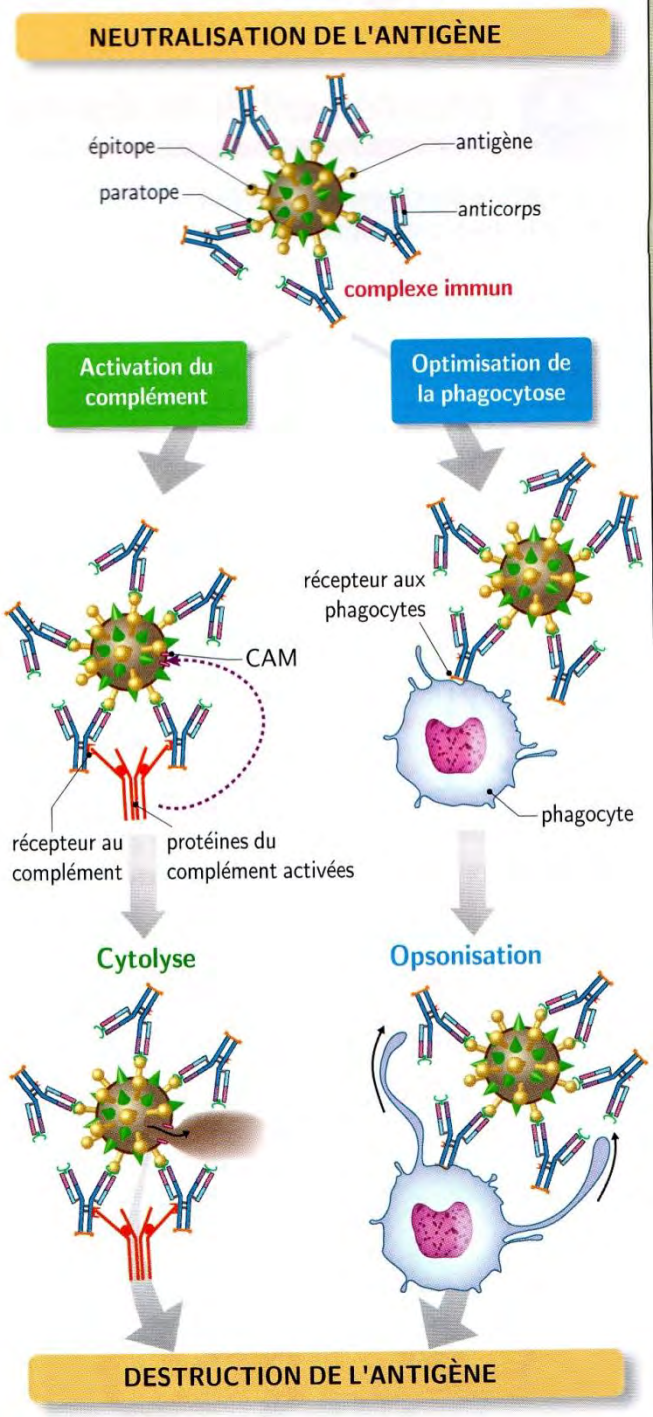
http://jeanvilarsciences.free.fr/?page_id=673

Lymphocyte B : immunité acquise à médiation humorale



Fanchon et Malingue Terminale ST2S 2013

Rôle des anticorps : neutralisation et destruction de l'agent pathogène



Fanchon et Malingue Terminale ST2S 2013

Le complément

http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-prr.html

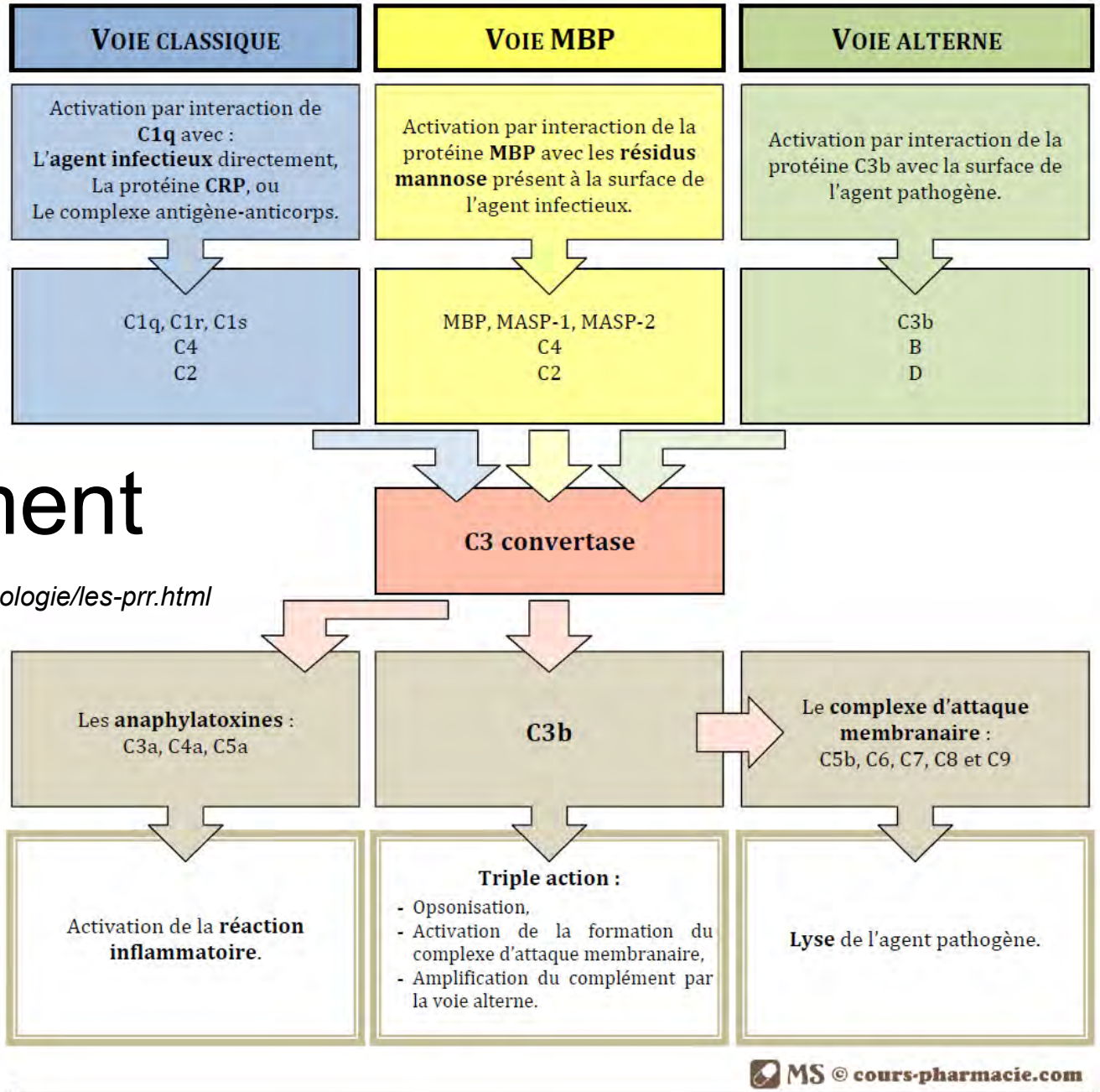


Schéma représentant les grandes étapes et l'action des différentes voies d'activation du complément : la voie classique, la voie MBP et la voie alterne.

Le complément

http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-prr.html

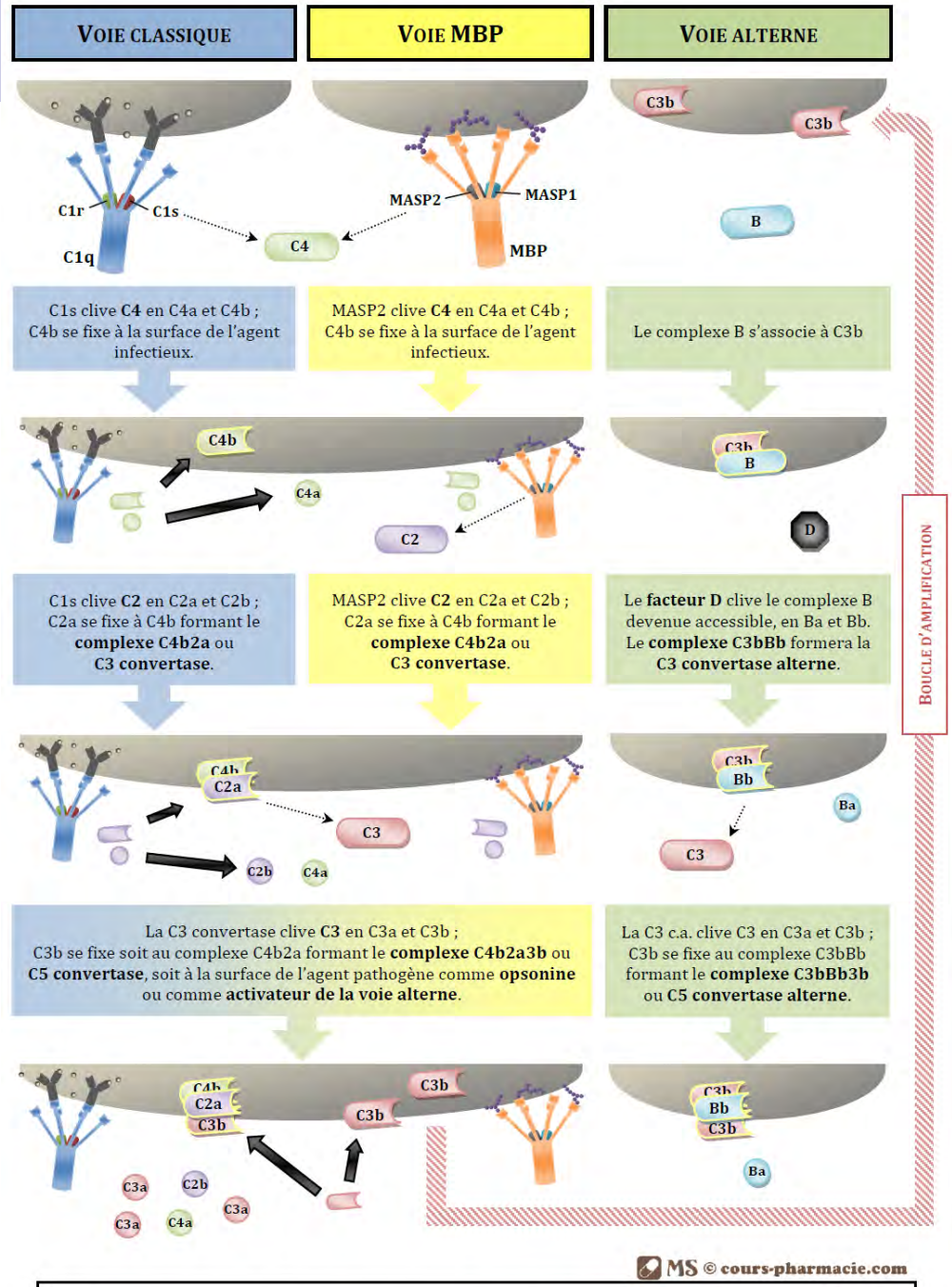
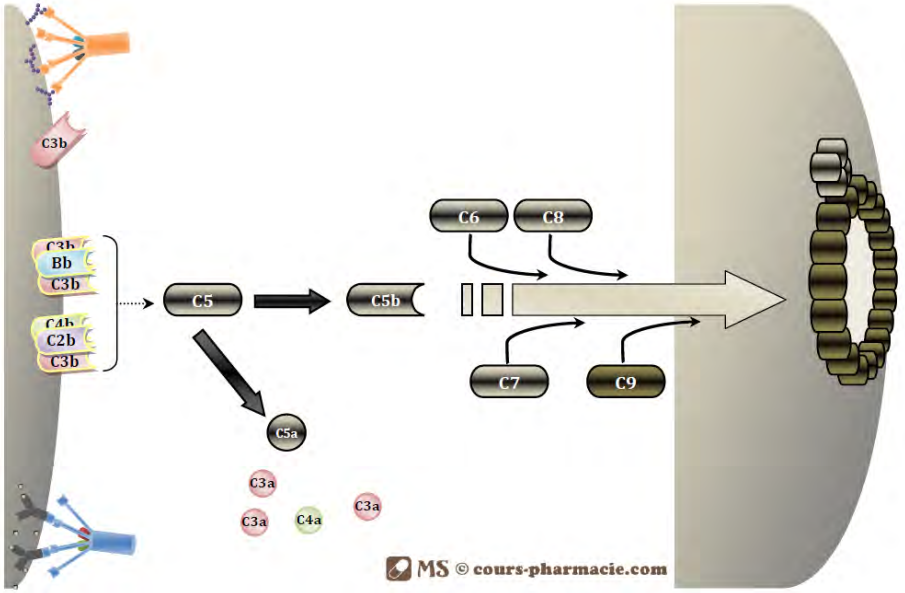
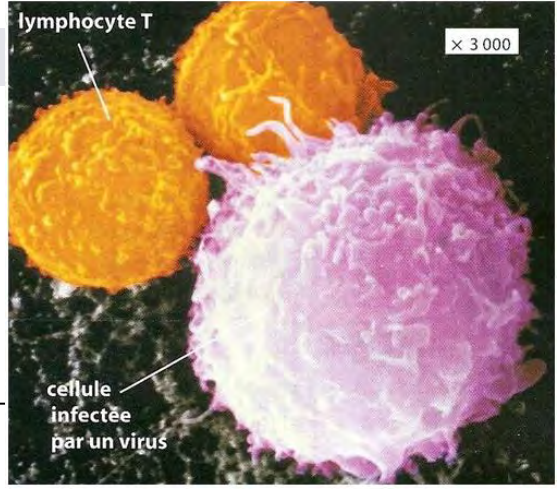
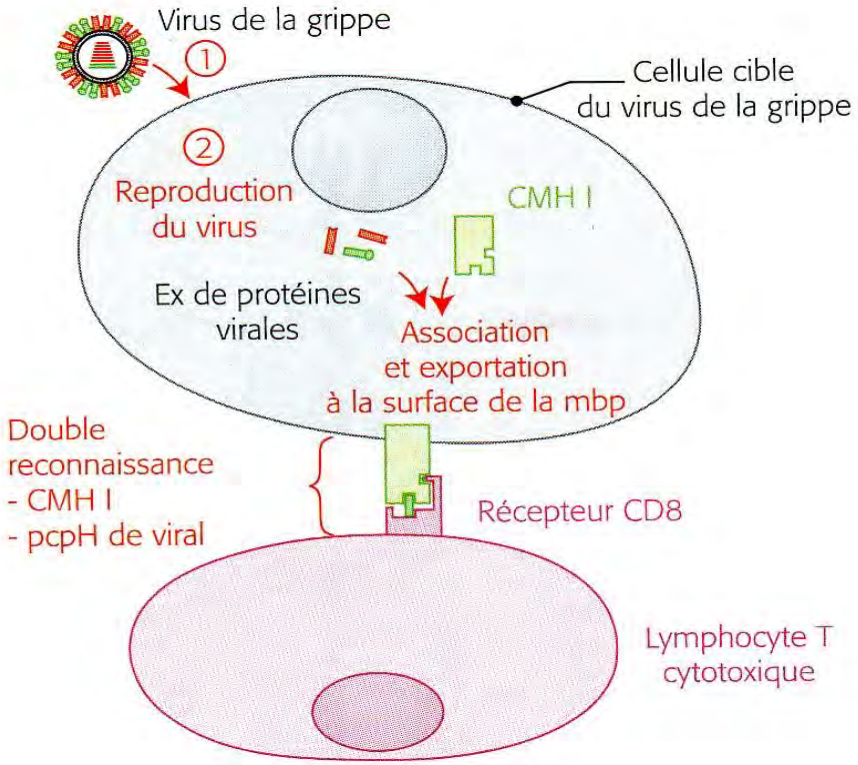


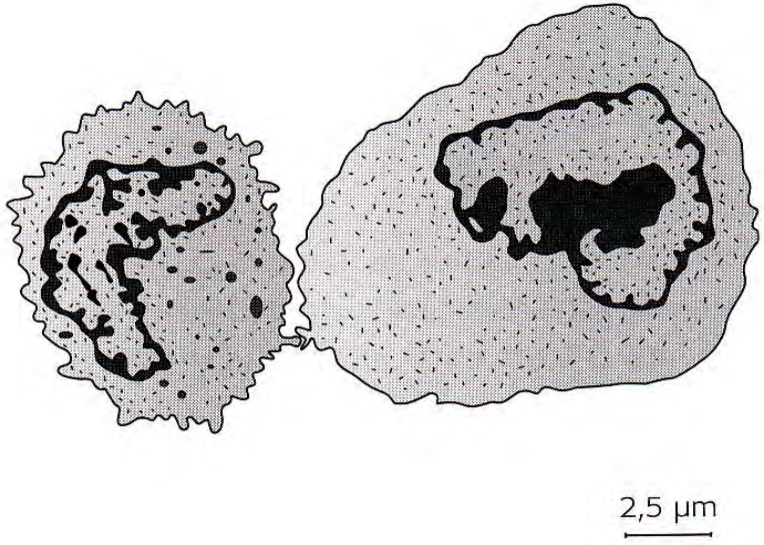
Schéma représentant les différents mécanismes rentrant en jeu dans la synthèse de la C5 convertase, ou de la C5 convertase alterne, au niveau des différentes voies d'activation du complément.



Lymphocyte T8 cytotoxique ou tueur

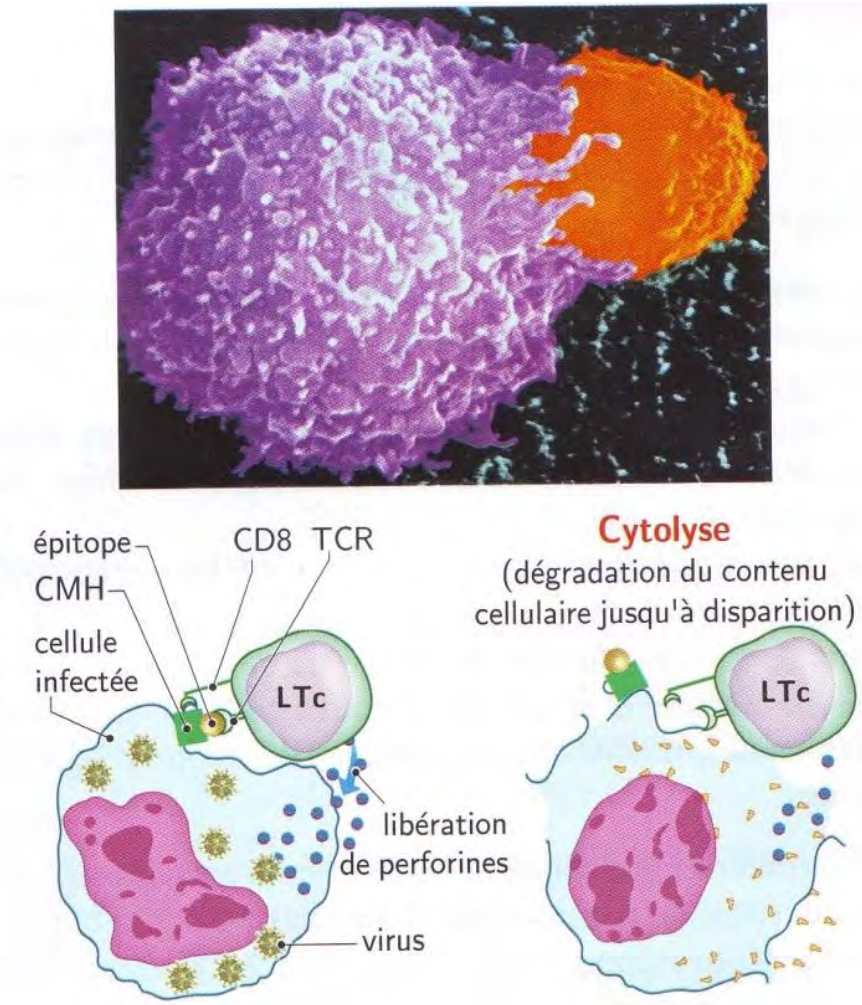




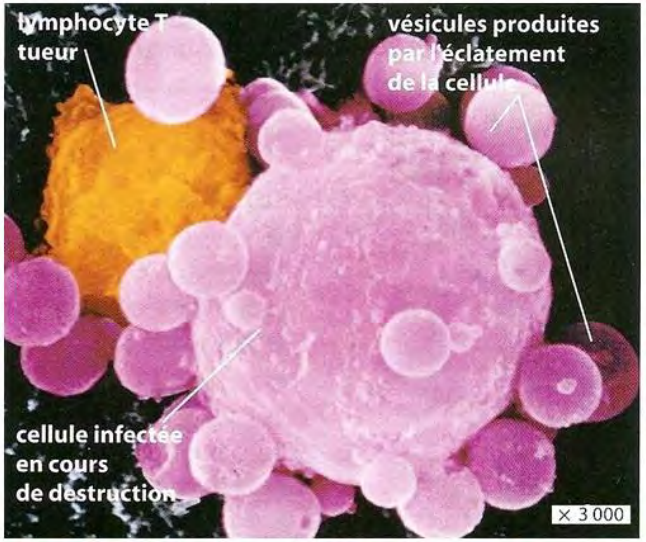


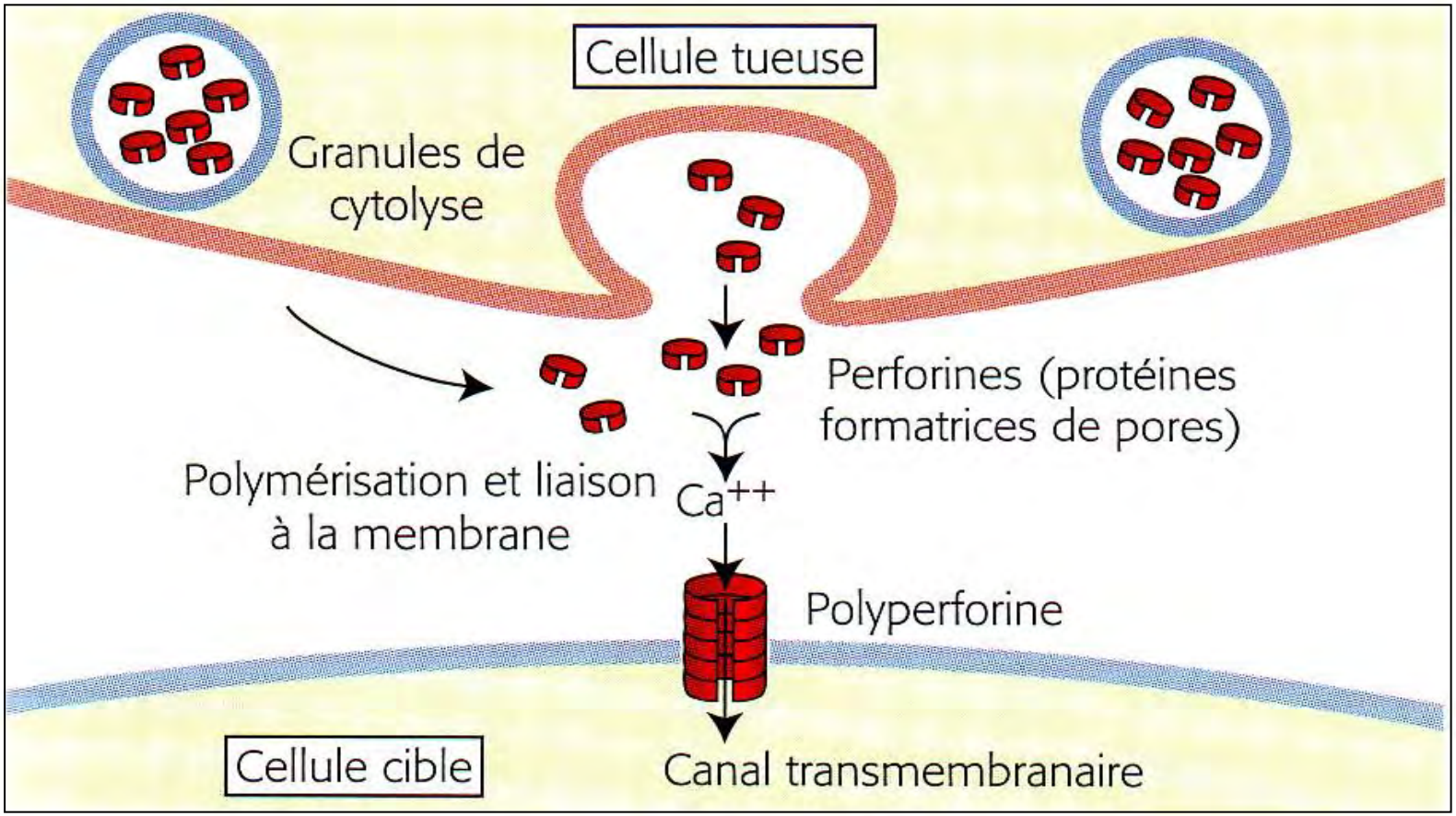
double reconnaissance spécifique entre le LTC et la cellule infectée

Lymphocyte T8 cytotoxique ou tueur



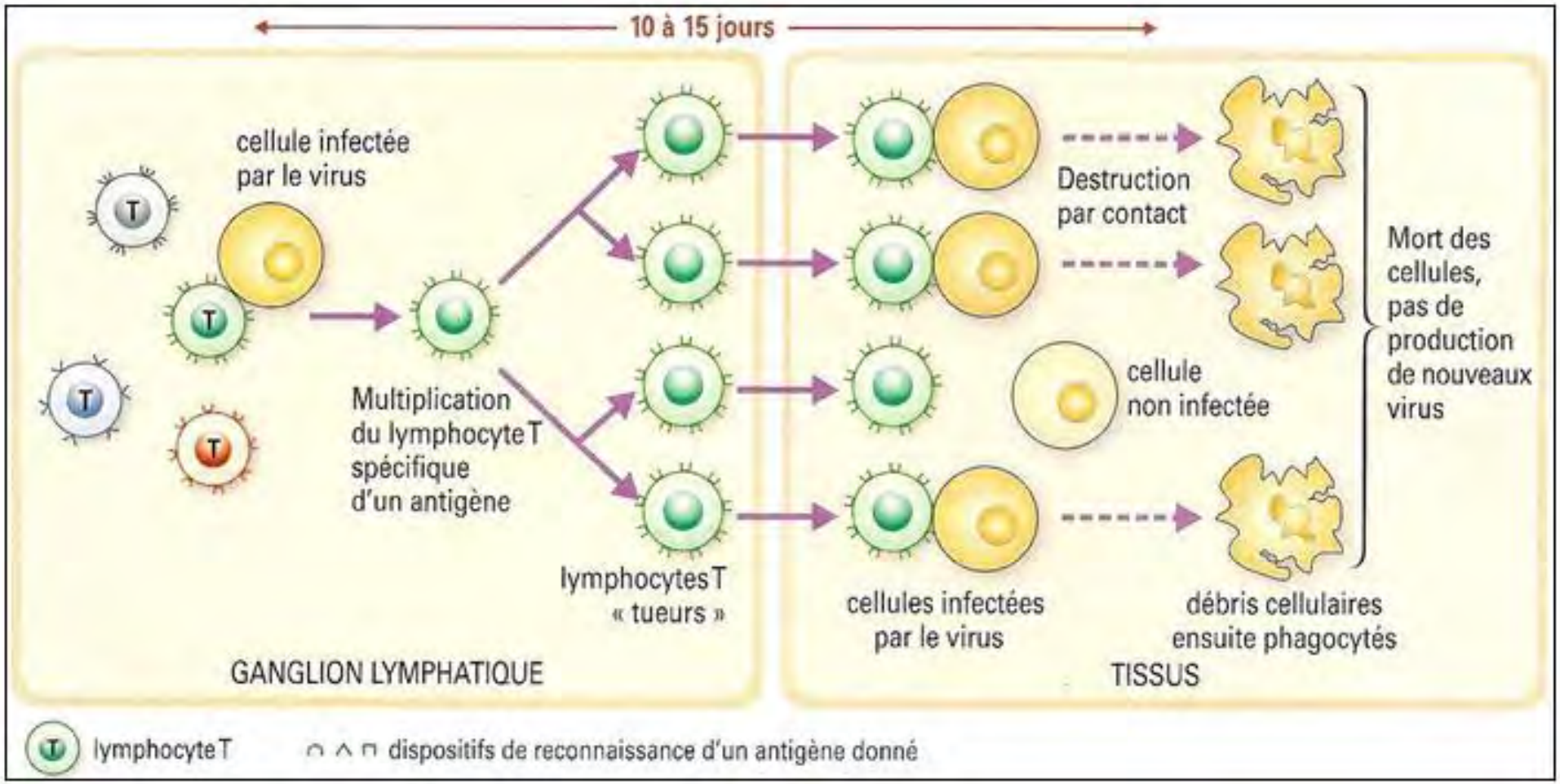
Libération des perforines par les lymphocytes T cytotoxiques par exocytose





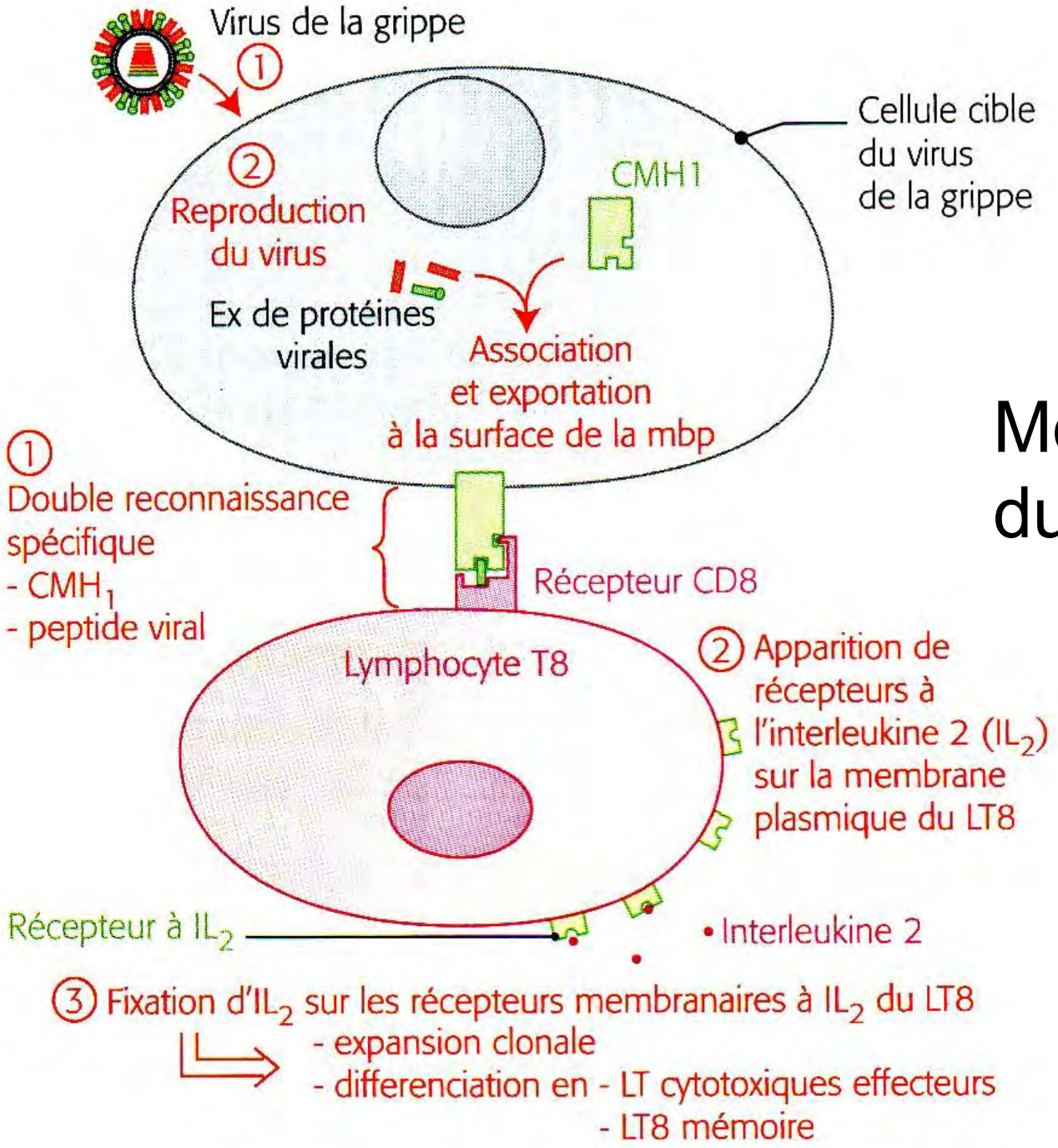
S. Capra Terminale ST2S 2013

Mode d'action des lymphocytes T8

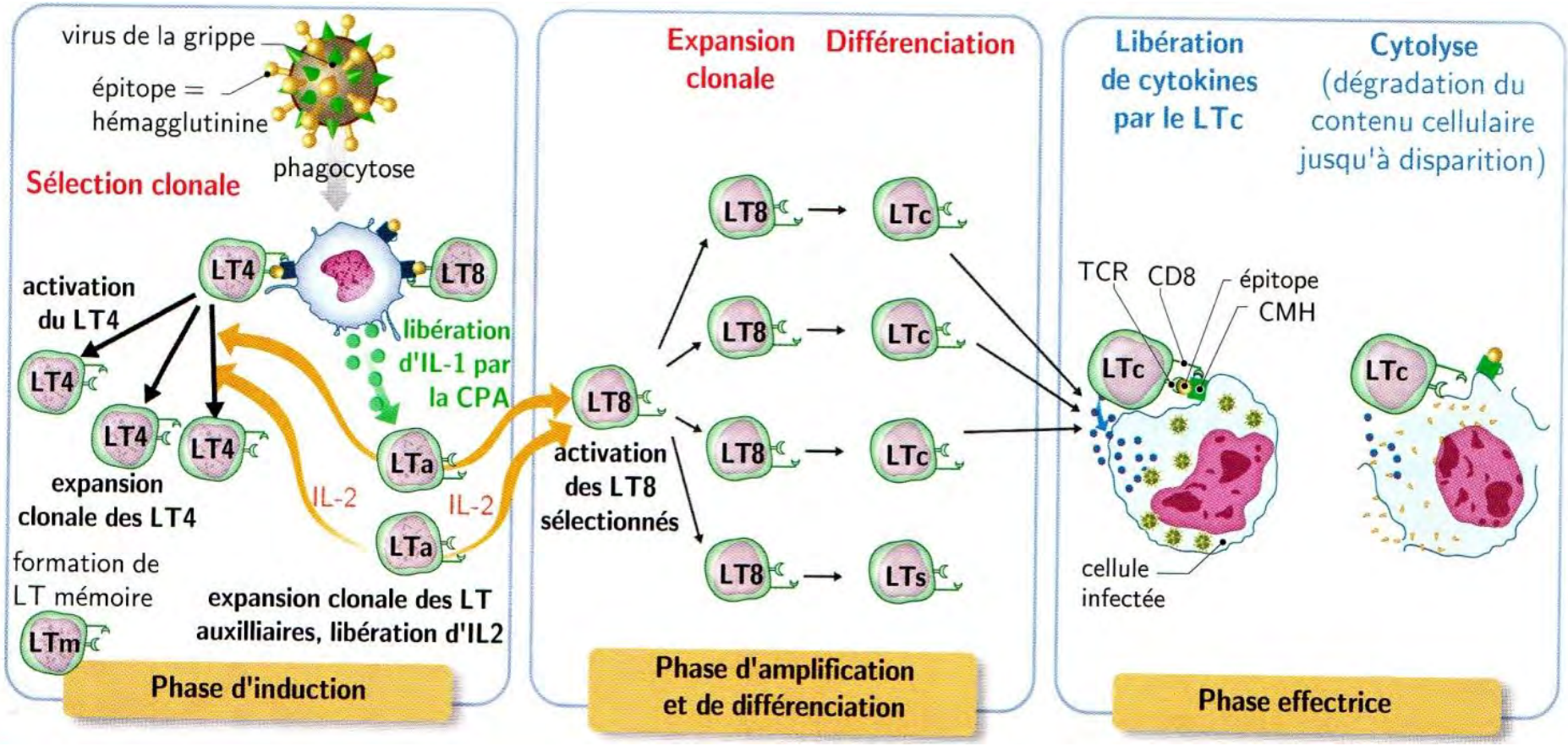


http://jeanvilarsciences.free.fr/?page_id=673

Mode d'activation du lymphocyte T8

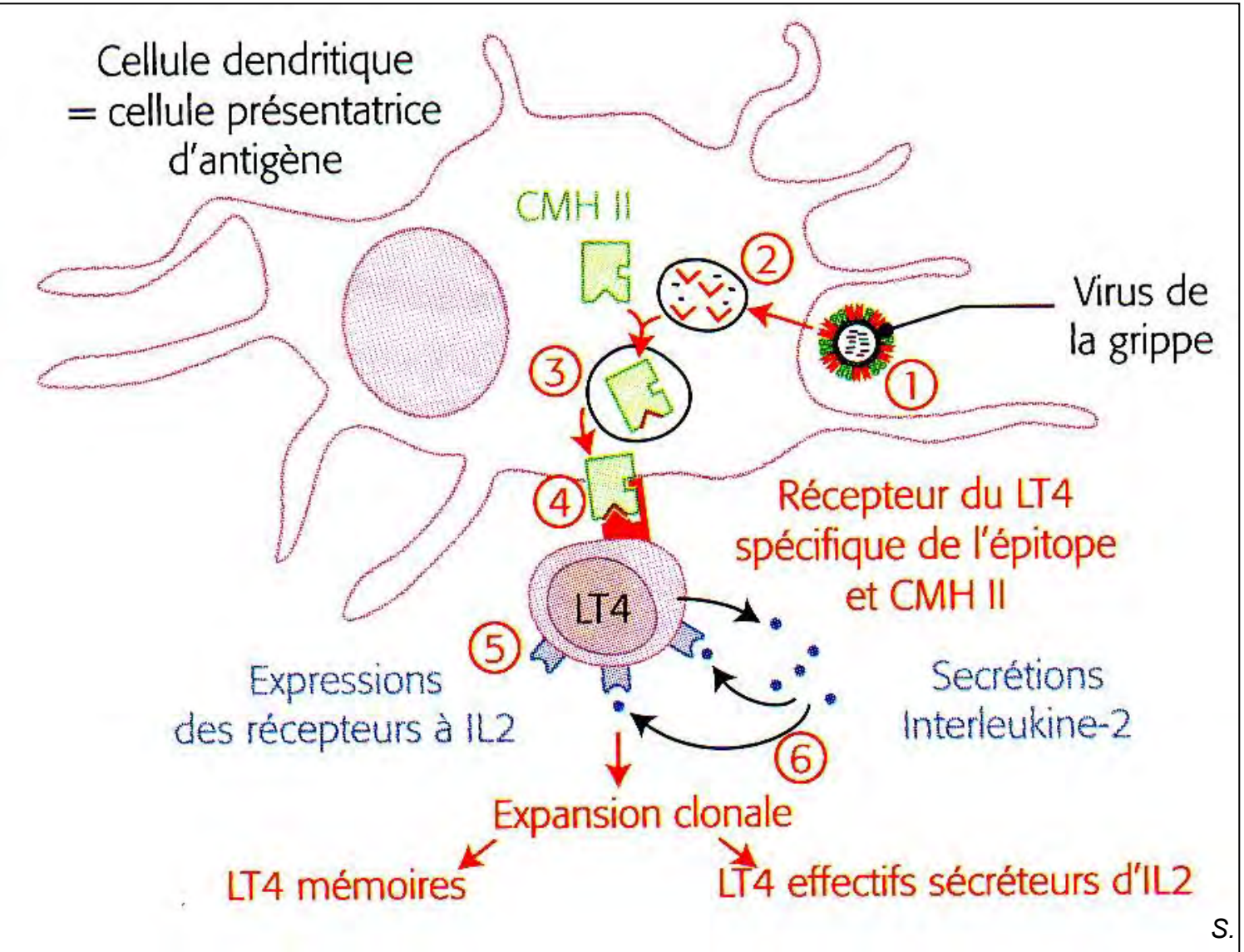


Activation des LTc

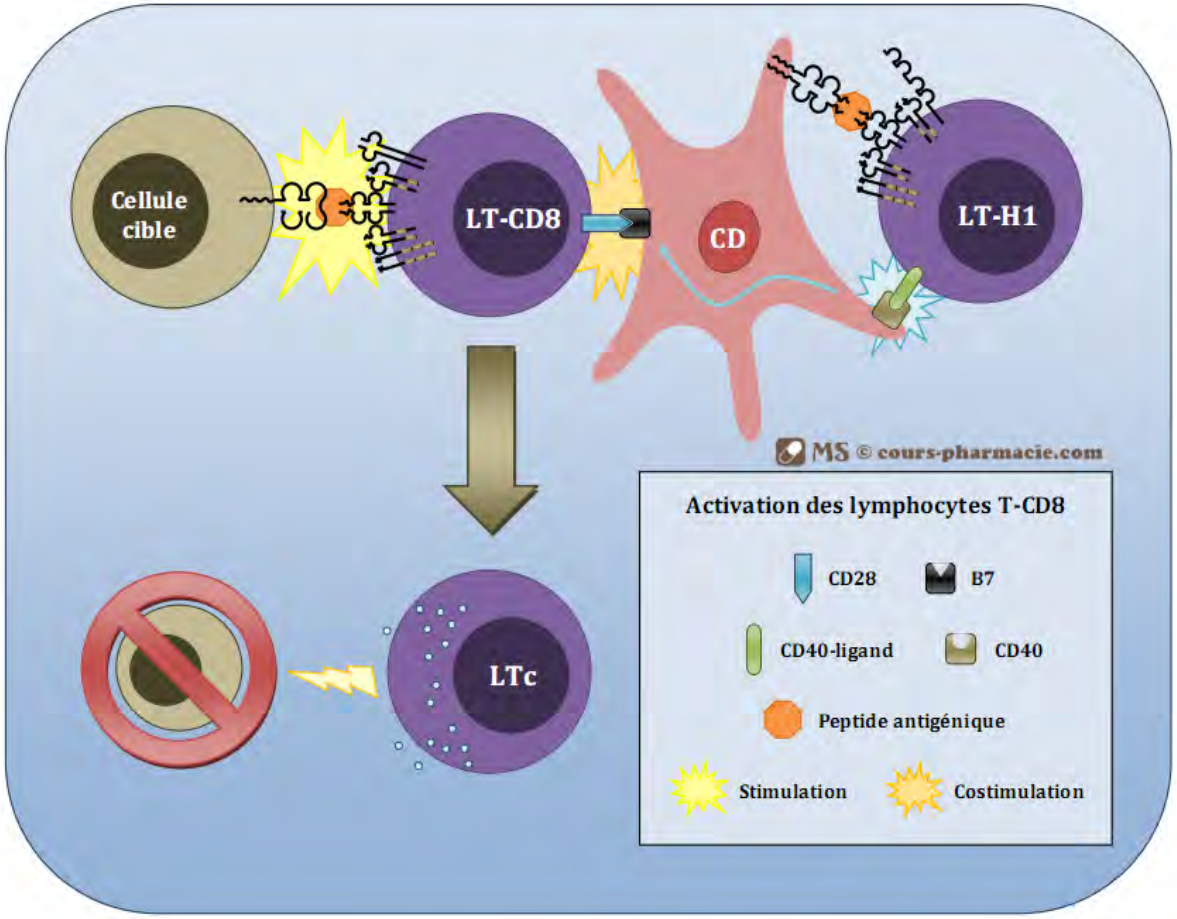


Fanchon et Malingue Terminale ST2S 2013

Mode d'activation du lymphocyte T4 ou chef d'orchestre

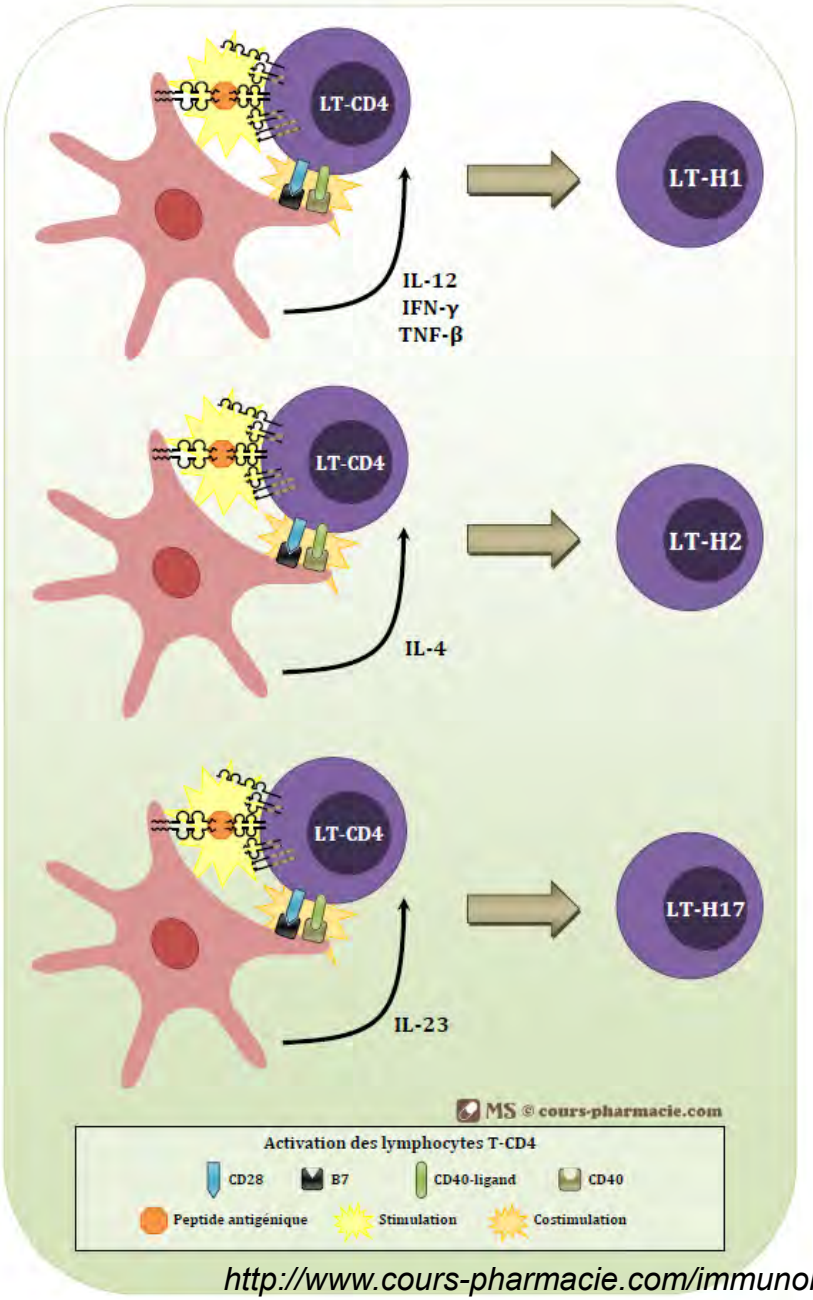


Activation du LT8



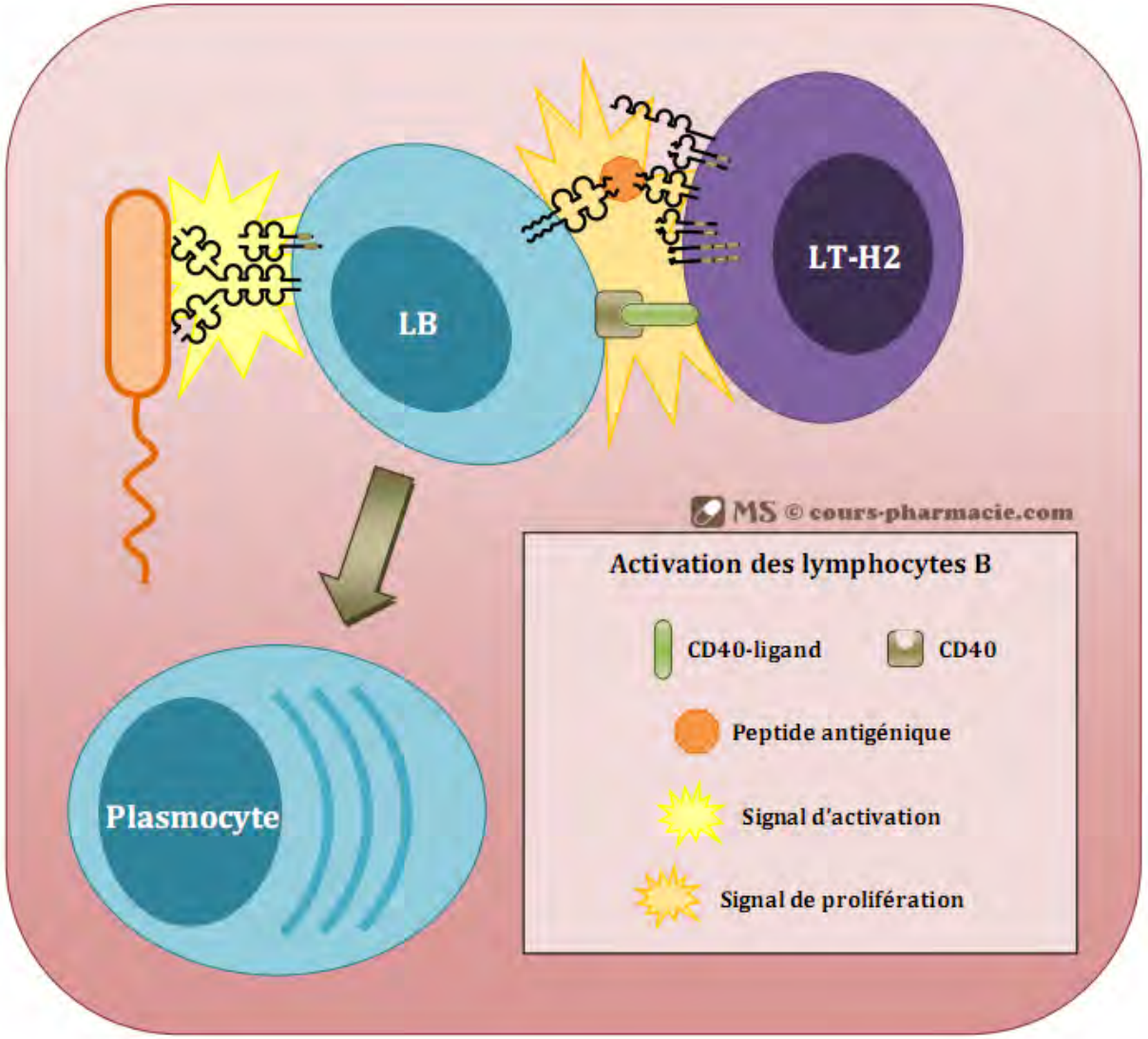
http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/activation-des-lymphocytes.html

LT4



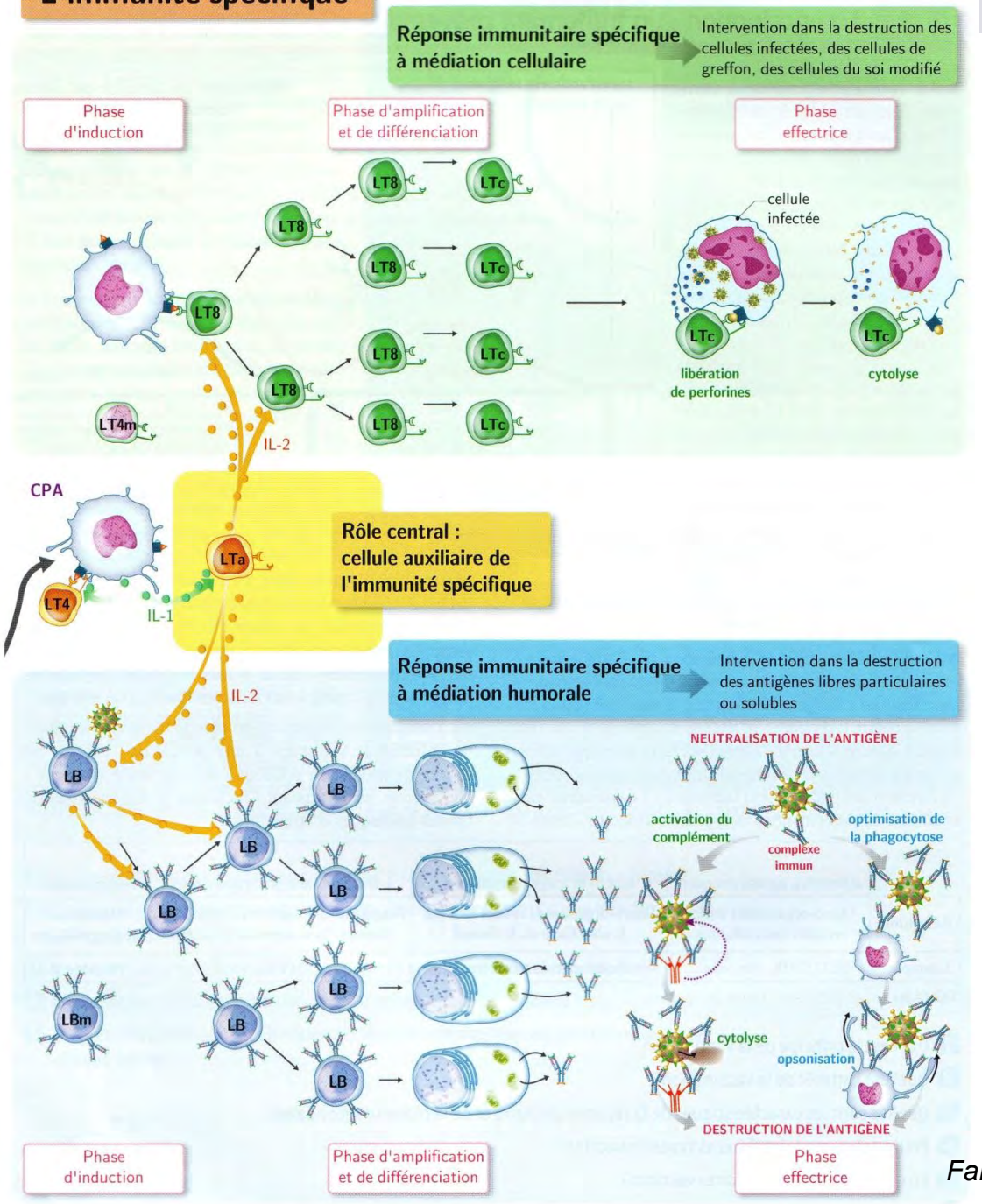
http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/activation-des-lymphocytes.html

LB



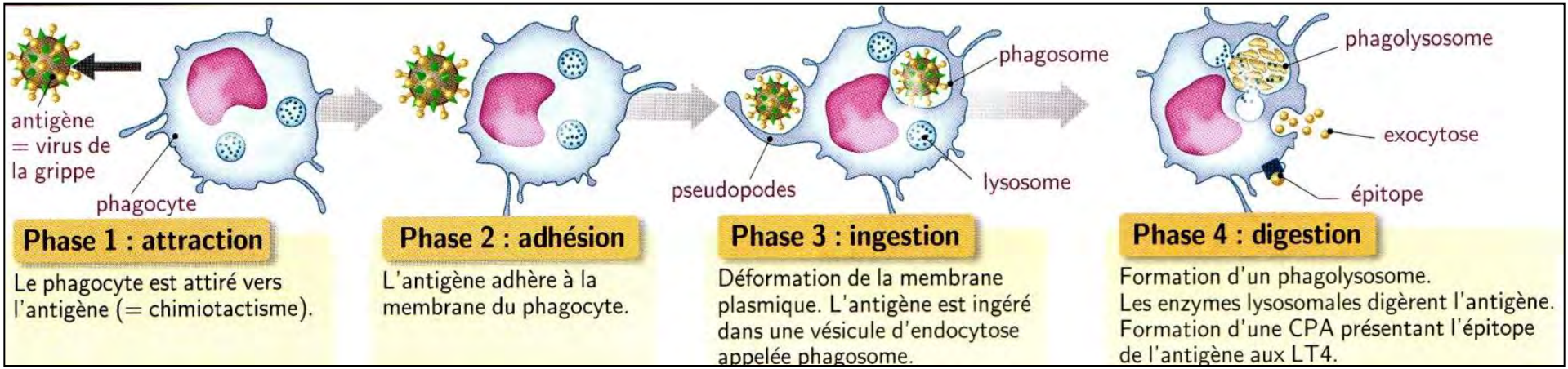
http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/activation-des-lymphocytes.html

L'immunité spécifique



Fanchon et Malingue Terminale ST2S 2013

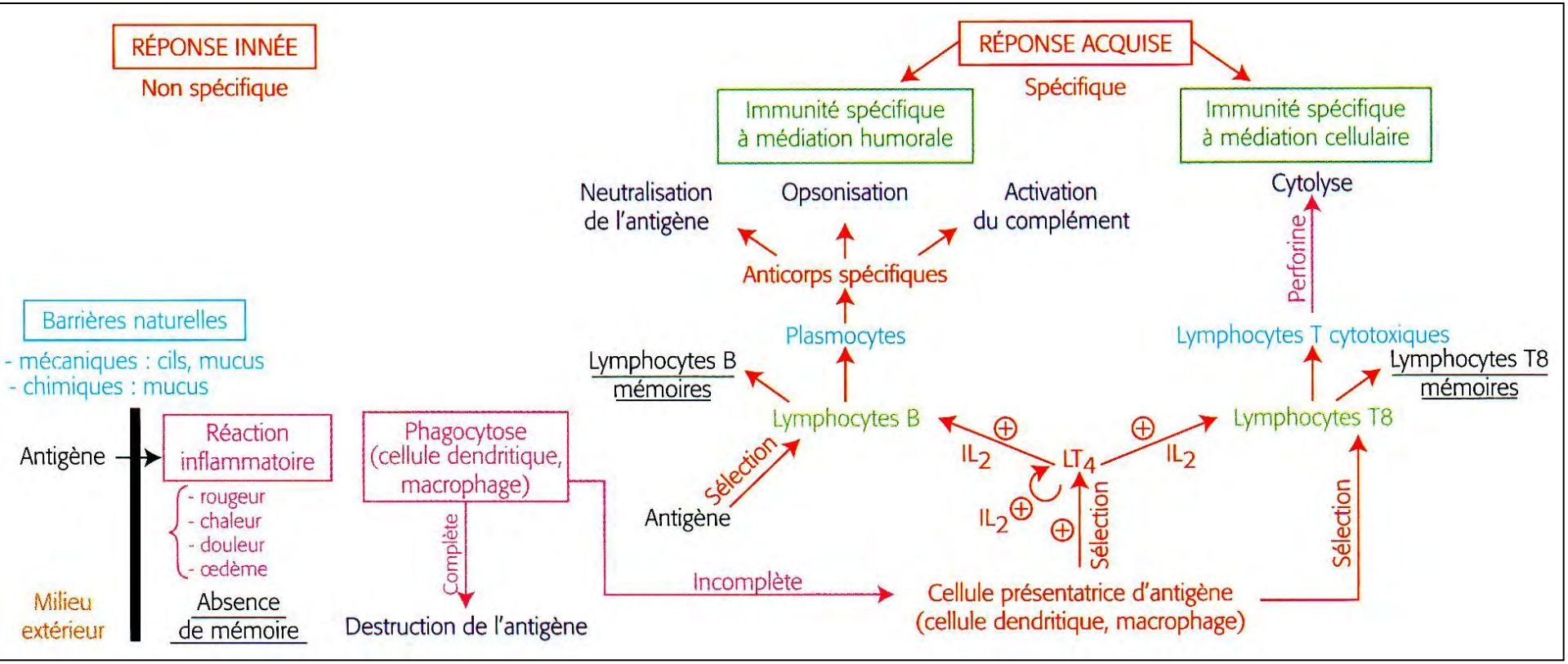
Interrelations entre immunité innée et réponse adaptative



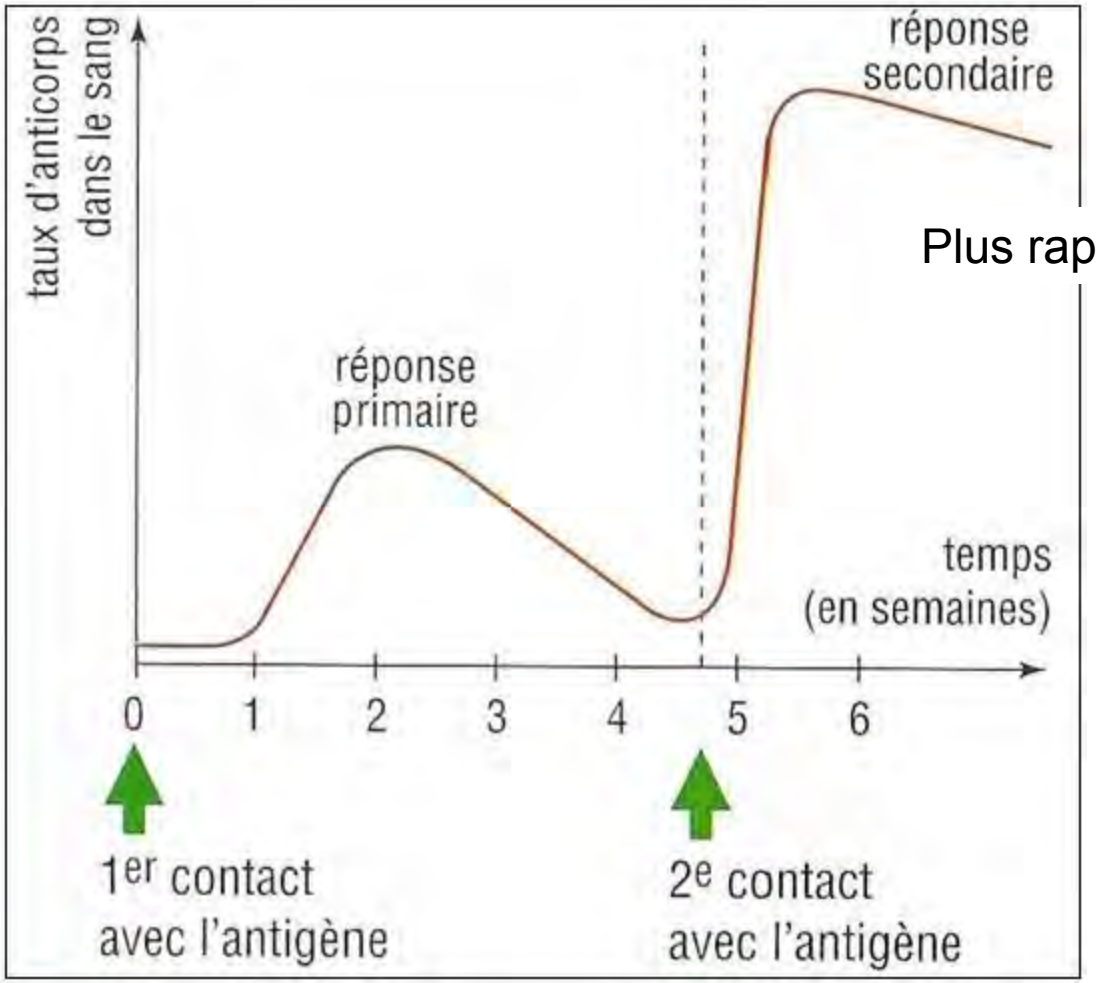
CPA : cellule présentatrice de l'antigène

Fanchon et Malingue Terminale ST2S 2013

Intégration des réponses innée et acquise suite à l'introduction dans l'organisme du virus de la grippe



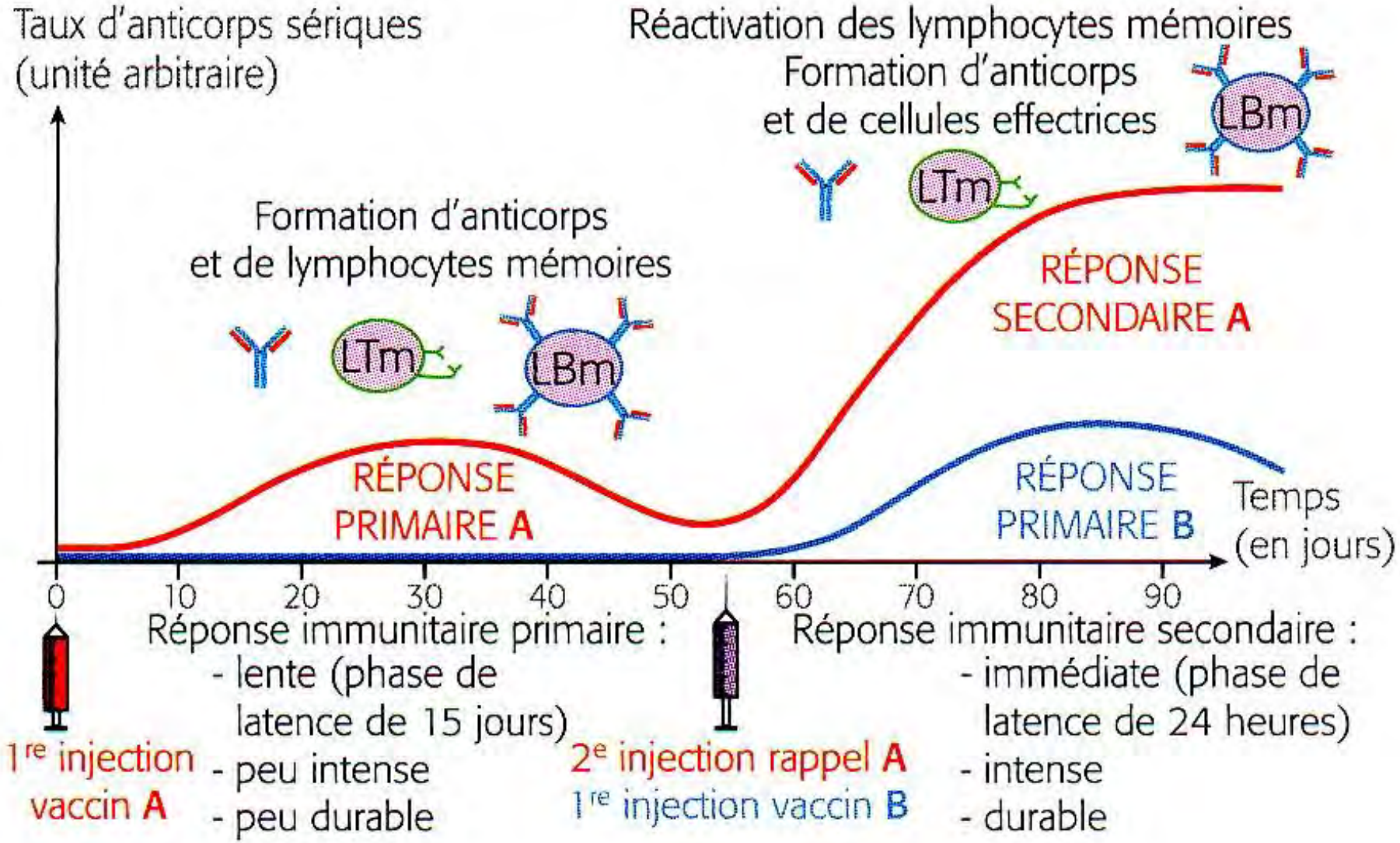
Notion de mémoire immunitaire



Plus rapide et plus intense

http://jeanvilarsciences.free.fr/?page_id=673

Réponse de l'organisme dans le cas de la réaction immunitaire à médiation humorale



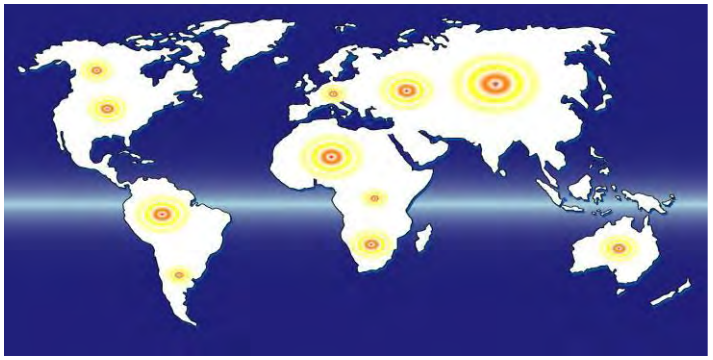
S. Capra Terminale ST2S 2013

Plan

- Immunité contre les agents pathogènes
  - Barrières naturelles et immunité innée
  - Immunité adaptative spécifique
    - Immunité à médiation humorale
    - Immunité à médiation cellulaire
- Présentation du virus de la grippe
  - Voies de transmission
  - Signes cliniques
  - Le virus et sa réplication
  - Traitements antiviraux
  - Variabilité des virus grippaux et notion d'épidémie et de pandémie
- Les pandémies du XX^{ème} siècle
- Immunité spécifique antigrippale et vaccination

Epidémiologie-Risque de transmission

Le virus grippal est ubiquitaire



Les épidémies de grippe sont observées partout dans le monde ; elles sont imprévisibles et de courte durée ; elles progressent rapidement et leur intensité est variable selon les années.

Adultes 1/10

Enfants 1/3

28 morts pour 100 000 en France*
10.000 à 40.000 morts par an aux USA**

* CARRAT F, J Epidemiol Community Health, 1995
** CDC. MMWR. 2001;50(RR-04)1-46.

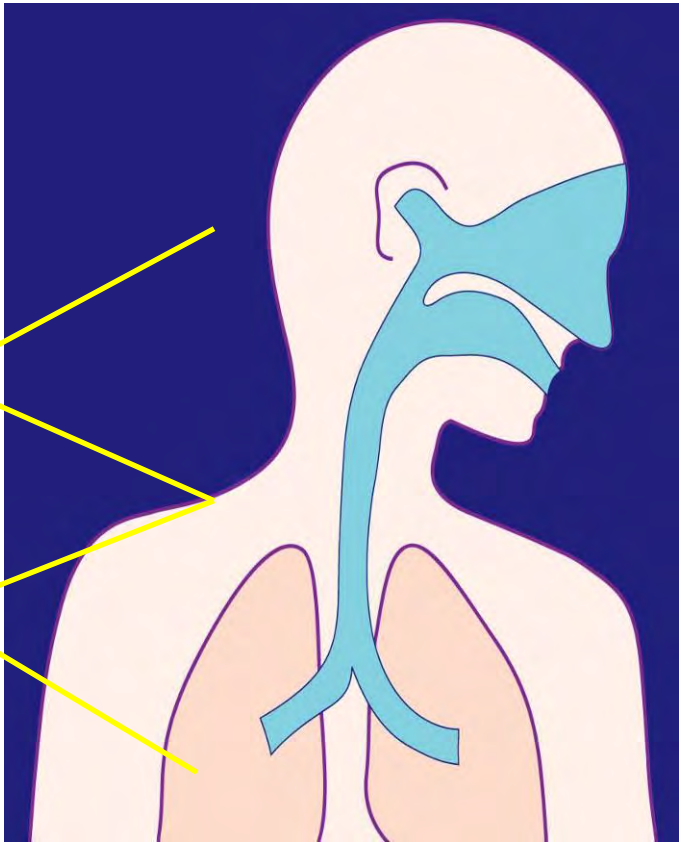
La grippe : une infection très contagieuse

Multiplication du virus

Arbre respiratoire supérieur

et

Arbre respiratoire inférieur



Incubation: 2 j

Portage du virus :

1-2 j avant les symptomes
4-5 j après le début des symptomes

Plus important chez les enfants

Plus long chez les patients immunodéprimés

Période contagieuse: tant que le virus est présent

Transmission directe par gouttelettes

Le virus se propage par les gouttelettes de salive émises lors de la toux, des éternuements ou de la parole

Le virus entre par les muqueuses respiratoires : nez, bouche, conjonctive …

Transmission indirecte par les mains

Ro : une « échelle de Richter » des maladies transmissibles …

- **R0 ou taux de reproduction de base**
  nombre moyen de nouvelles infections créées par une personne nouvellement infectée, dans une population de personnes sensibles.

- Exemples :
  - **Rougeole R0 = 15 à 20**
  - **Grippe R0 = 2 à 4**
  - **Variole R0 = 3**
  - **SRAS R0 = 2**
  - **Hépatite B**
    - **chez les homosexuels R0 = 4 à 8,8**
    - **chez les hétérosexuels R0 = 1,1**

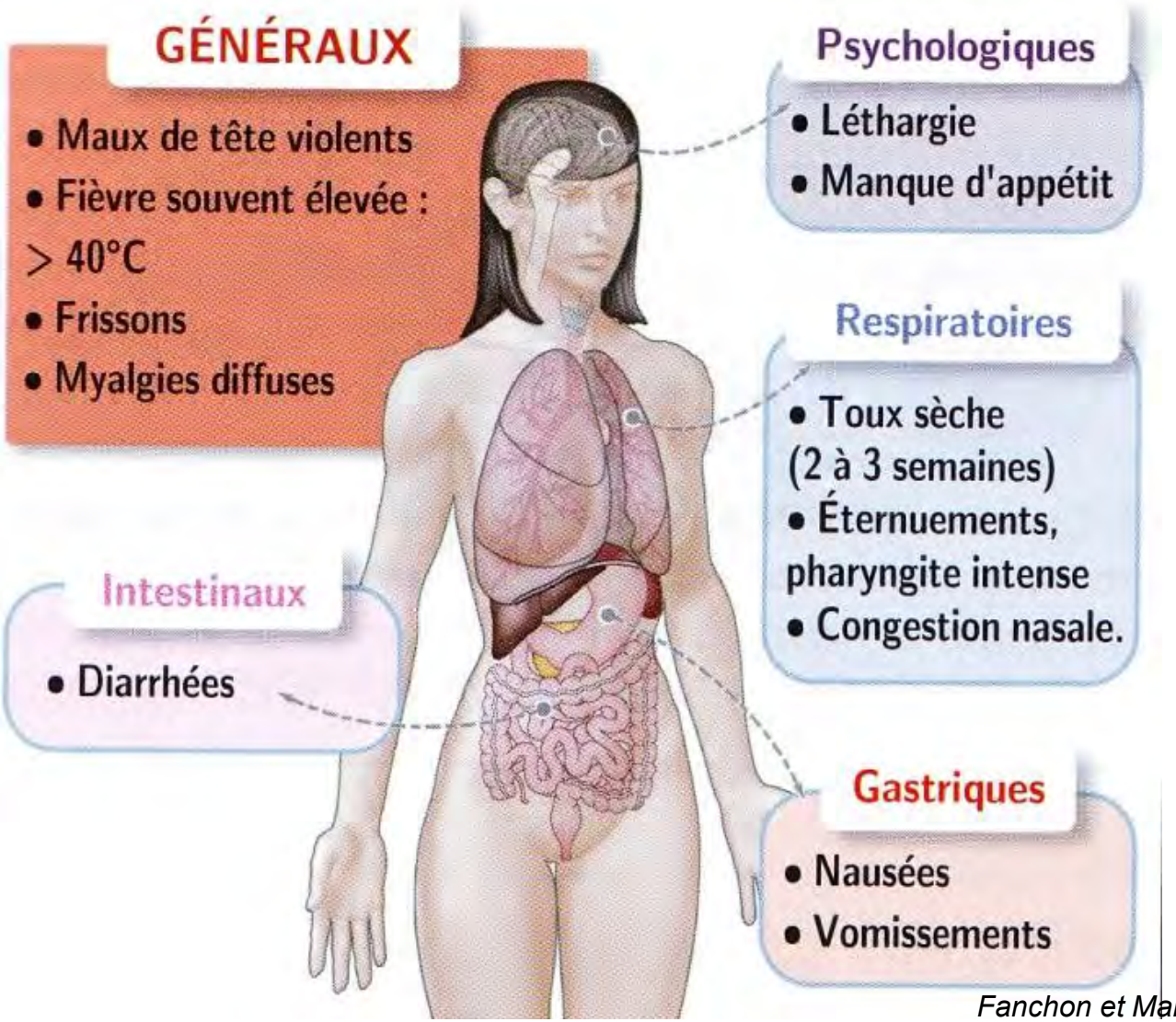
Signes cliniques

La grippe-signes cliniques

- Début brutal :
  - Fièvre :
    - souvent élevée (39-40°C)
    - 2 à 4 j
    - V grippal : diminution transitoire
  - Céphalées
  - Toux
  - Pharyngite
  - Myalgies
  - Asthénie

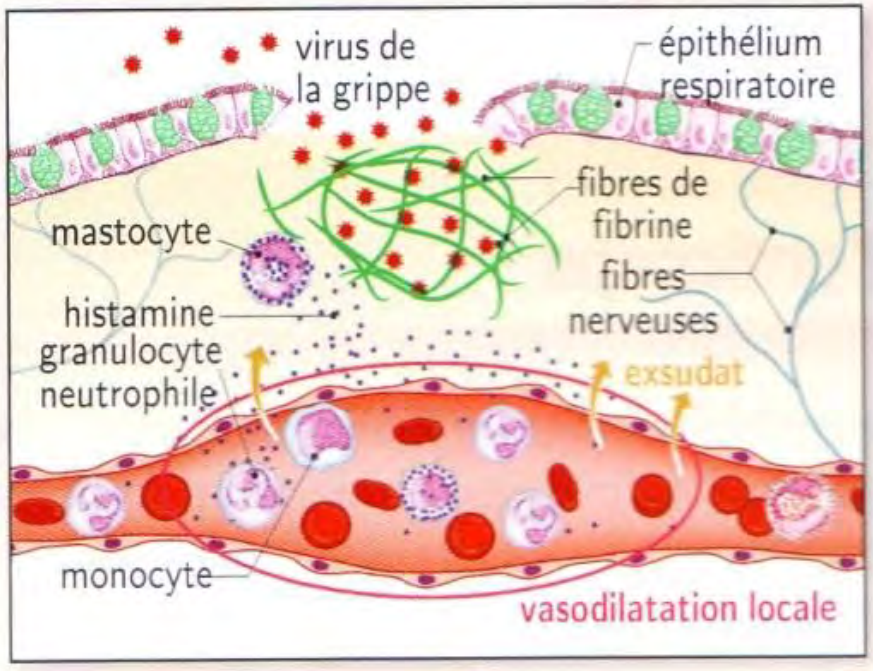
- Durée : 1 semaine environ ; possibilité persistance toux et asthénie pendant 15j
- Complications (facteurs de mortalité) :
  - Pneumonie virale, avec syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) ; « orage cytokinique »
  - Surinfections bactériennes : pneumocoque+++

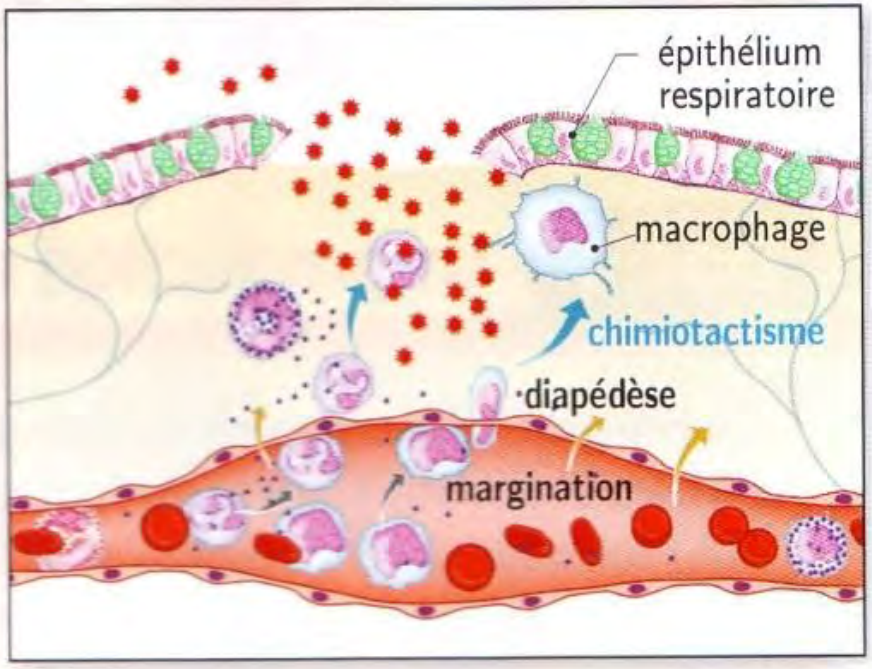
Signes cliniques de la grippe



Fanchon et Malingue Terminale ST2S 2013

Conséquences de la grippe au niveau de l'arbre respiratoire

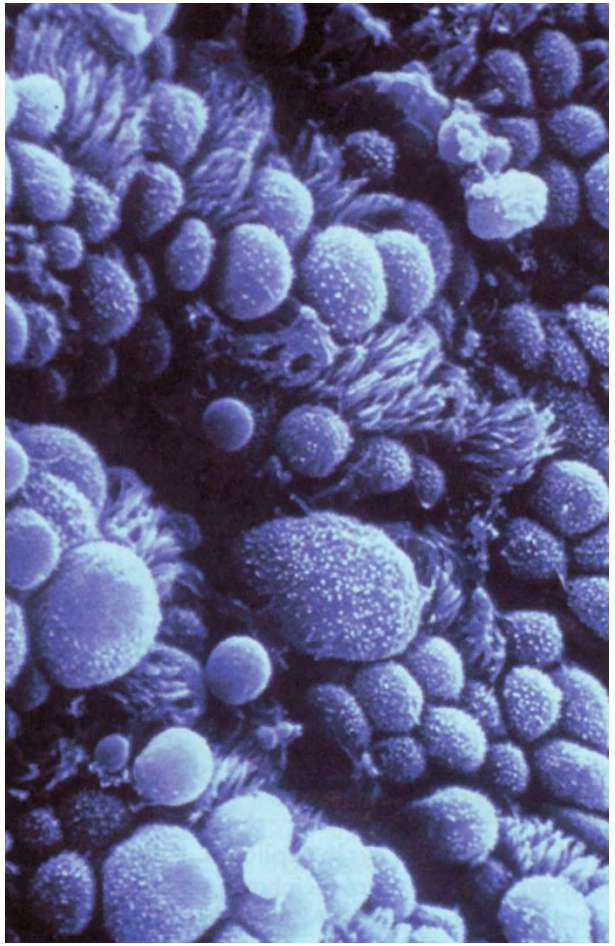




Fanchon et Malingue Terminale ST2S 2013

Destruction de l'épithélium cilié

Epithélium respiratoire non infecté



Epithélium respiratoire infecté par le virus grippal

⇒ **Surinfections bactériennes**

Source : S.van der Werf

Grippe et syndrome grippal

- Maladie infectieuse fréquente et contagieuse
- Mode épidémique automno-hivernal

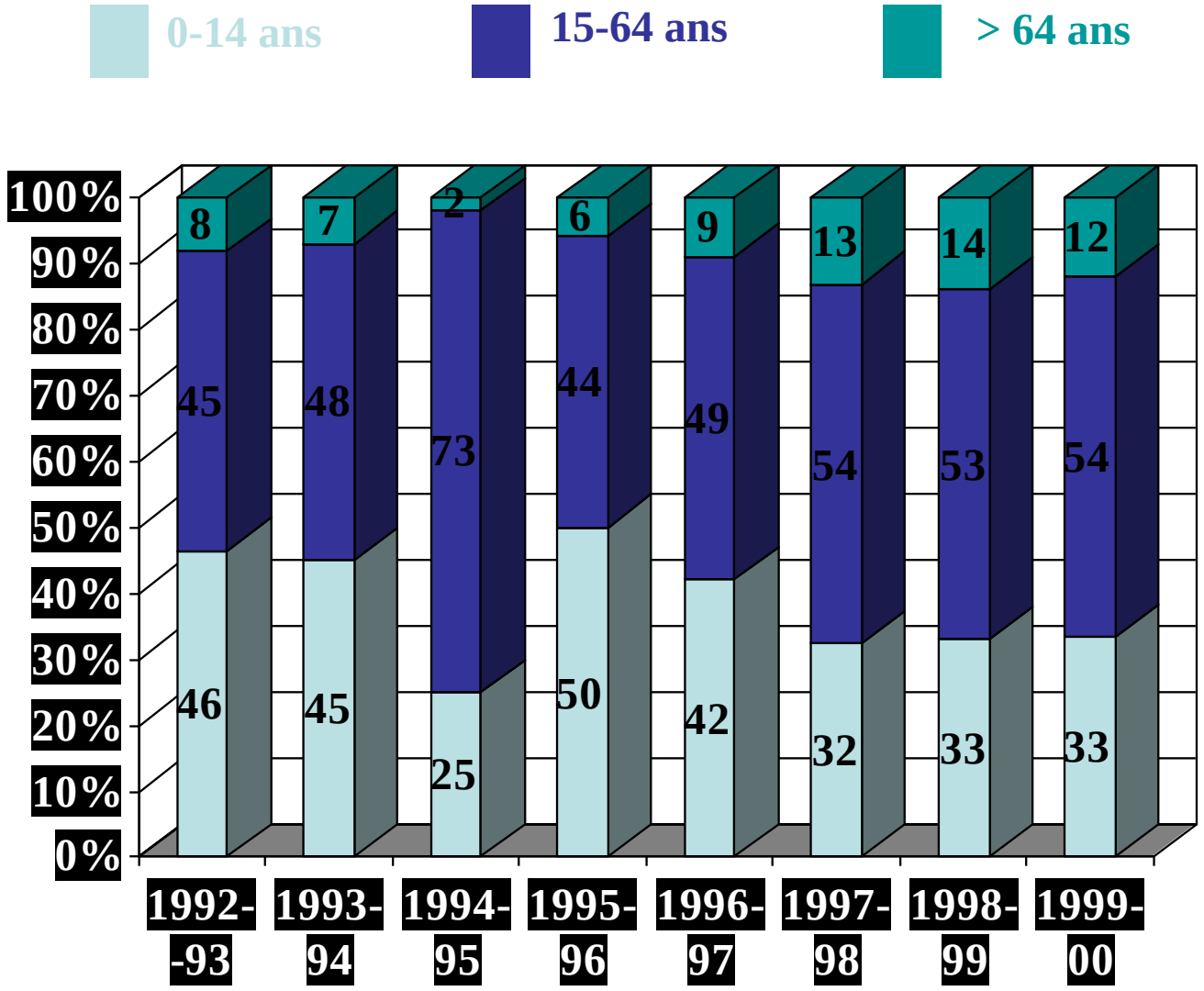
- Grippe : causée par trois virus à ARN de la famille des *Orthomyxoviridae* (Myxovirus influenzae A, B et C)
- Syndrome grippal : ensemble de symptômes évoquant une grippe ; peut être causé par différents agents pathogènes viraux (virus respiratoires dont les rhinovirus) ou bactériens (*Mycoplasma pneumoniae*)
- Le diagnostic clinique n'est pas toujours suffisant et nécessite le recours au diagnostic biologique pour confirmer infection par un virus grippal

Grippe versus rhume

Symptômes	Grippe	Rhume
Début	▪ **Aigu**	▪ **Progressif**
Fièvre	▪ Elevée (38 à 40°C) +/- V grippal	▪ Rare
Toux	▪ Fréquente, sèche	▪ Peu fréquente
Maux de tête	▪ Intenses	▪ Peu fréquents
Courbatures	▪ Intenses et précoces	▪ Peu fréquentes
Malaise général	▪ Intense et précoce	▪ Rare
Rhinorrhées	▪ Peu fréquentes	▪ Abondantes et très courantes

Nicholson KG. Oxford Blackwell Science, London, 1998 : 219-64.
Snacken R. Dis Manag Health Out Comes, 2000 ; 8 (2) : 79-85.
Gwaltnev JM. Am J Med, 2002 ; 112 (6A) : 13-18.
Huraux JM. Virologie Paris, Flammarion, 1985 : 161.

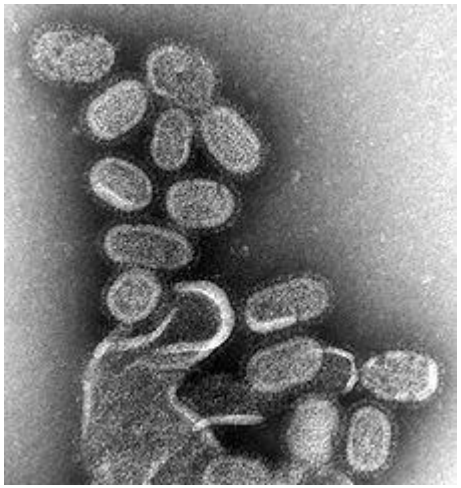
Grippe : une maladie des sujets jeunes !



Source: GROG

Grippe chez les sujets âgés

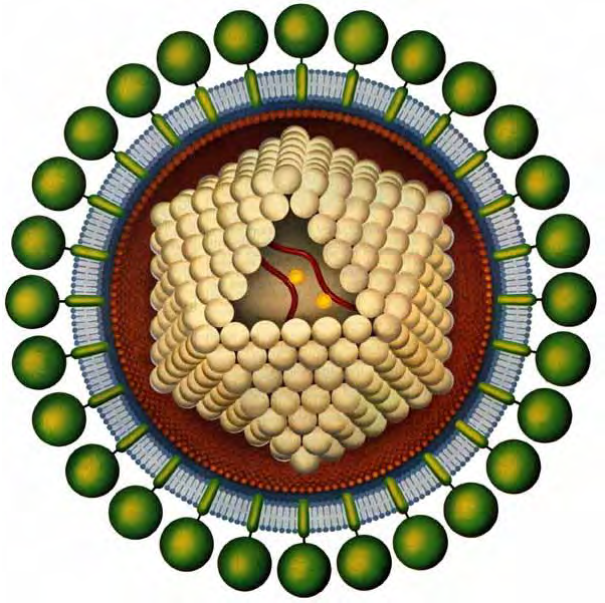
- Rares formes primitives graves
- Fréquence des formes atypiques (notamment sans fièvre)
- Fréquence des complications potentiellement mortelles :
  - Surinfection bactérienne à type de pneumonie (souvent à pneumocoque)
  - Décompensation cardiaque



Le virus et sa réplication

Définition d'un virus

- Micro-organisme composé :
  - D'un génome (ARN ou ADN)
  - D'une capside (protéines)
  - Option : enveloppe lipidique

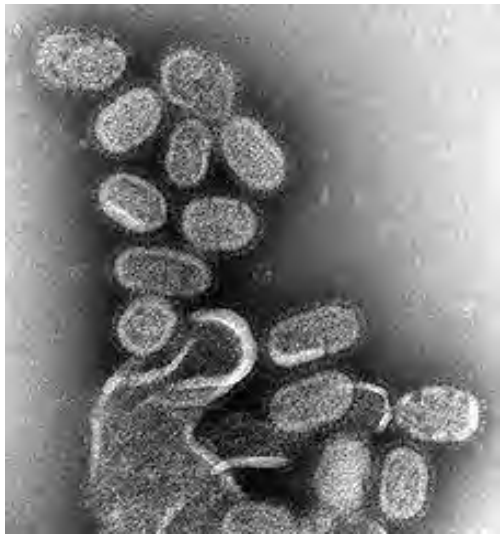


Particule de HIV

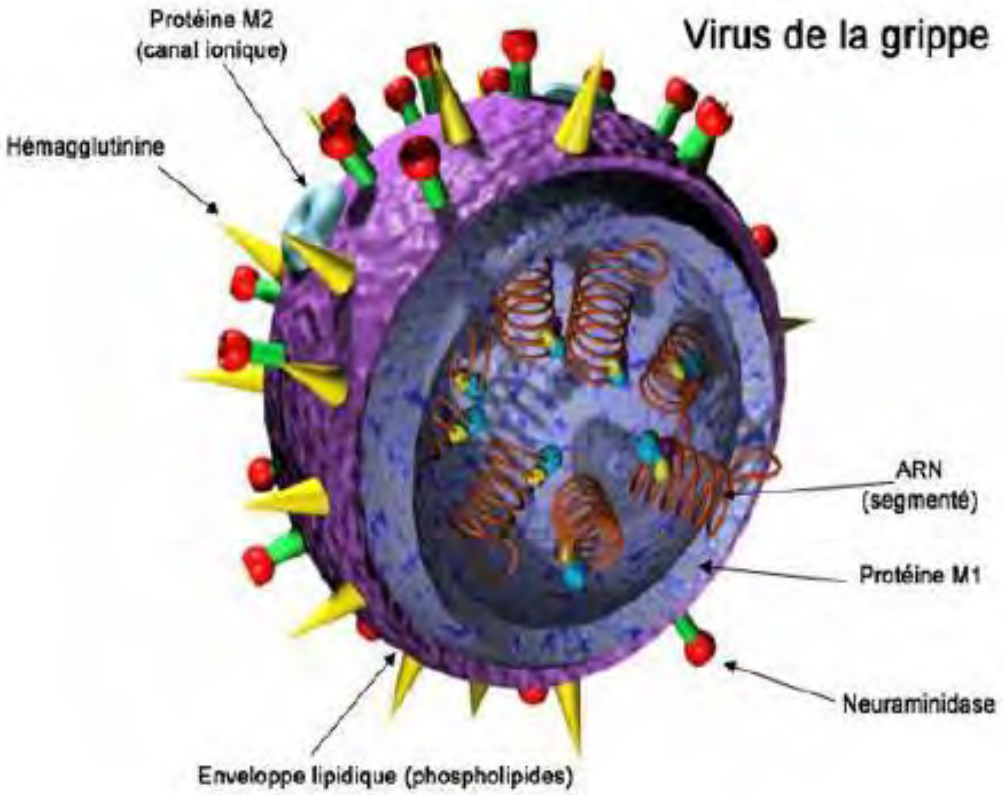
semsci.u-strasbg.fr/sida.htm

- Parasite intracellulaire obligatoire
  - Possibilité de résister dans le milieu extérieur
  - Multiplication intracellulaire

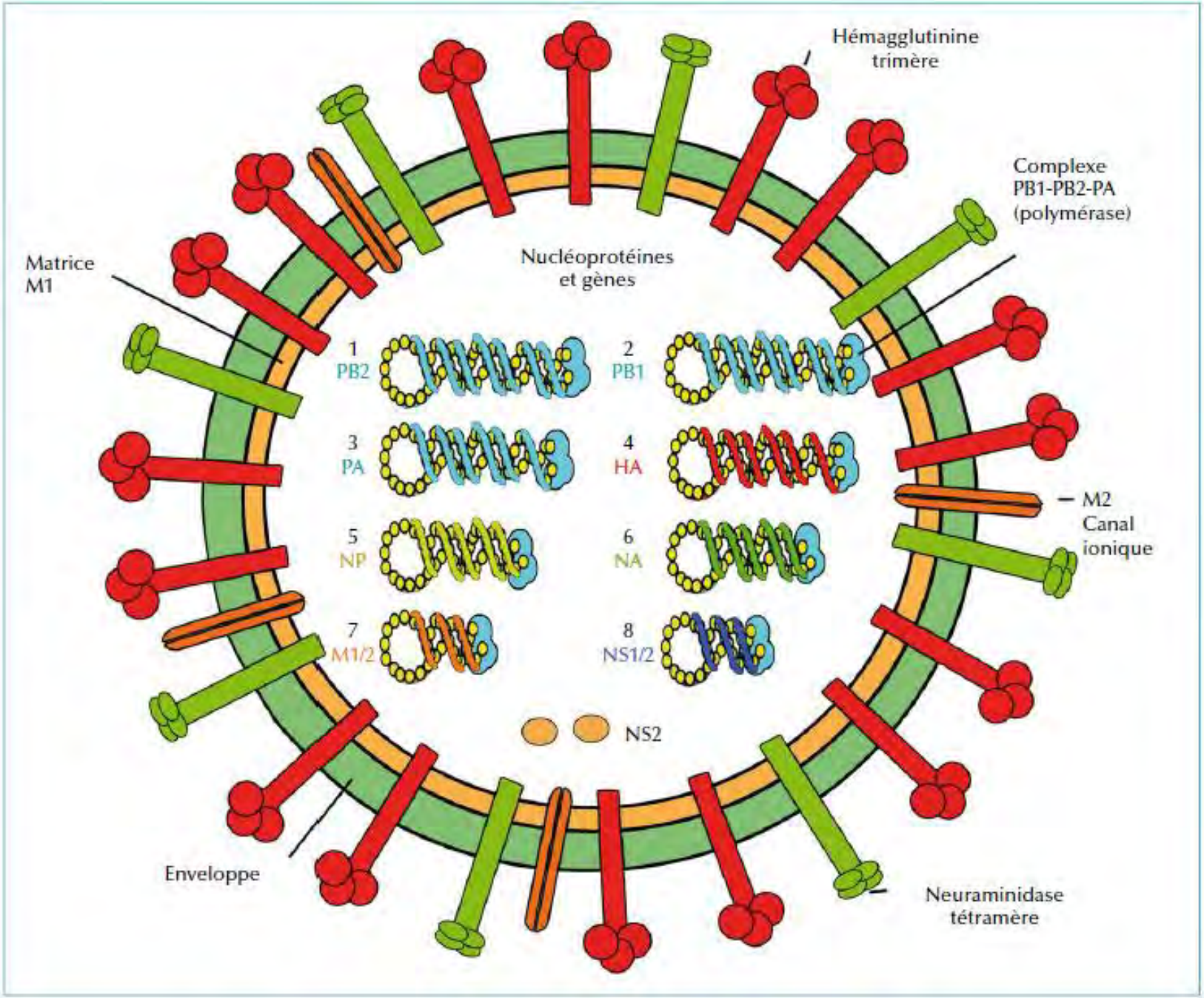
ARN : acide ribonucléique ; ADN : acide désoxyribonucléique



Carte d'identité du virus

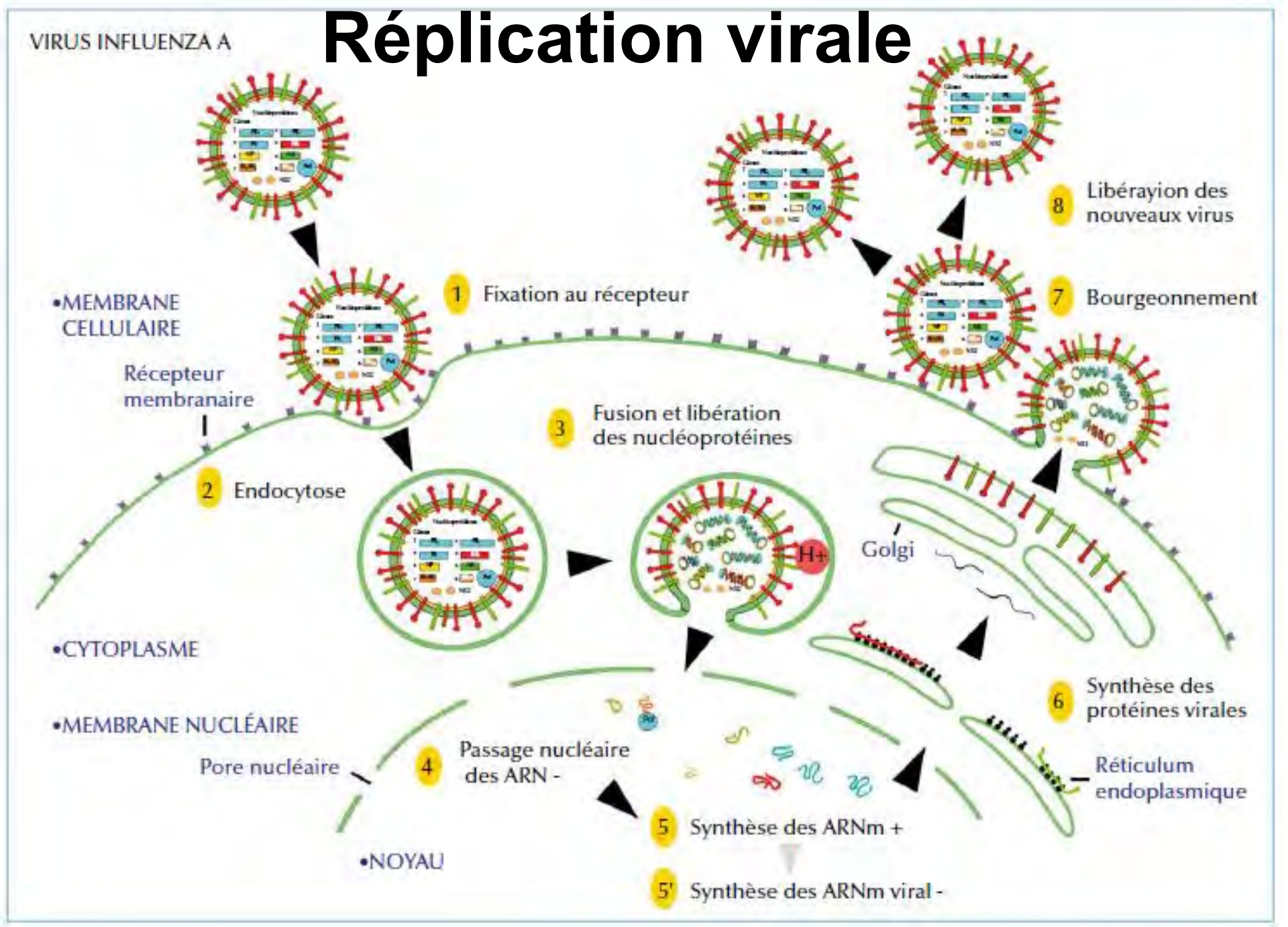


- Famille des *Orthomyxoviridae*
- Genres *Influenzavirus* A, B et C avec 3 types de virus A, B et C
- 80 à 120 nm de diamètre
- Génome : ARN négatif segmenté (8 pour A et B ; 7 pour C)
- Capside : tubulaire à symétrie hélicoïdale
- Enveloppe : dérivée de la membrane plasmique et 2 glycoprotéines d'enveloppe : hémagglutinine et neuraminidase

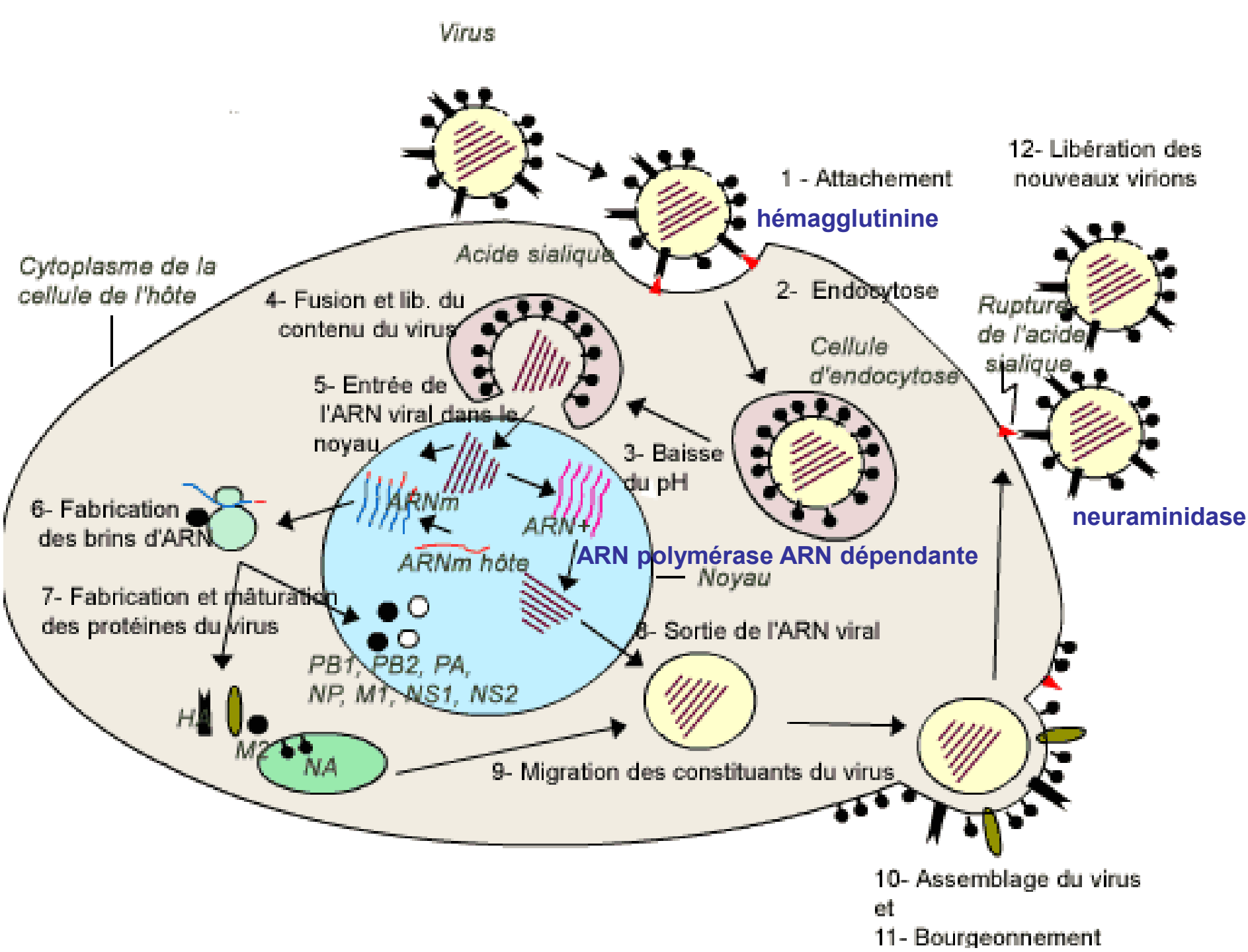


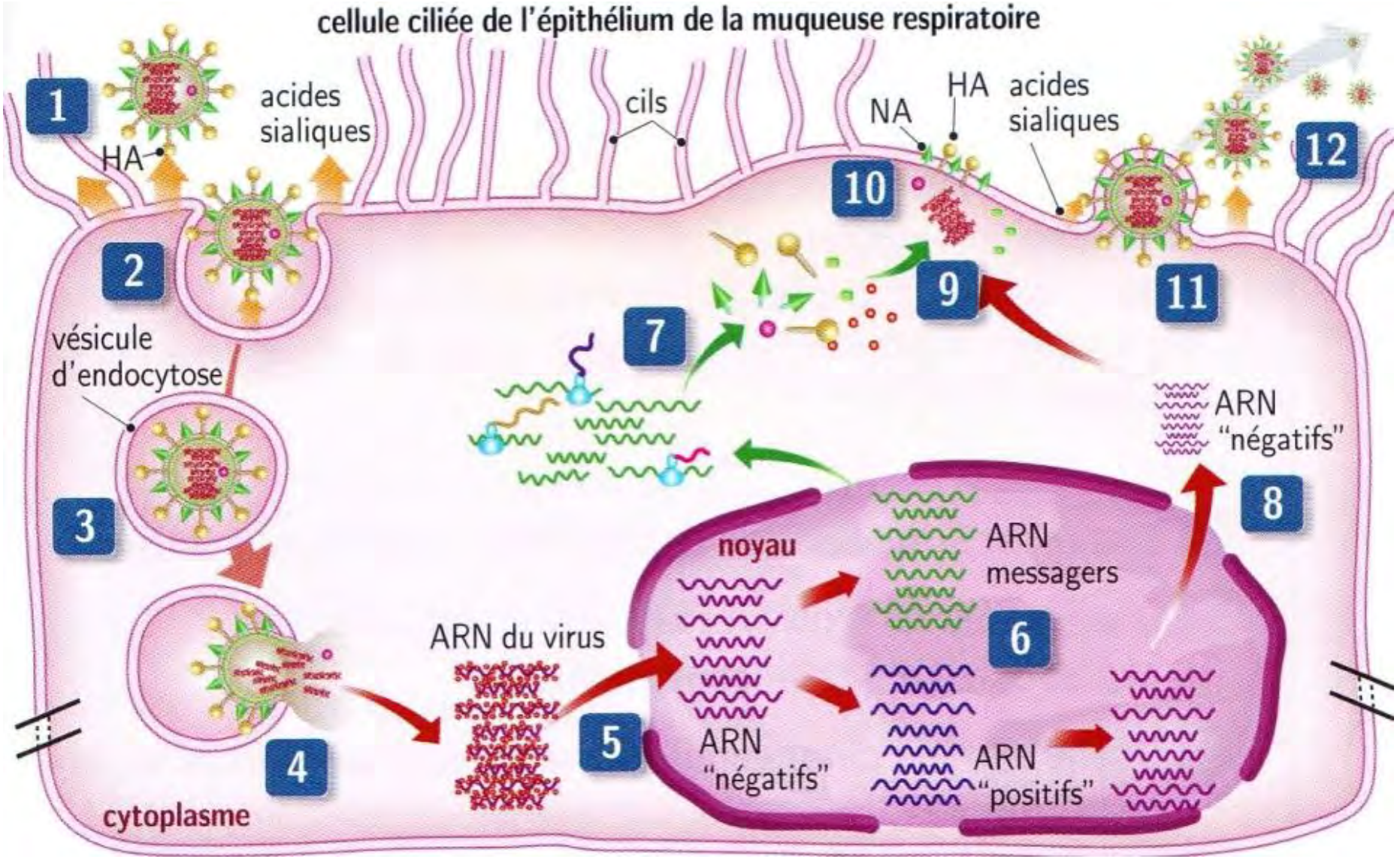
Lagathu et Colimon, MT, 2010

Réplication virale

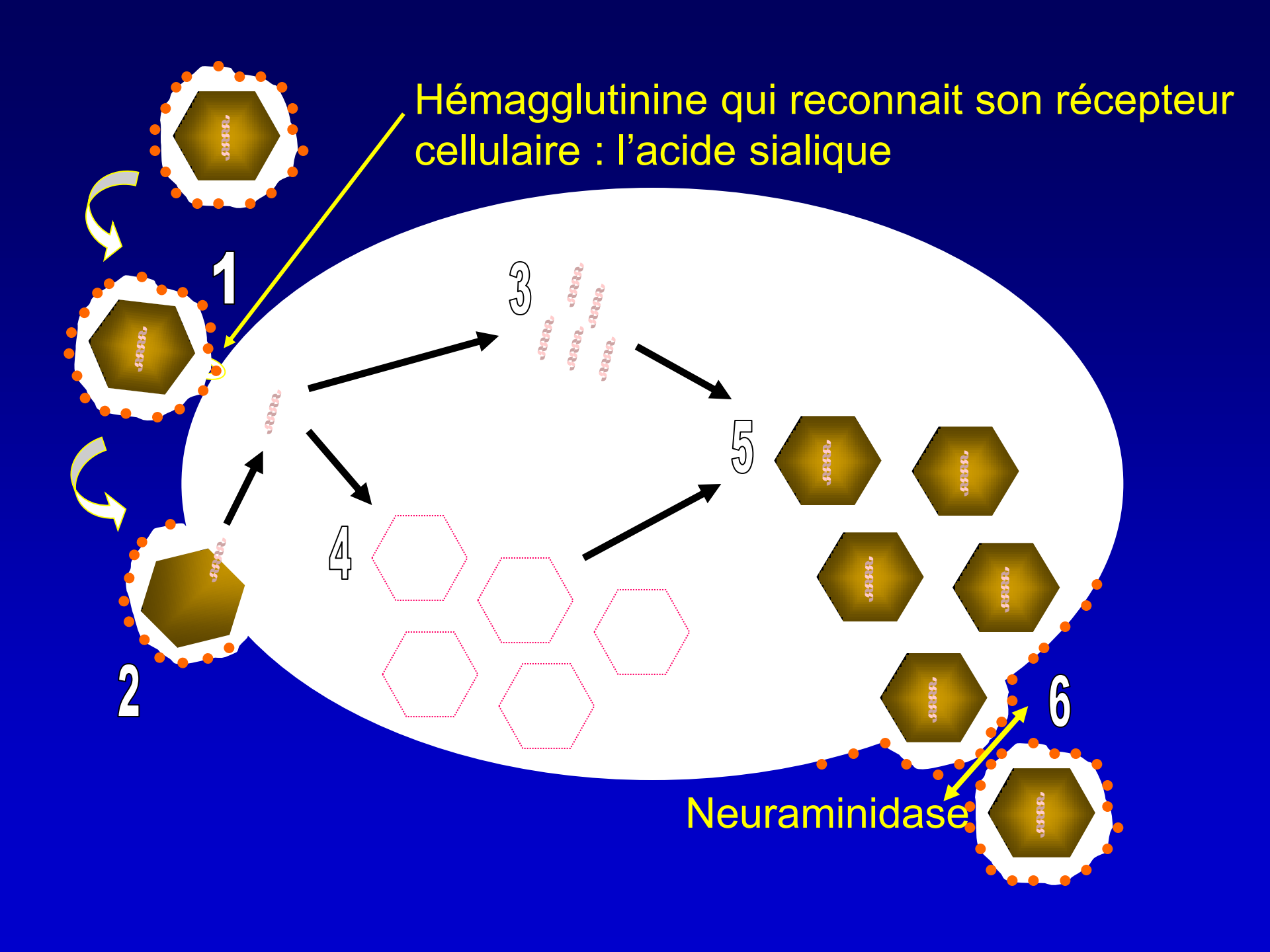


Lagathu et Colimon, MT, 2010


Virus
1 - Attachement
hémagglutinine
12- Libération des nouveaux virions
Cytoplasme de la cellule de l'hôte
Acide sialique
2- Endocytose
4- Fusion et lib. du contenu du virus
Cellule d'endocytose
Rupture de l'acide sialique
neuraminidase
5- Entrée de l'ARN viral dans le noyau
3- Baisse du pH
6- Fabrication des brins d'ARN
ARNm
ARN+
ARNm hôte
ARN polymérase ARN dépendante
Noyau
7- Fabrication et maturation des protéines du virus
8- Sortie de l'ARN viral
PB1, PB2, PA, NP, M1, NS1, NS2
HA
M2
NA
9- Migration des constituants du virus
10- Assemblage du virus
et
11- Bourgeonnement

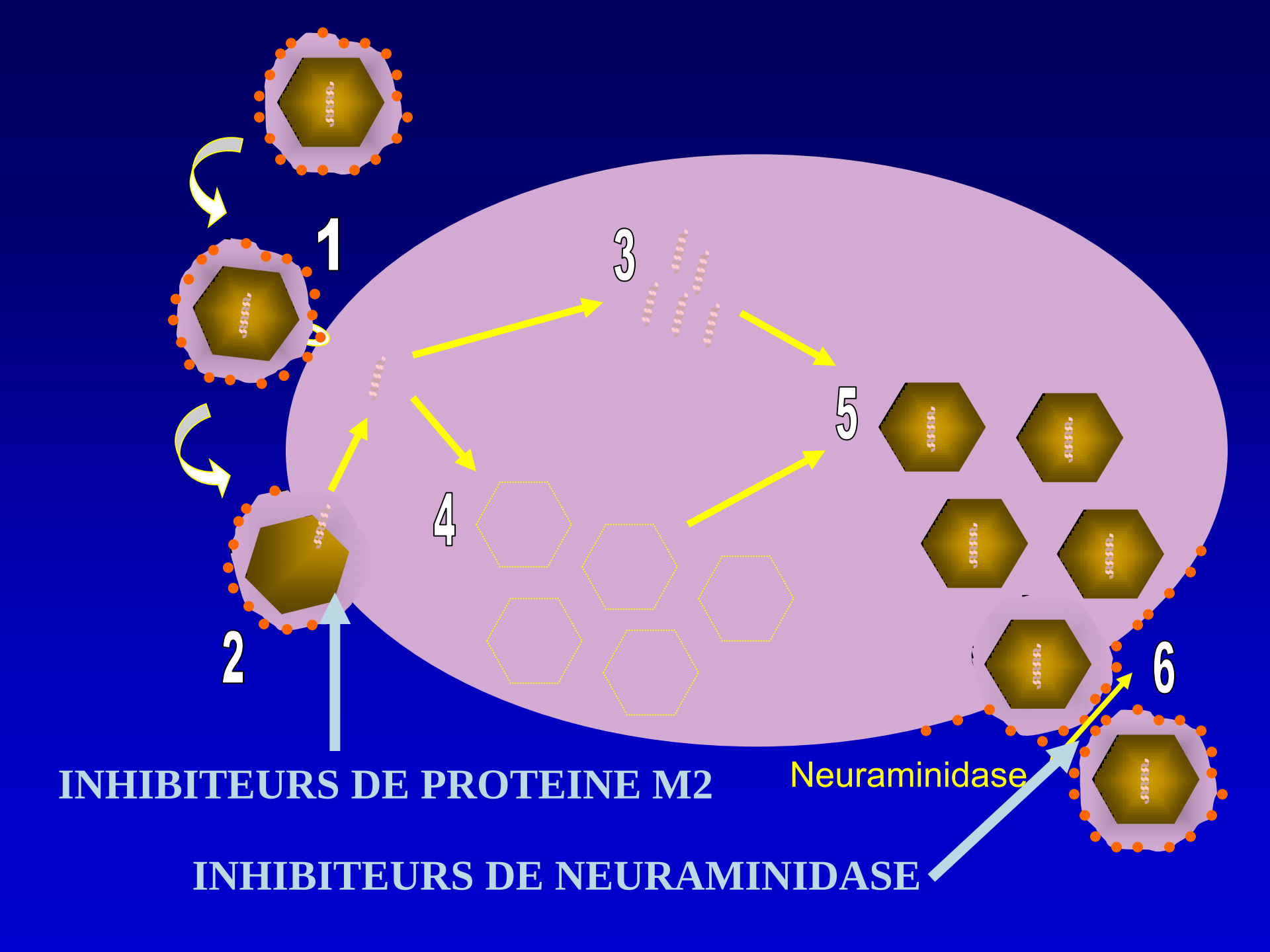

cellule ciliée de l'épithélium de la muqueuse respiratoire
1
HA
acides sialiques
cils
NA
HA
acides sialiques
12
10
2
9
11
7
vésicule d'endocytose
ARN "négatifs"
3
8
noyau
ARN messagers
6
ARN du virus
5
ARN "négatifs"
ARN "positifs"
4
cytoplasme

Les traitements antiviraux


Hémagglutinine qui reconnait son récepteur cellulaire : l'acide sialique
1
2
3
4
5
6
Neuraminidase

Prévention - Traitement

- Vaccination = arme universelle (voir ci-dessous)
- Antiviraux
  - (Inhibiteurs de la décapsidation)
  - Inhibiteurs de la neuraminidase
    - Tamiflu
    - Relenza


1
2
3
4
5
6
INHIBITEURS DE PROTEINE M2
Neuraminidase
INHIBITEURS DE NEURAMINIDASE

Inhibiteurs de protéine M2

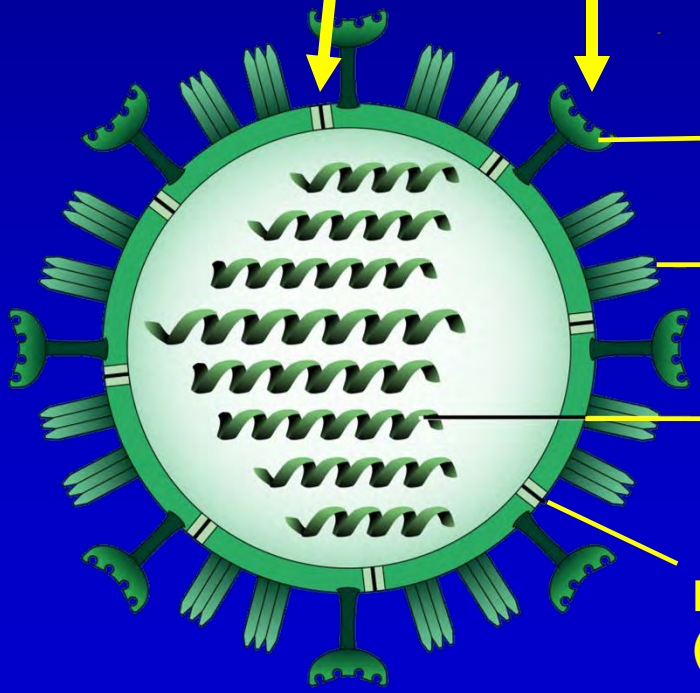
Amantadine (Mantadix®)
Rimantadine (Roflual®)

- Seulement actifs sur les virus de type A
- Effets indésirables non négligeables
- Acquisition rapide de résistance

Inhibiteurs de neuraminidase

Zanamivir (Relenza®)
Oseltamivir (Tamiflu®)

- Actifs sur les virus A et B
- Site actif site très conservé



Inhibiteurs de neuraminidase

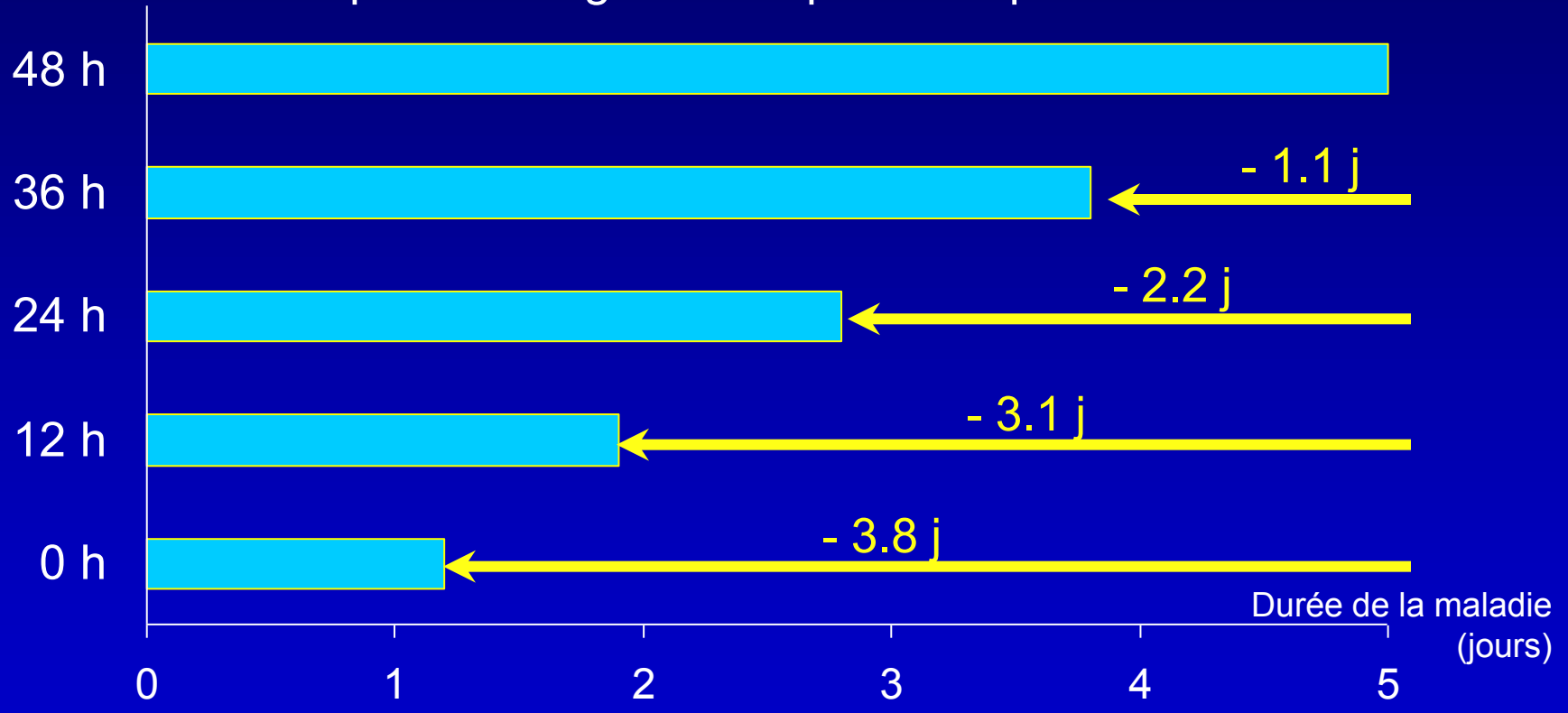
Oseltamivir (TAMIFLU)
Administration orale
Comprimés et suspension
Diffusion systémique
Traitement curatif chez l'adulte et l'enfant > 1 an
Prevention chez l'adulte
Prevention chez l'enfant
Effets indésirables mineurs et transitoires à type de troubles gastro-intestinaux

Zanamivir (RELENZA)
Poudre à inhaler
Nébulisateur
Concentration dans l'oro-pharynx
Traitement curatif chez l'adulte et l'enfant > 7 ans
Prevention chez l'adulte
Prevention chez l'enfant
Effets indésirables :
rares bronchospasmes

Ces médicaments sont actifs contre les souches pandémiques à titre curatif et préventif.

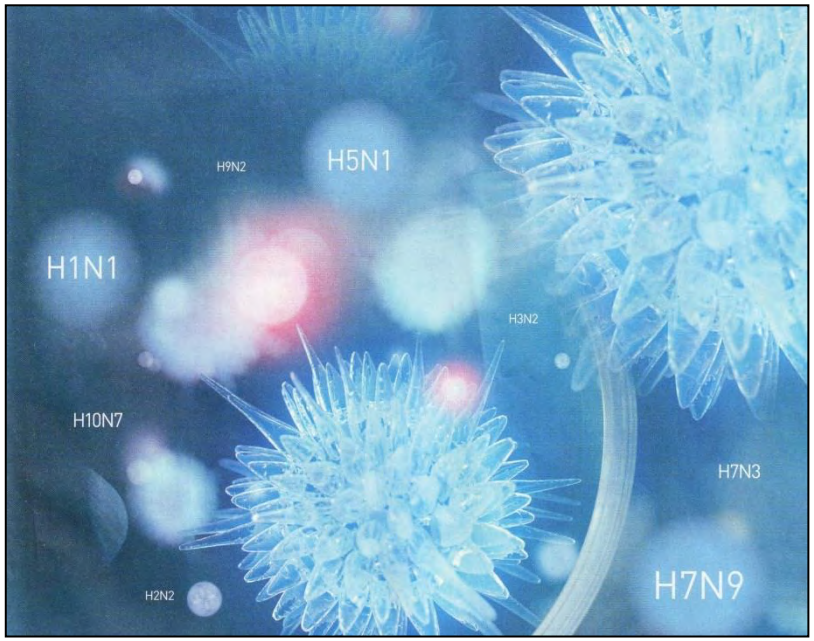
Bénéfice du traitement précoce

Durée de la maladie chez les patients traités en fonction
du délai entre les premiers signes et la première prise médicamenteuse

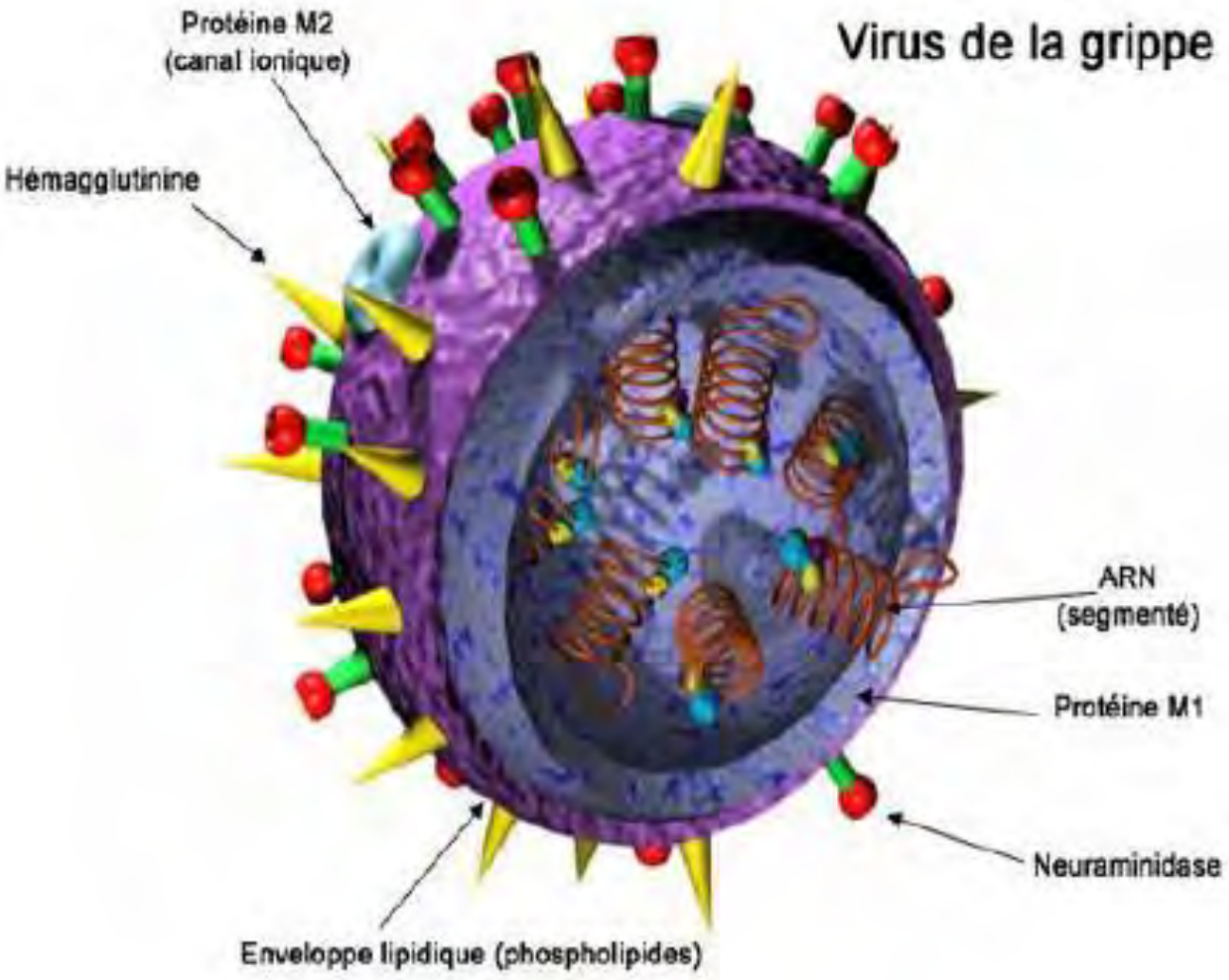


Etude IMPACT : Modélisation en fonction du début du traitement $p < 0.0001$
Réduction de la durée de la maladie comparée à un début de traitement à 48 h

Variabilité des virus grippaux et notion d'épidémie et de pandémie

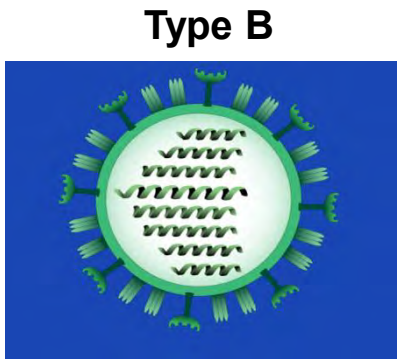


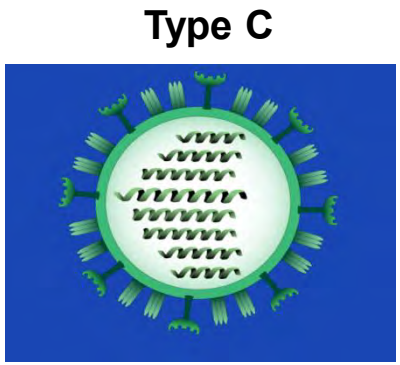
Structure des virus grippaux



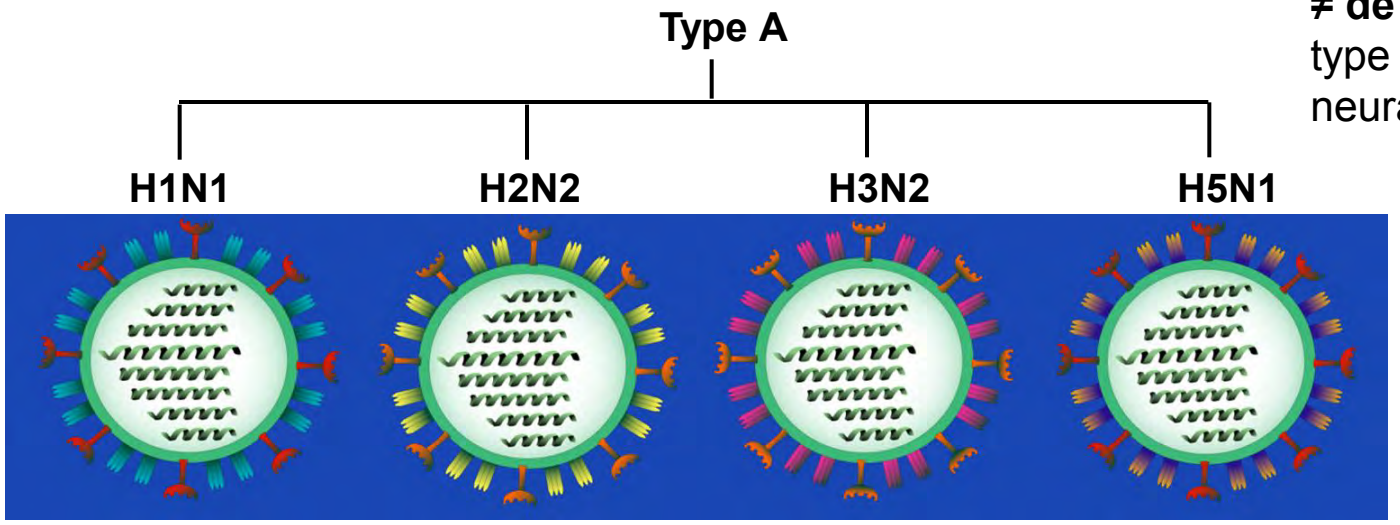
~100-120 nm

Types et sous-types de virus grippaux



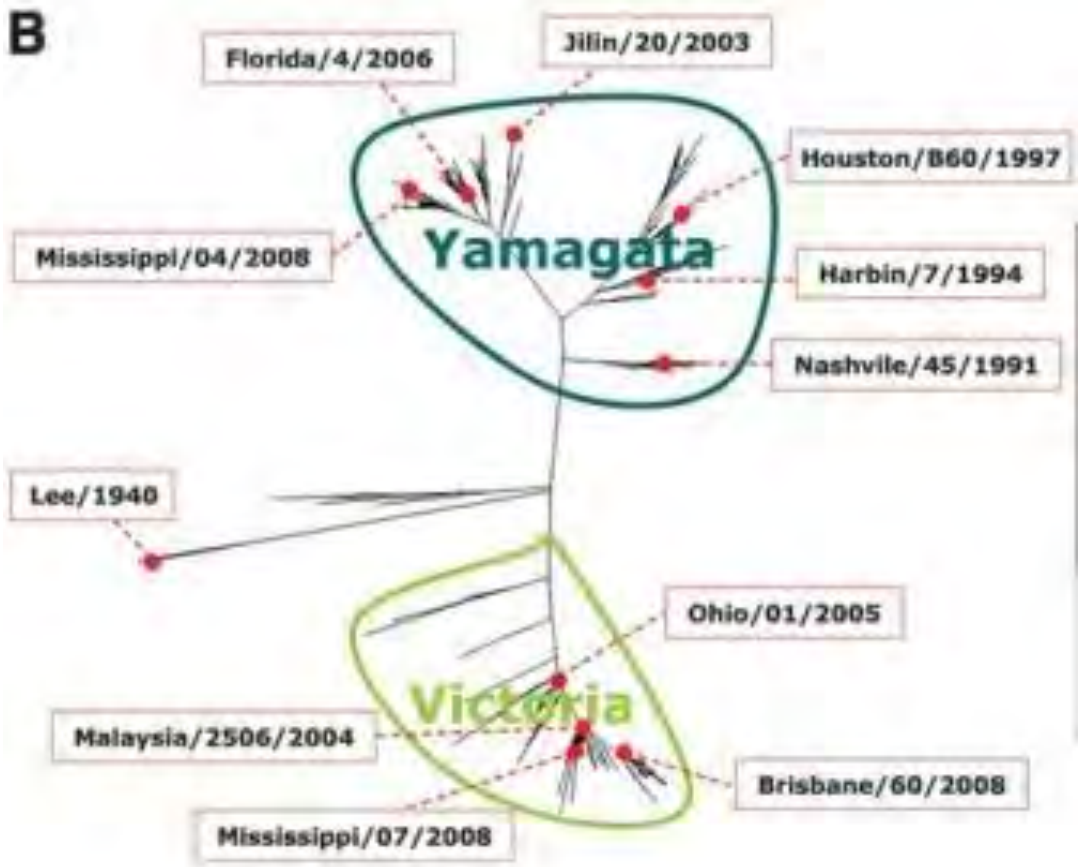


≠ de types : nucléoprotéine
≠ de sous-types (uniquement type A) : hémagglutinine et neuraminidase

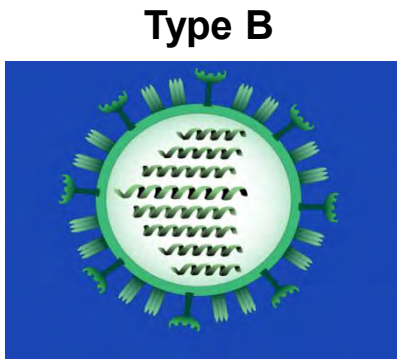


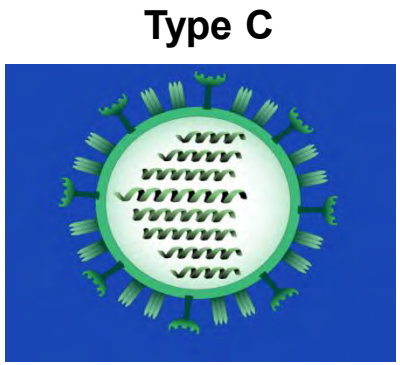
16 classes de H and 9 classes de N

Virus grippaux B

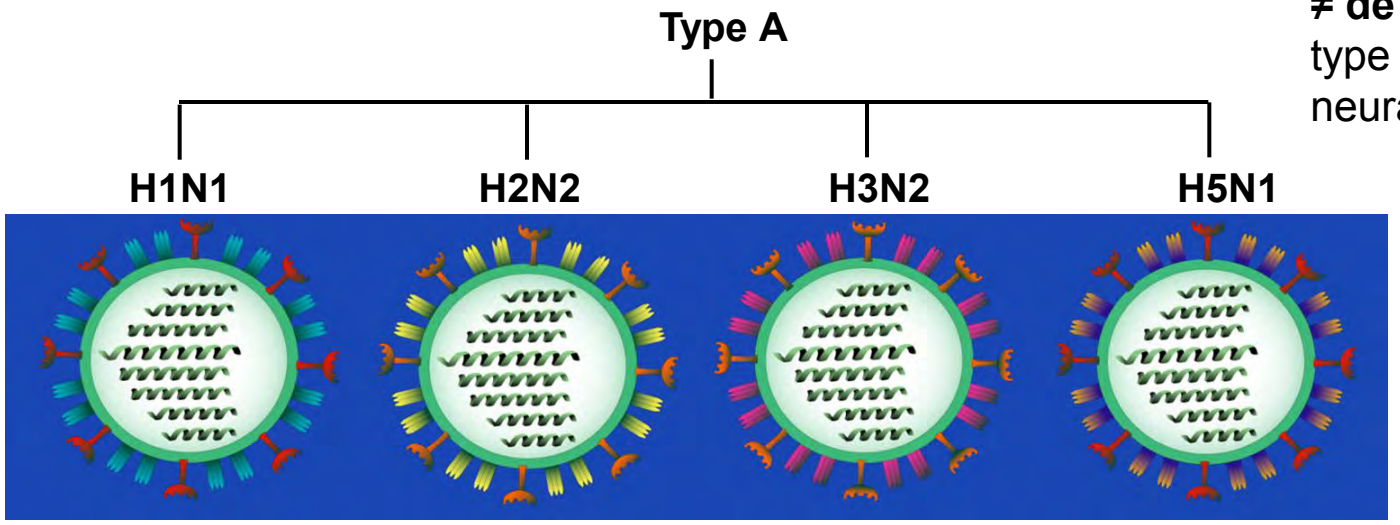


Types et sous-types de virus grippaux





≠ de types : nucléoprotéine
≠ de sous-types (uniquement type A) : hémagglutinine et neuraminidase

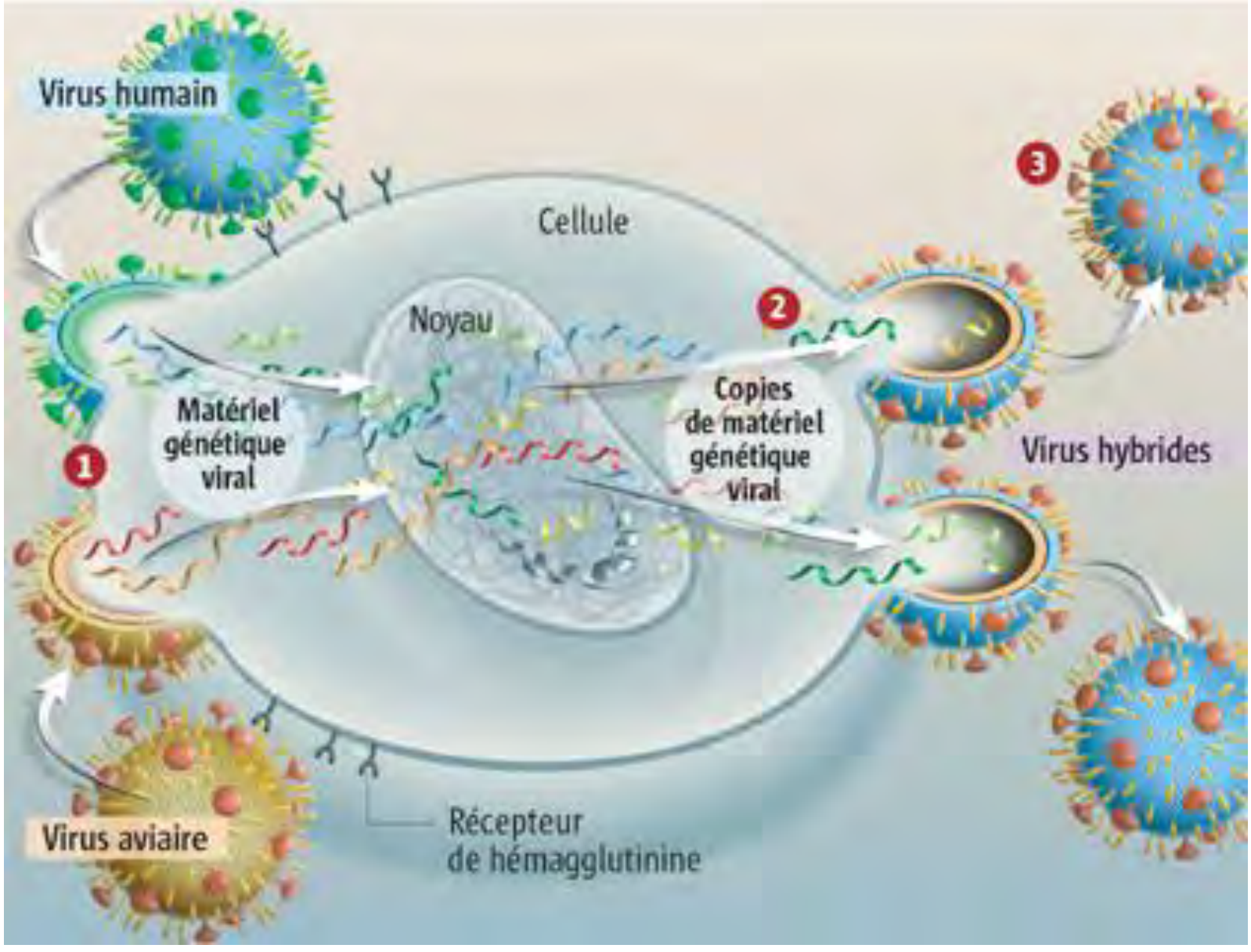


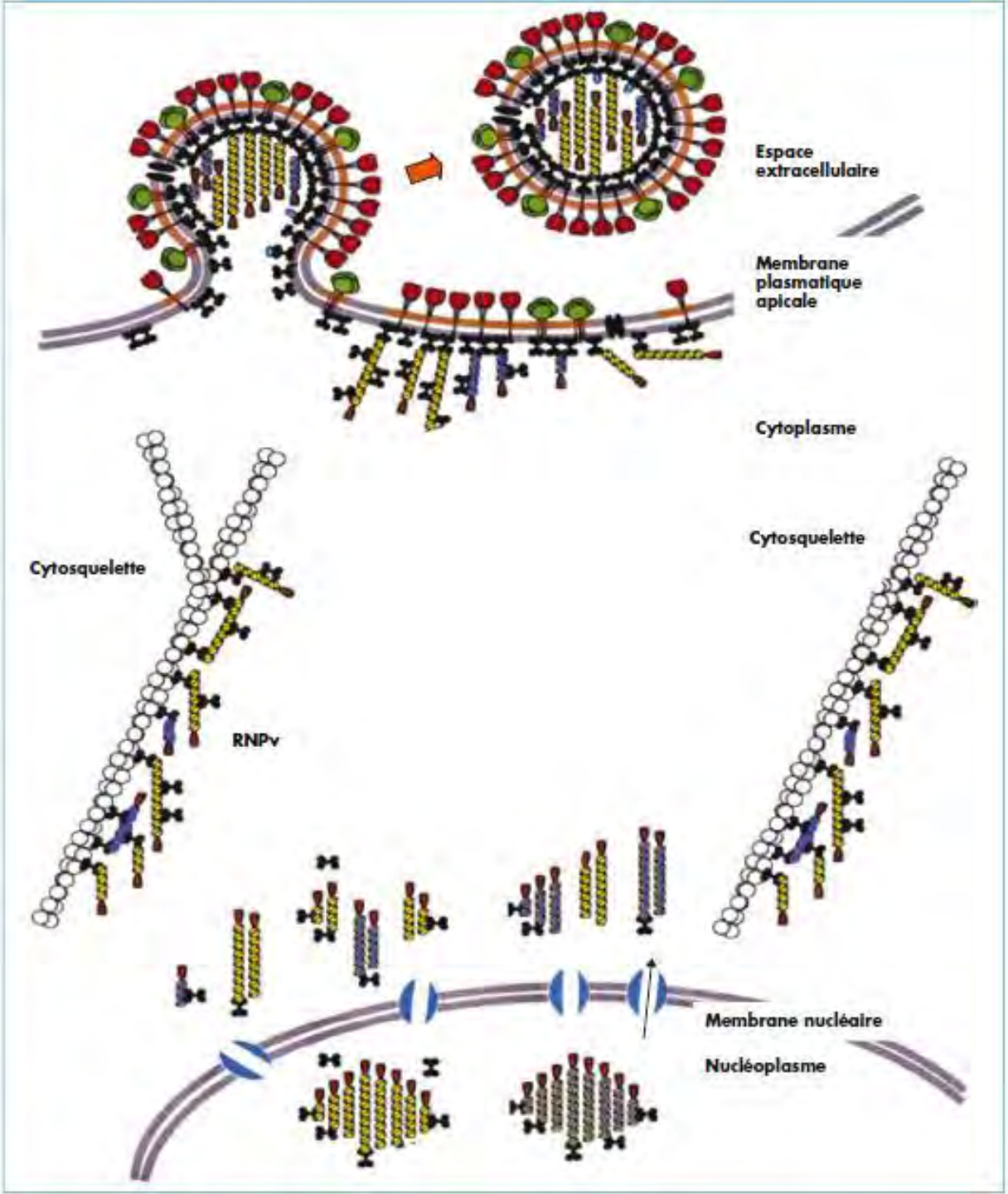
16 classes de H and 9 classes de N

Variabilité des virus grippaux de type A

- Mutations
  - Phénomène constant
  - Petites variations
  - ➢ **dérives → épidemies**
- Réassortiments
  - N'existe que pour la Grippe A
  - Échange de segments génomique dans 1 cellule co-infectée
  - Grandes variations
  - Emergence d'un nouveau sous-type
  - ➢ **Cassures → pandémie**
- SURVEILLANCE+++ et adaptation du vaccin

Réassortiment



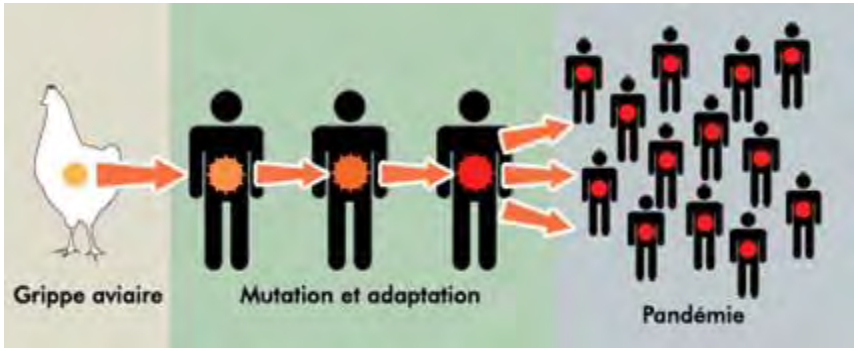


Lors de la co-infection d'une même cellule par deux virus influenza A, les deux génomes sont répliqués puis transcrits. C'est lors de l'assemblage, par des mécanismes d'interactions non encore élucidés, que certains segments de gènes s'associent pour donner un nouveau
virion dont le génome est un mélange de segments d'origines différentes.

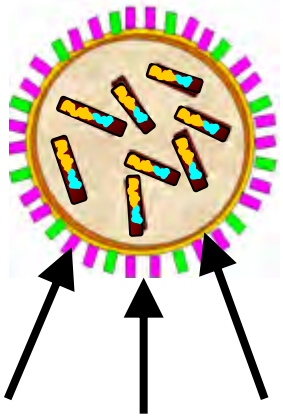
Escuret et coll., MT pédiatrie 2010

Modalités d'émergence d'un virus pandémique

Modèle grippe espagnole

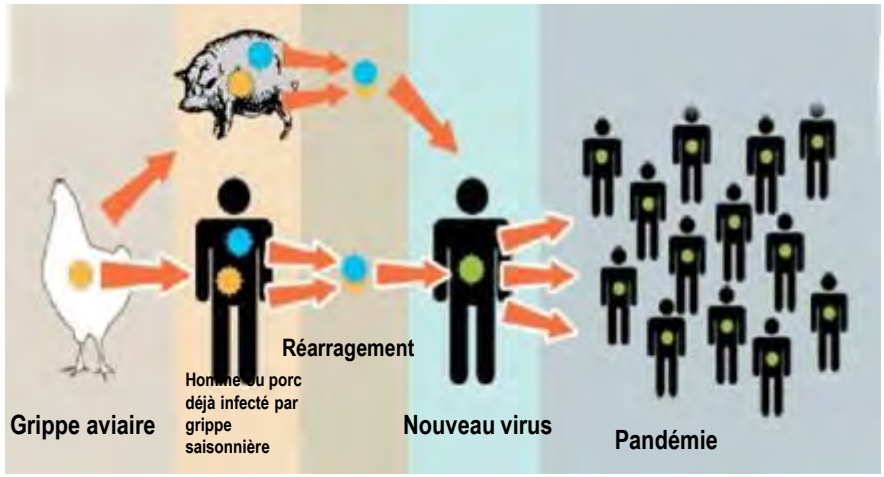


Mutations successives



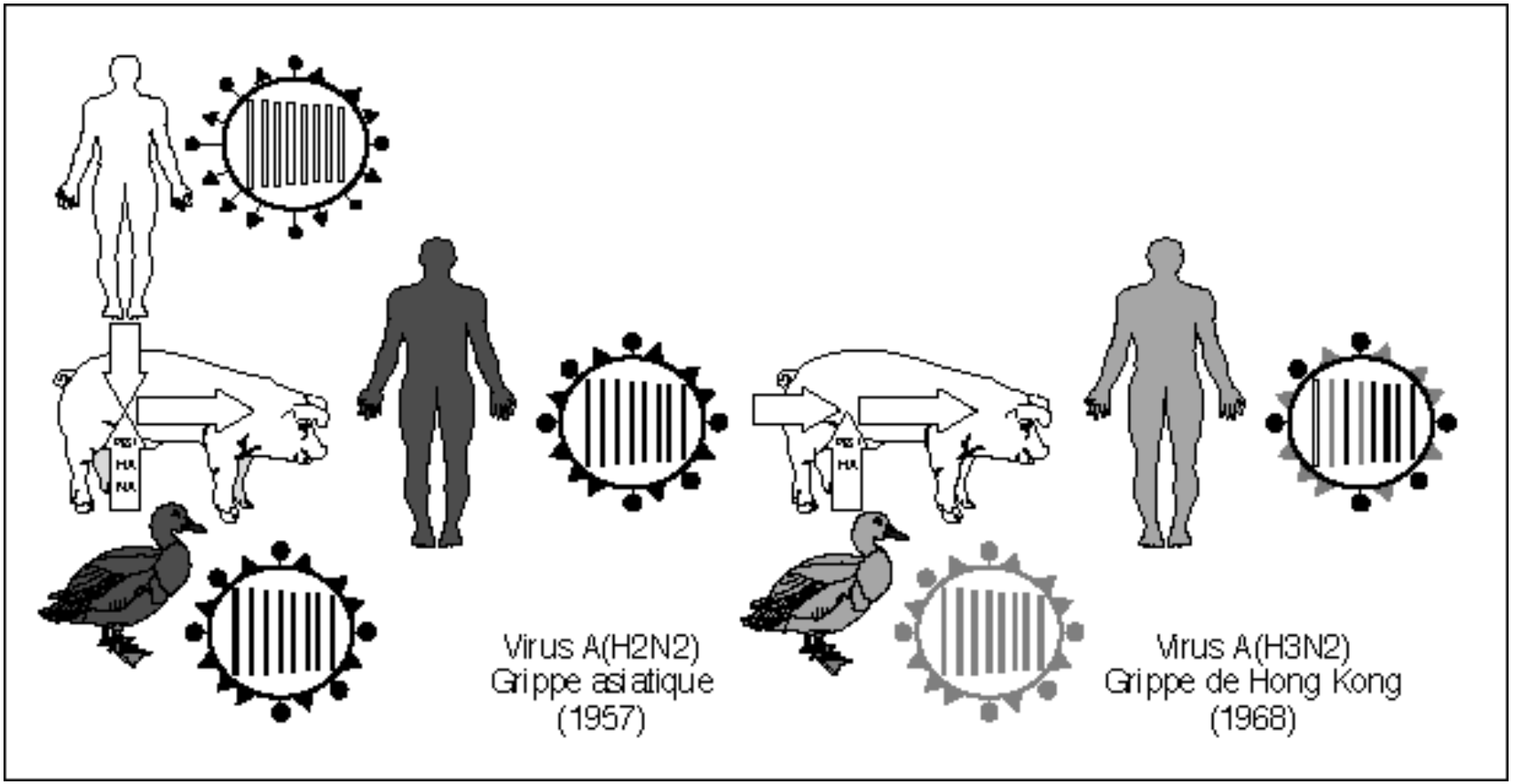
Cassure antigénique par réarrangement entre plusieurs virus

⇒Changements majeurs des antigènes de surface

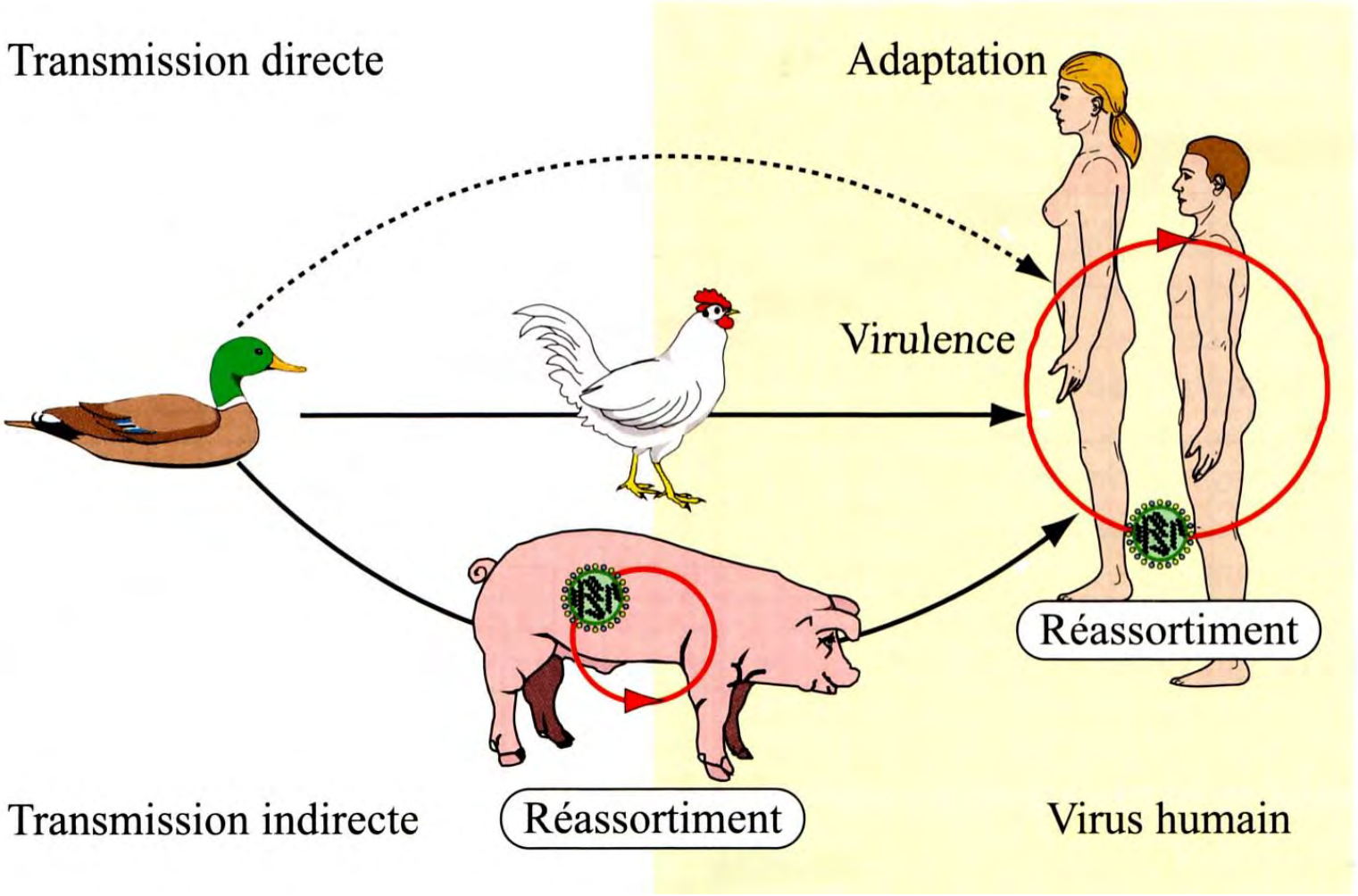


Modèle grippe asiatique ou de Hong-Kong

Réassortiment et émergence de nouveaux virus grippaux

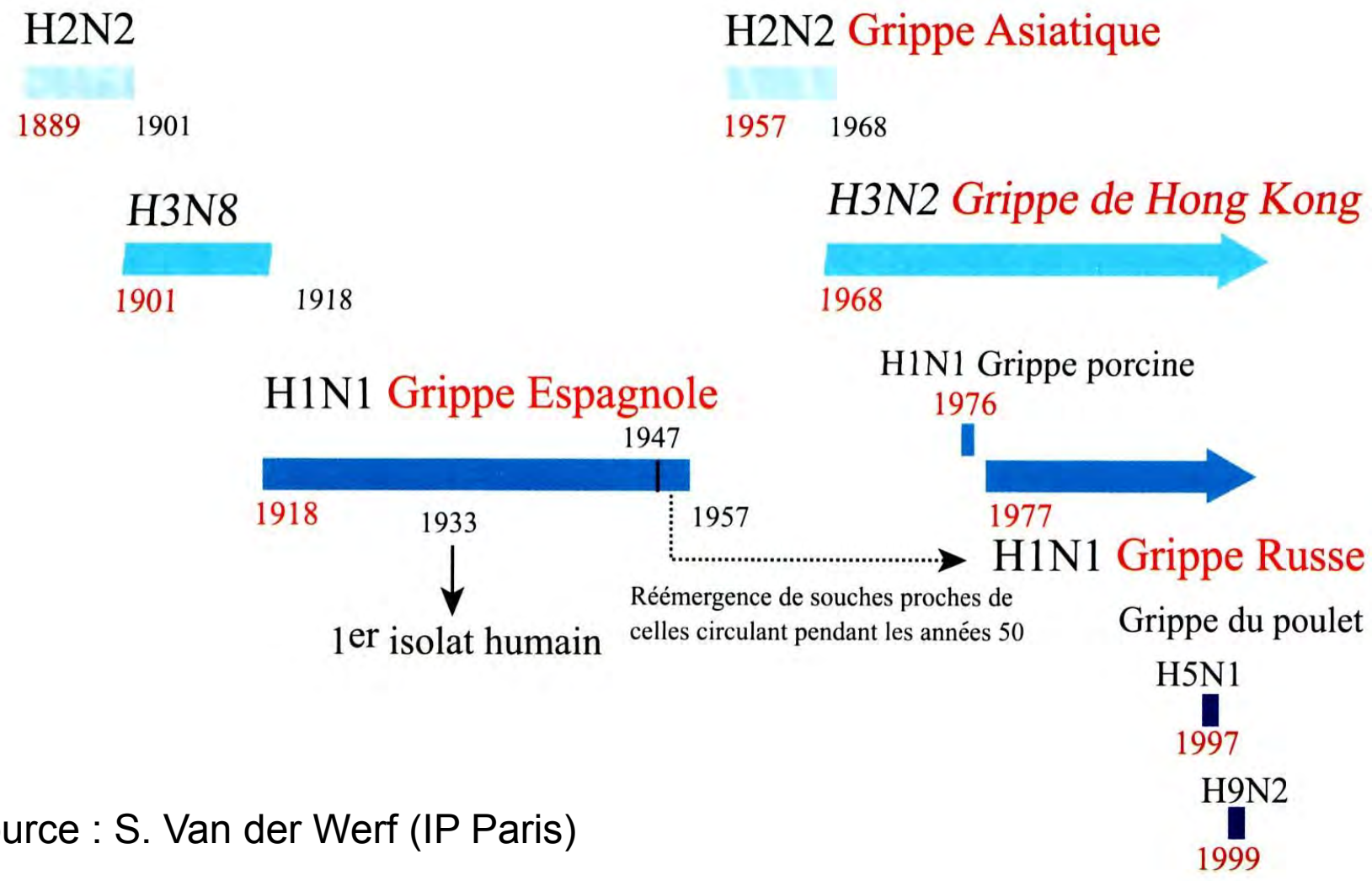


Rôle du porc dans le réassortiment des virus grippaux A



Véritable entonnoir → laboratoire pour fabriquer de nouveaux sous types

Émergence de nouveaux sous-types de virus grippaux de type A fin 19ème siècle – début 21ème siècle

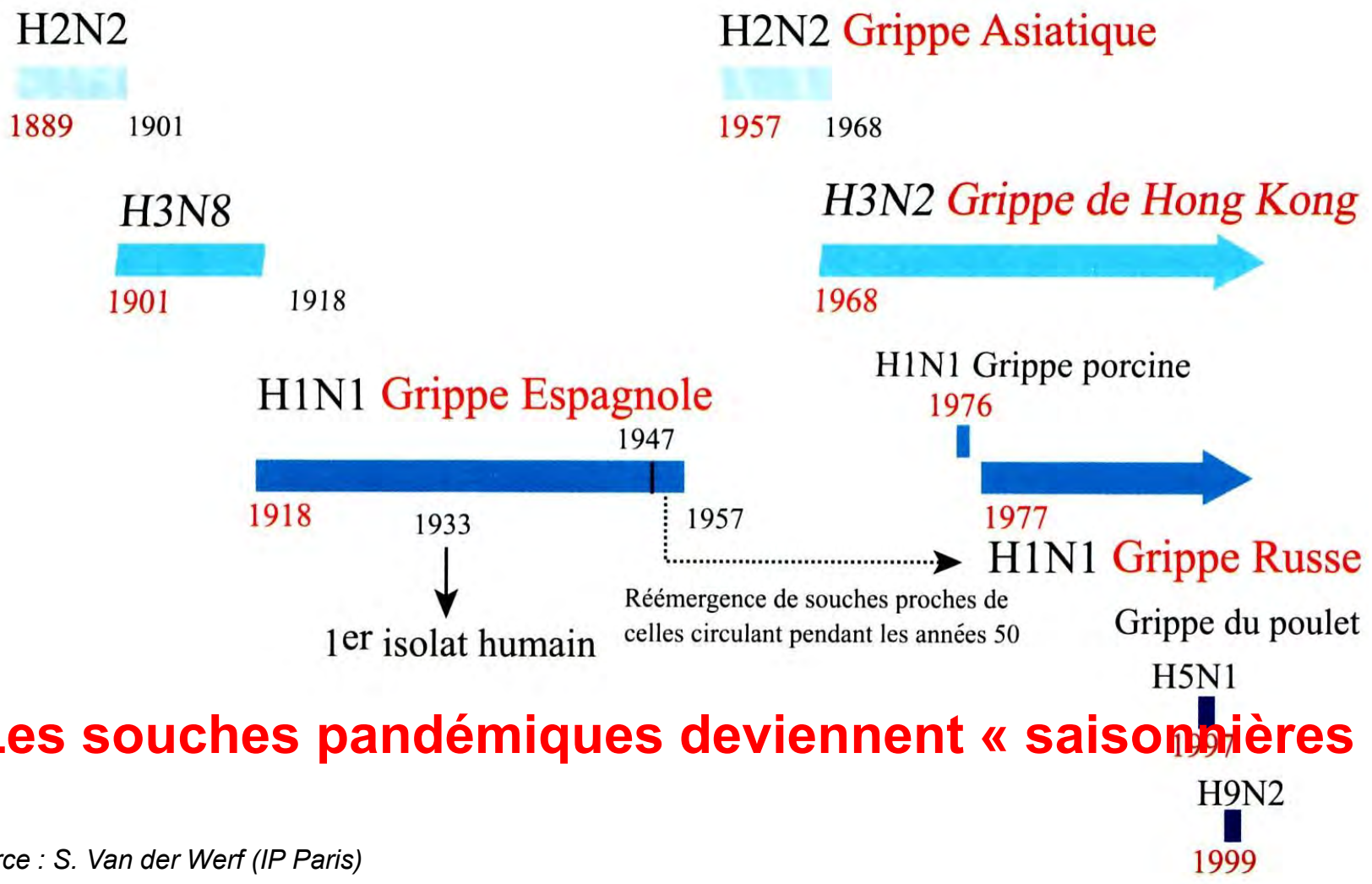


Source : S. Van der Werf (IP Paris)

Past and present outbreaks

- ***1889 - 1890*** Severe outbreak, neurological diseases
- ***1918 - 1919*** "Spanish" flu pandemic **A/H1N1**
- *1933 - 1934* Isolation of the virus from the ferret (London)
- ***1958 - 1959*** "Asian" flu **A/H2N2**
- ***1968 - 1970*** "Hong Kong" flu pandemic, **A/H3N2**
- *1976* Porcine flu alert (USA)
- *1977 - 1978* "Russian" flu, **A/H1N1** co-circulate with H3N2
- *1997* Bird flu, Hong Kong (**A/H5N1**,chicken)
- 1999 Bird flu, Hong Kong (**A/H9N7**, chicken)
- 2003 Bird flu, Hong Kong (**A/H5N1**, chicken)
- 2003 Bird flu, Netherlands (**A/H7N7**, chicken)
- 2004 Bird flu, South-East Asia (**A/H5N1**, chicken)

Émergence de nouveaux sous-types de virus grippaux de type A fin 19ème siècle – début 21ème siècle



Les souches pandémiques deviennent « saisonnières »

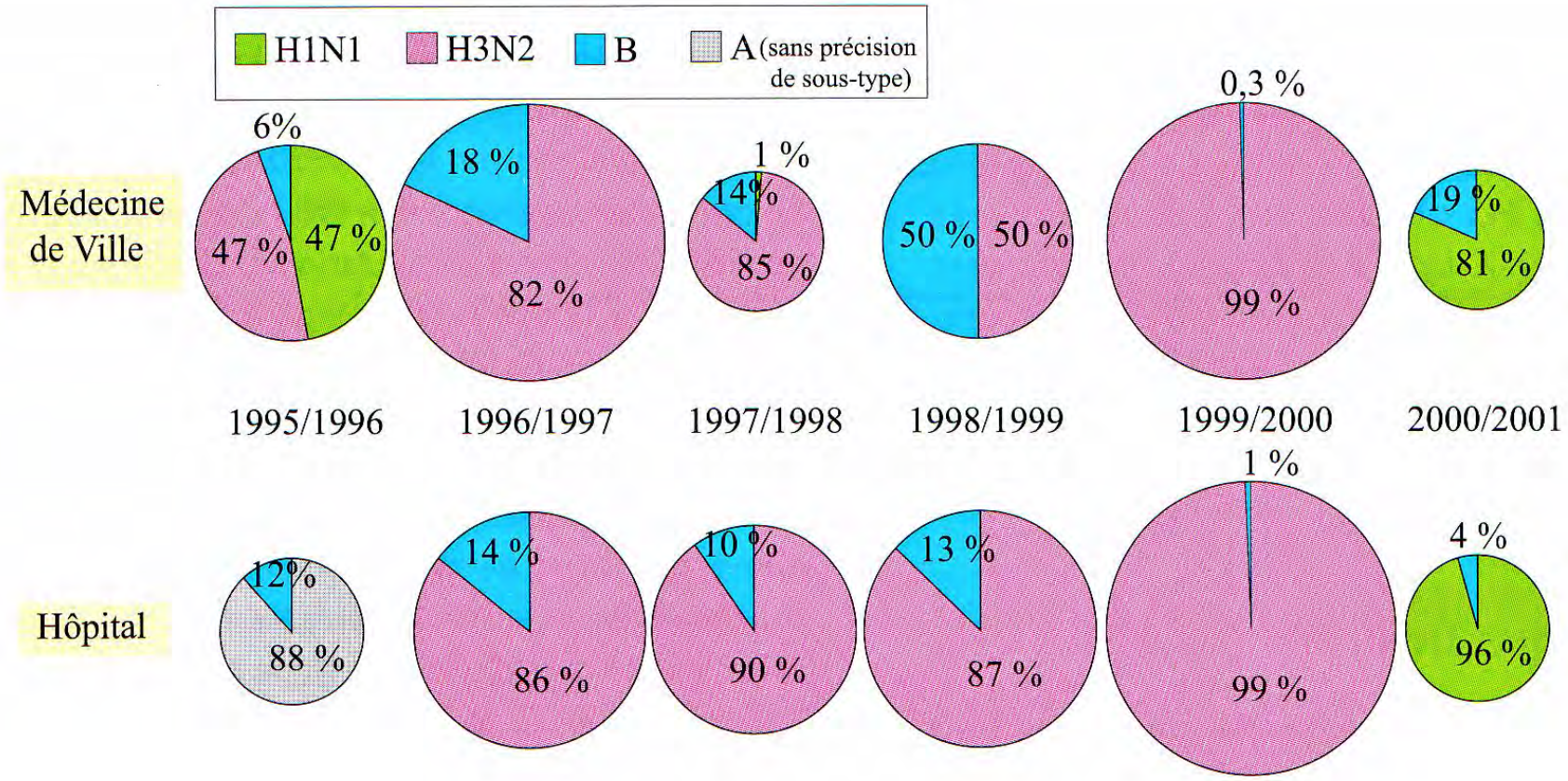
Source : S. Van der Werf (IP Paris)

Grippe saisonnière jusqu'en 2009

- Cocirculation des types et sous-types
  - A+B (A puis B)
  - H3N2 et H1N1
- 5 à 15% de la population est infectée
- Mortalité = 0,1%
  - Grippe directe ou surinfection bactérienne
  - 1500 à 5000 décès/an en France (>60 ans)
  - H3N2

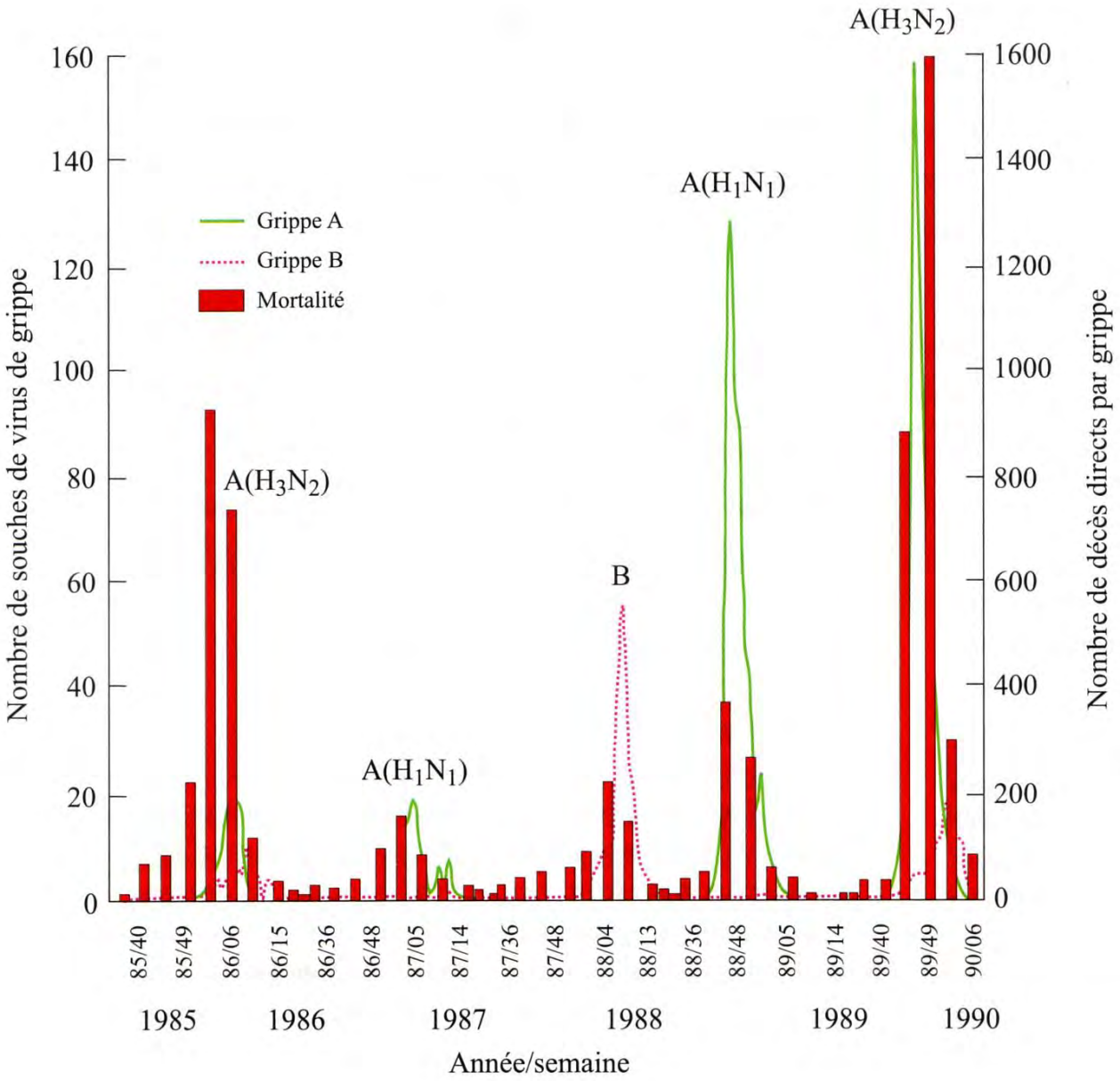
Source : S.van der Werf

Variations de la circulation des virus grippaux



Source : S. Van der Werf (IP Paris)

Mortalité associée aux virus grippaux



Source : S. Van der Werf (IP Paris)

Définitions

- Epidémie : augmentation et propagation rapides du nombre de cas d'une maladie à un endroit donné et pendant une période donnée
- Endémie : présence habituelle d'une maladie dans une région délimitée, due à l'existence locale d'un réservoir d'agent infectieux qui facilite la contamination
- Pandémie : épidémie qui s'est étendue rapidement à l'échelle de la planète, touchant ainsi un nombre très important de personnes
- Epizootie : épidémie chez l'animal

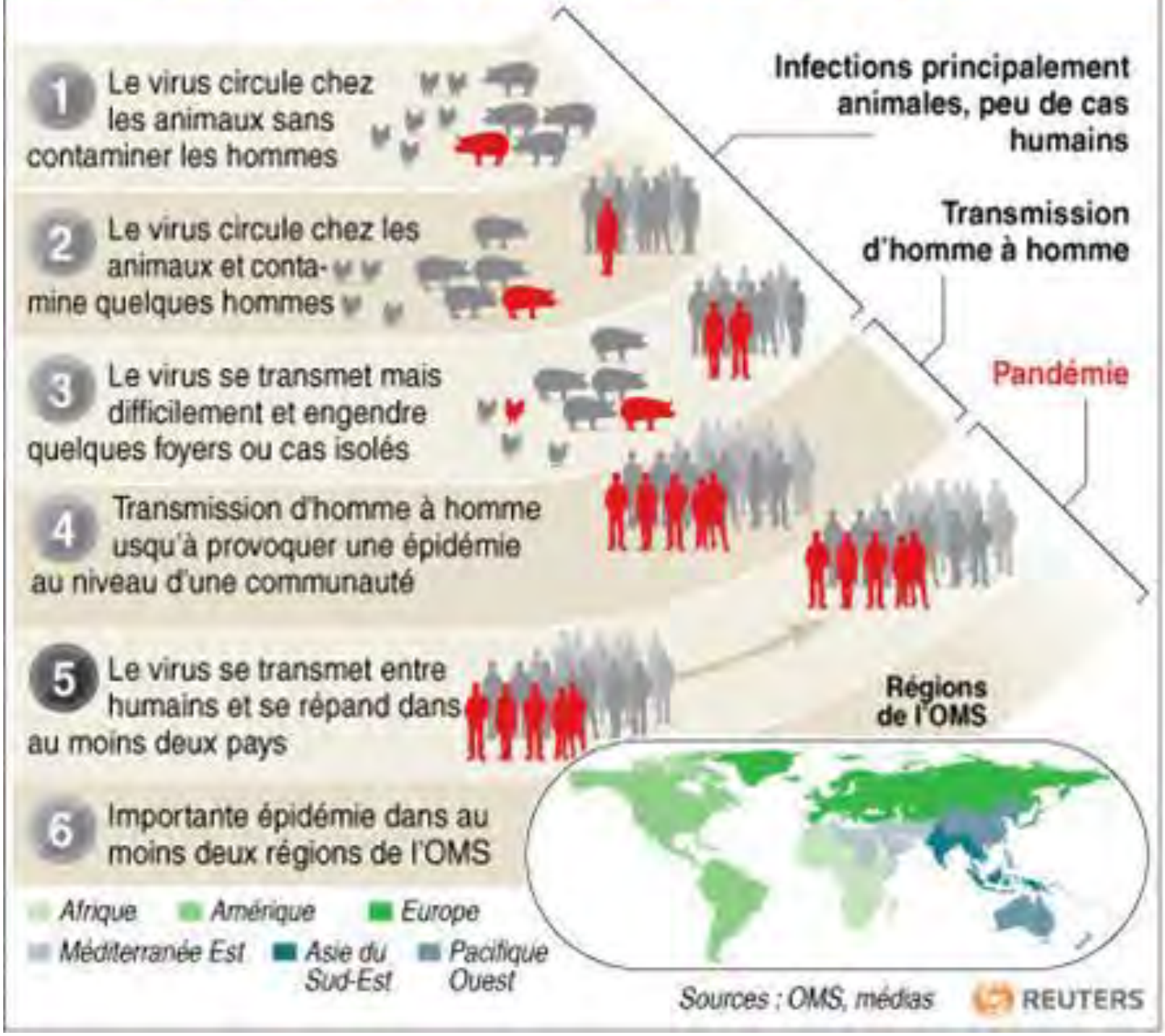
Pourquoi un nouveau virus Y est responsable d'une pandémie?

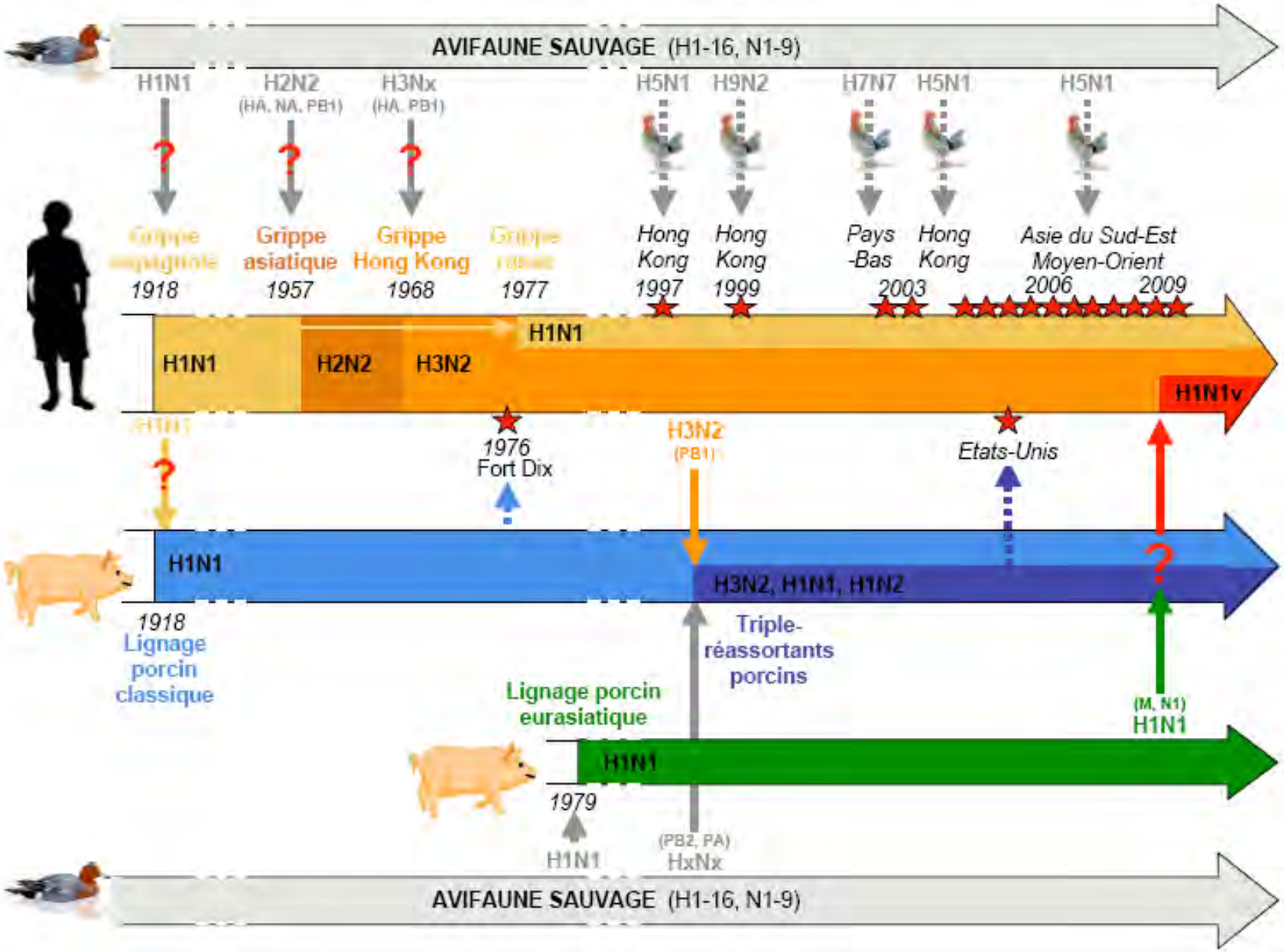
- Population immunisée pour le virus X, non protégée pour le virus Y : le virus Y rencontre donc une population sensible
- Dissémination rapide par contacts inter-humains (transports)
- Le virus Y peut posséder des facteurs de virulence (grippe espagnole par exemple)

Conditions pour une pandémie

- **Virulence** : capacité d'un agent infectieux de se multiplier dans un organisme et de provoquer un état pathologique
- **Gravité** des symptômes provoqués
- **Contagiosité** : capacité d'un agent infectieux d'être transmis d'une personne à l'autre (adaptation à l'homme).

LES NIVEAUX D'ALERTE DE L'OMS





Munier et coll., sous presse

Plan

- Immunité contre les agents pathogènes
  - Barrières naturelles et immunité innée
  - Immunité adaptative spécifique
    - Immunité à médiation humorale
    - Immunité à médiation cellulaire
- Présentation du virus de la grippe
  - Voies de transmission
  - Signes cliniques
  - Le virus et sa réplication
  - Traitements antiviraux
  - Variabilité des virus grippaux et notion d'épidémie et de pandémie
- Les pandémies du XX^{ème} siècle
- Immunité spécifique antigrippale et vaccination

La grippe espagnole

The Spanish flu in 1917-1918 killed between 20 and 40 millions of people

Grippe espagnole

- Virus aviaire transmis directement à l'homme (adaptation et capacité de transmission interhumaine)
- Serait apparue en Chine en 1916 puis dissémination dans le monde
- « grippe espagnole » (phrase de journaliste): l'Espagne n'était pas en guerre mais nombre important de morts
- Plus de 20 millions de morts
- Virus reconstitué à partir du poumon d'un cadavre conservé en Alaska dans le pergélisol)
- Mortalité 10 à 30 fois plus élevée (virulence)

Victime de la grippe, Etats Unis, 1918

Flahault et Zylberman, Des épidémies et des hommes, 2008

Hôpital de campagne, Etats-Unis, 1918

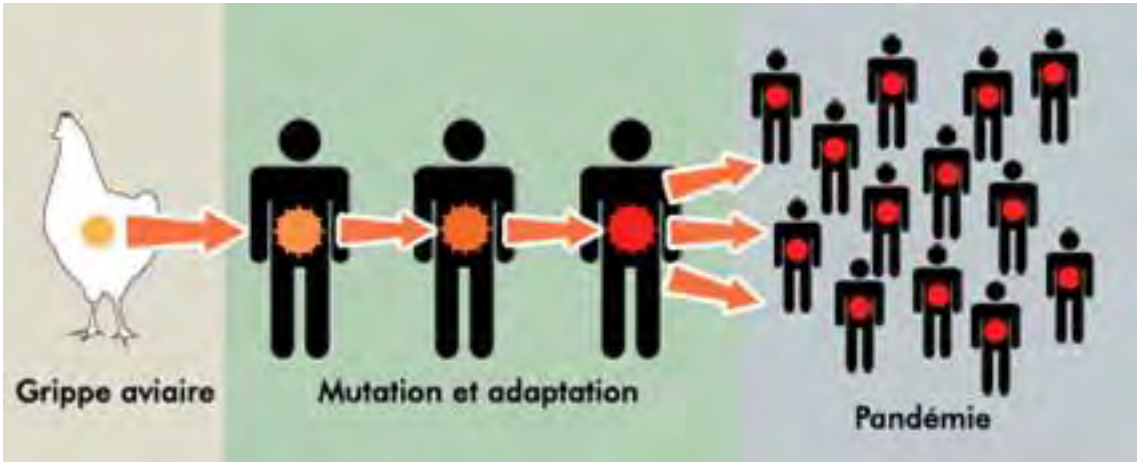
Flahault et Zylberman, Des épidémies et des hommes, 2008

La grippe aviaire

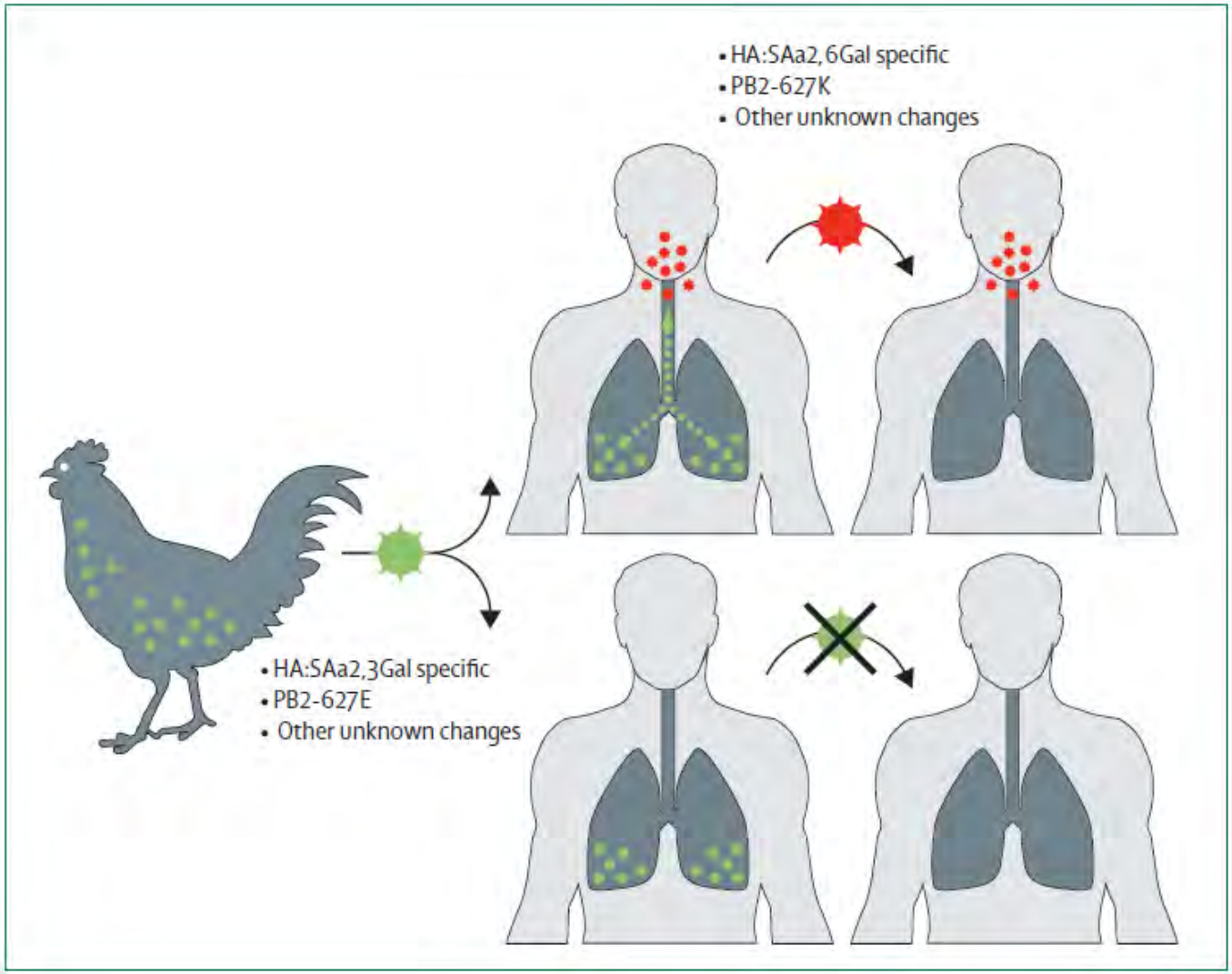
Grippe aviaire H5N1

"Humanisation" des virus aviaires : le risque de pandémie

- Deux conditions (non remplies à ce jour) pour observer une pandémie avec ce virus A/H5N1 :
  - Transmissibilité
  - Pathogénicité



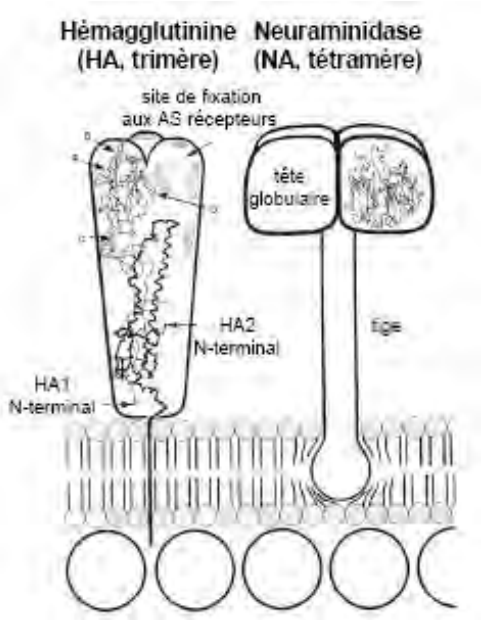
Tropisme des virus grippaux



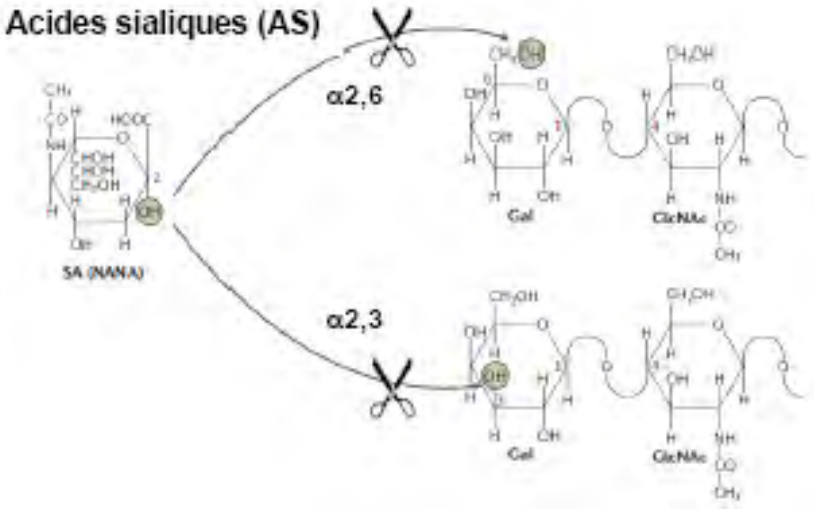
Virus humain
Virus aviaire

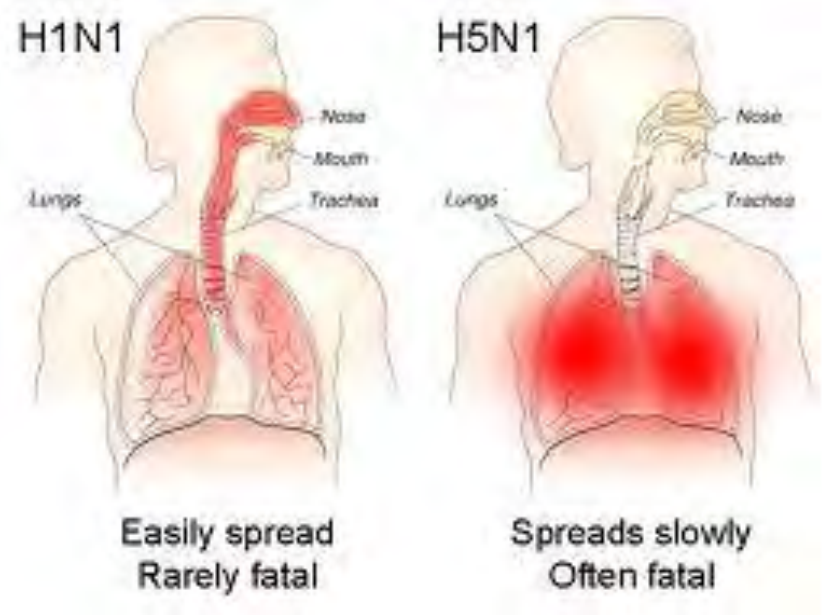
Gambotto, Lancet 2007

Acides sialiques et tropisme



Type d'acide sialique	Présence à la surface des cellules
Acide sialique α 2,3 galactose	Cellules aviaires Cellules de l'arbre respiratoire inférieur de l'homme (bronchioles)
Acide sialique α 2,6 galactose	Cellules humaines (arbre respiratoire supérieur)
Acide sialique α 2,3 galactose et acide sialique α 2,6 galactose	Cellules porcines

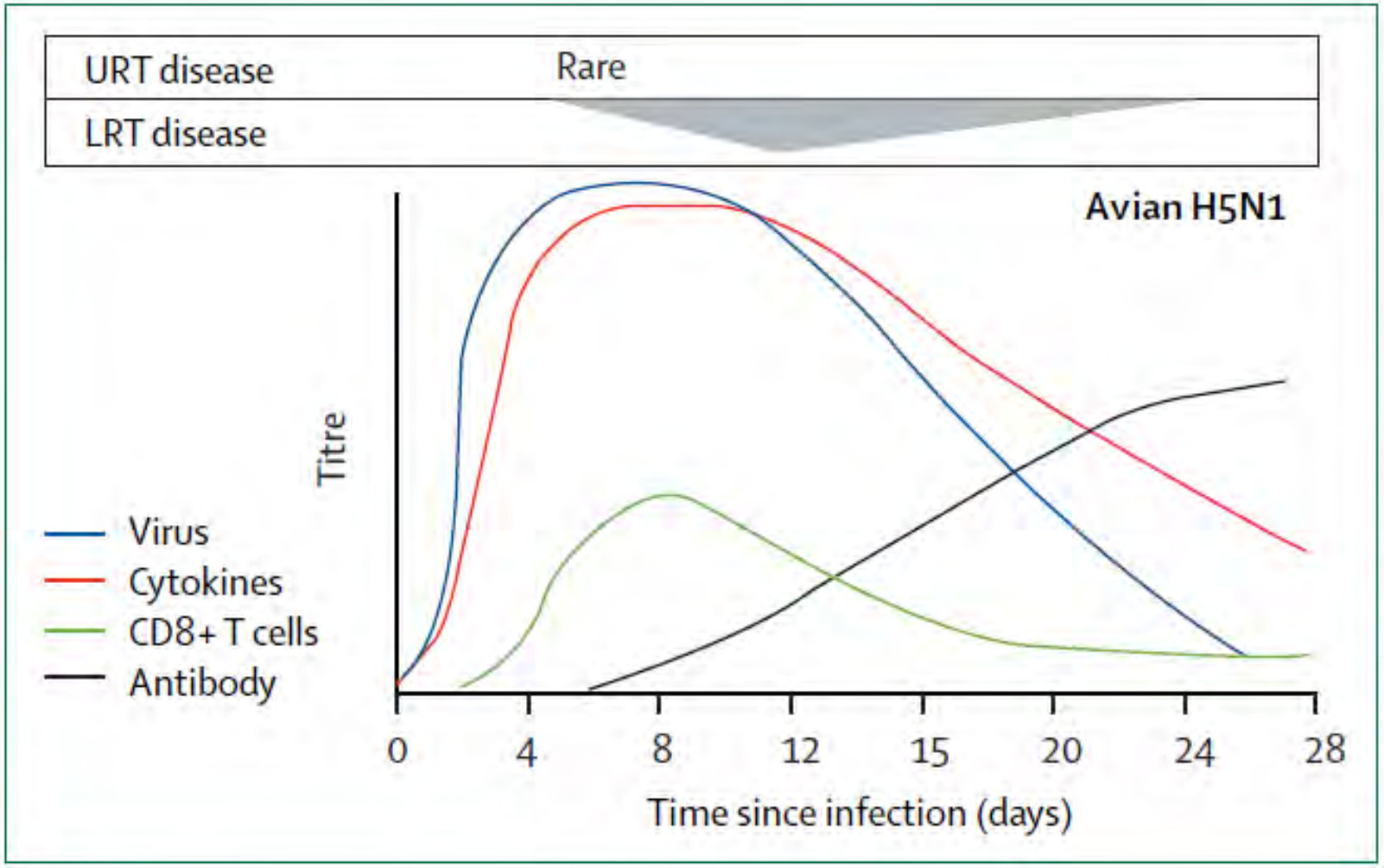




"Humanisation" of avian viruses

- Pathogenicity
  - non structural genes contribute to impair the interferon-based defense system of the host
  - association of mutations in the polymerase genes to 1957 and 1968 pandemic viruses and to H5N1 and H7N7 avian viruses
  - spread of pandemic viruses to tissues lacking the trypsin enzyme (lung, brain), following mutations in the multibase cleavage site of the HA protein

Infection pulmonaire



Gambotto, Lancet 2007

Pneumonie virale

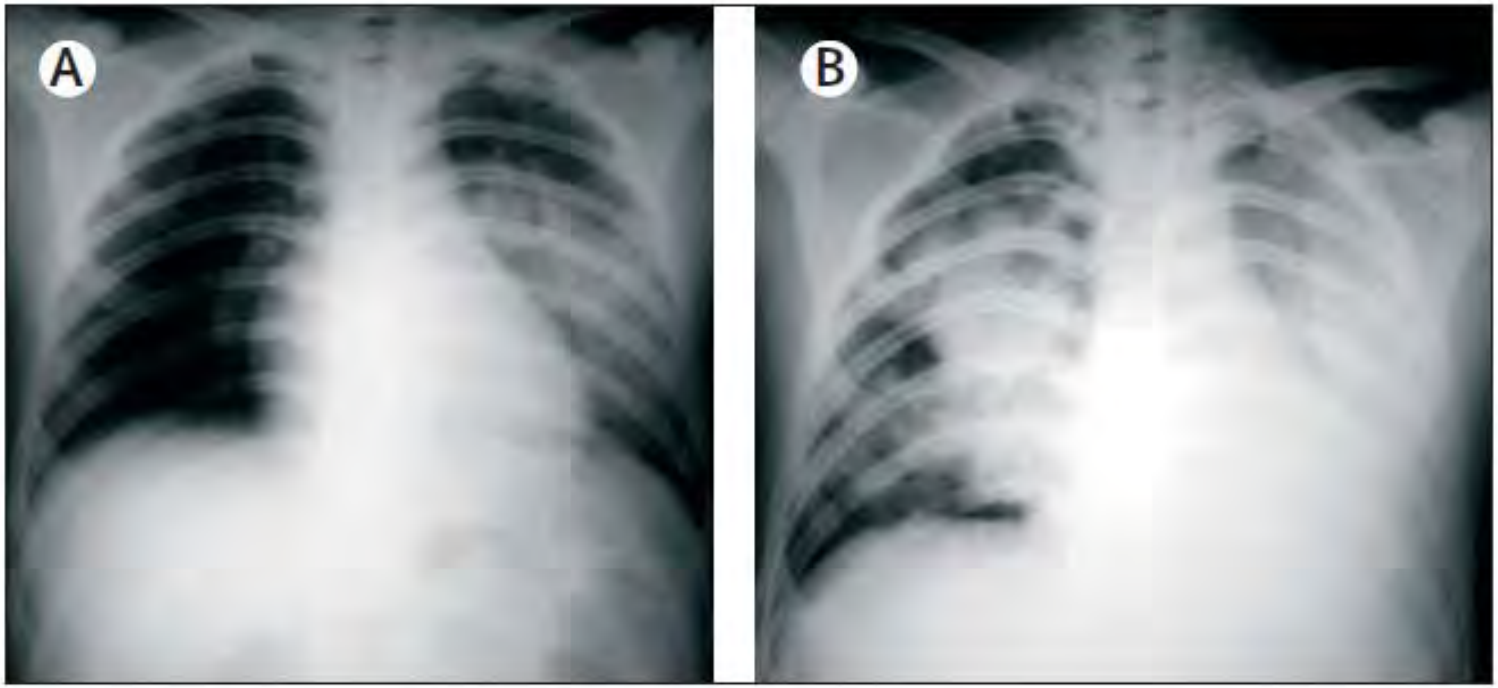


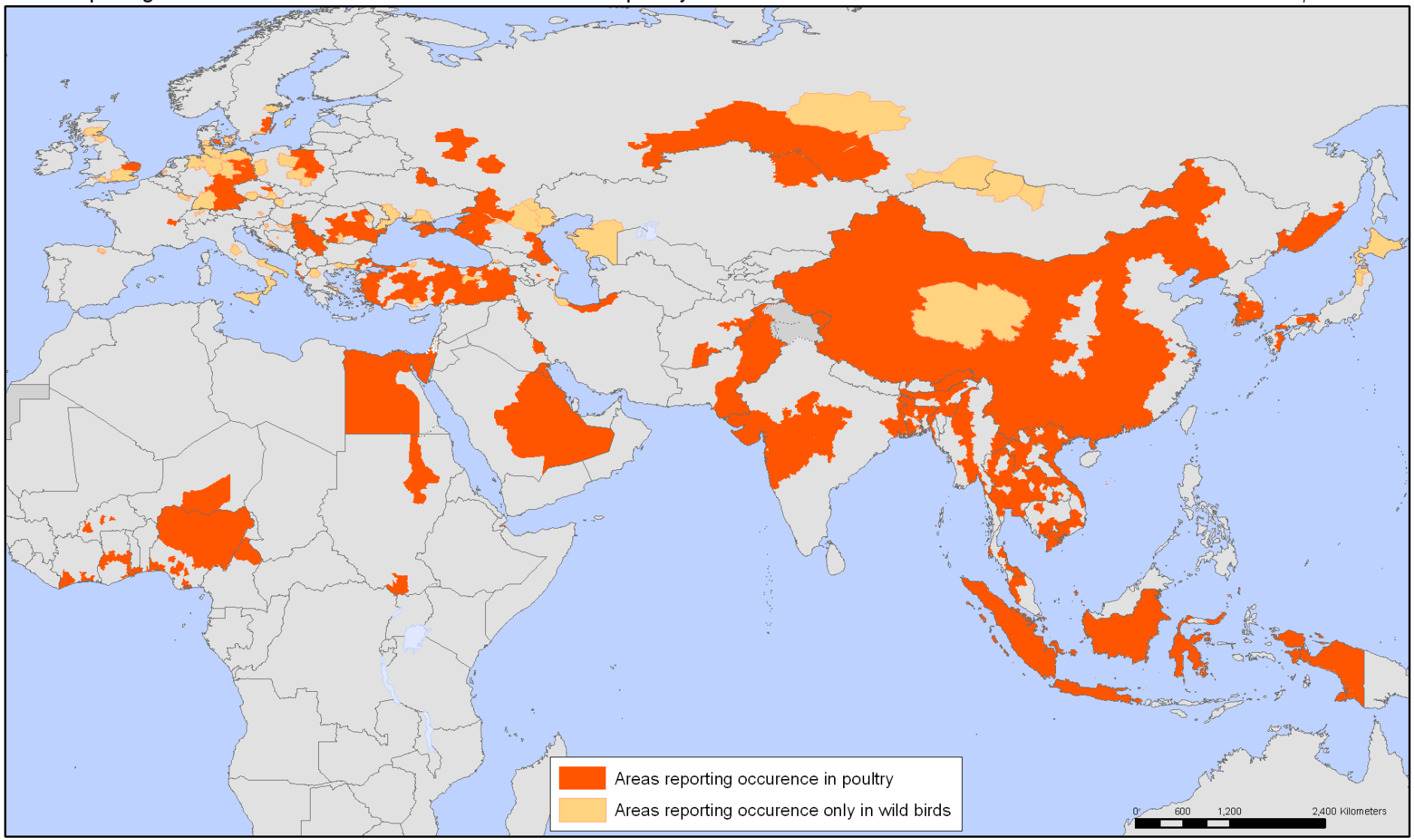
Figure 2: **H5N1 influenza pneumonia**
Chest radiographs of a 24-year-old man with H5N1 influenza virus infection showing rapid progression from left-sided pneumonia at admission (A) to bilateral pneumonia 4 days later (B).

Gambotto, Lancet 2007

Zones avec cas de grippe aviaire A/H5N1 chez oiseaux, 2003-2008

Areas reporting confirmed occurrence of H5N1 avian influenza in poultry and wild birds since 2003

Status as of 12 December 2008
Latest available update



World Health Organization

© WHO 2008. All rights reserved

The boundaries and names shown and the designations used on this map do 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 area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

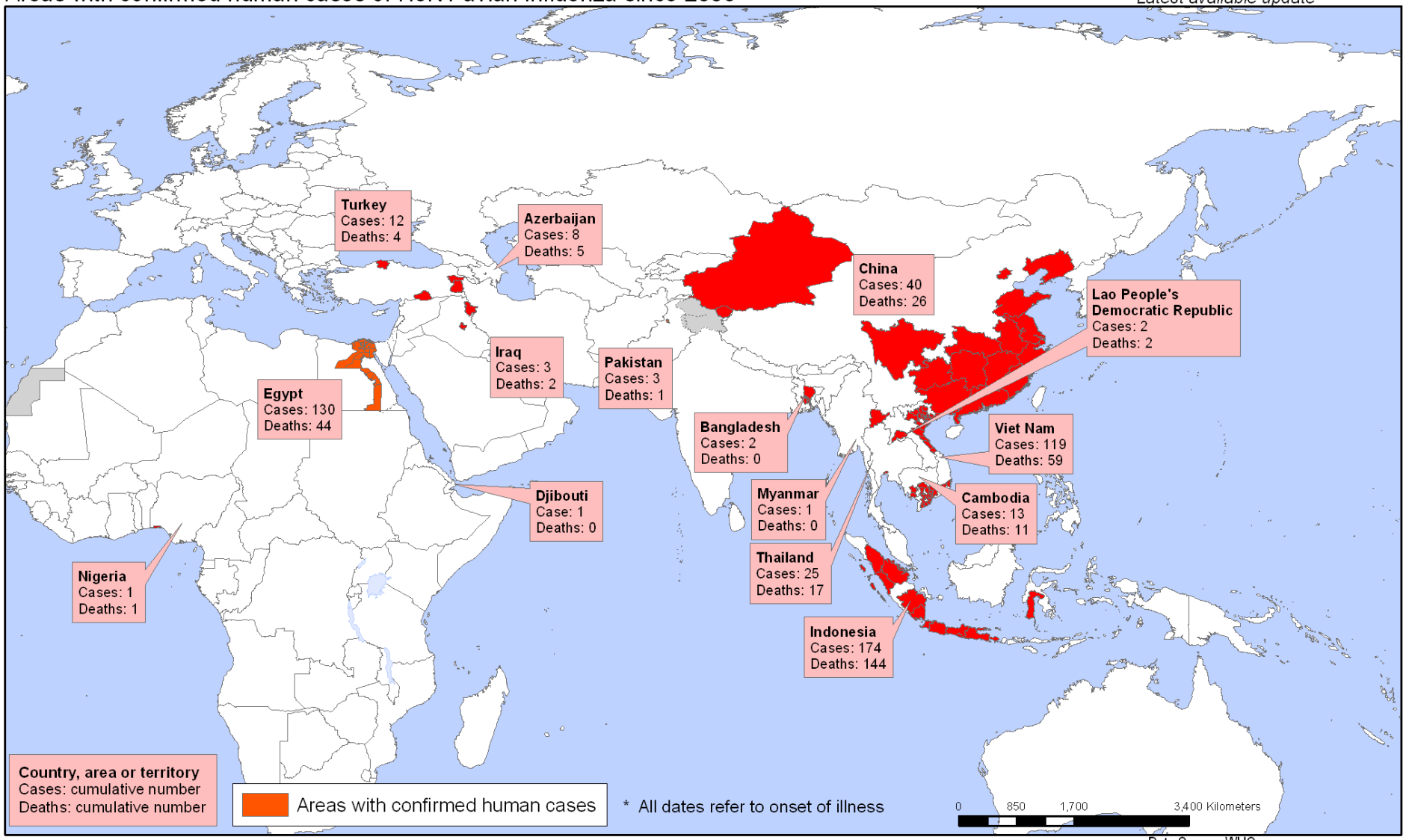
Data Source: World Organisation for Animal Health (OIE) and national governments

Map Production: Public Health Information and Geographic Information Systems (GIS), World Health Organization

Cas humains de grippe aviaire dans le monde (2003-2011)

Areas with confirmed human cases of H5N1 avian influenza since 2003 *

Status as of 16 March 2011
Latest available update



World Health Organization

The boundaries and names shown and the designations used on this map do 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 area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © WHO 2011. All rights reserved.

Data Source: WHO
Map Production: Public Health Information and Geographic Information System (GIS)
World Health Organization

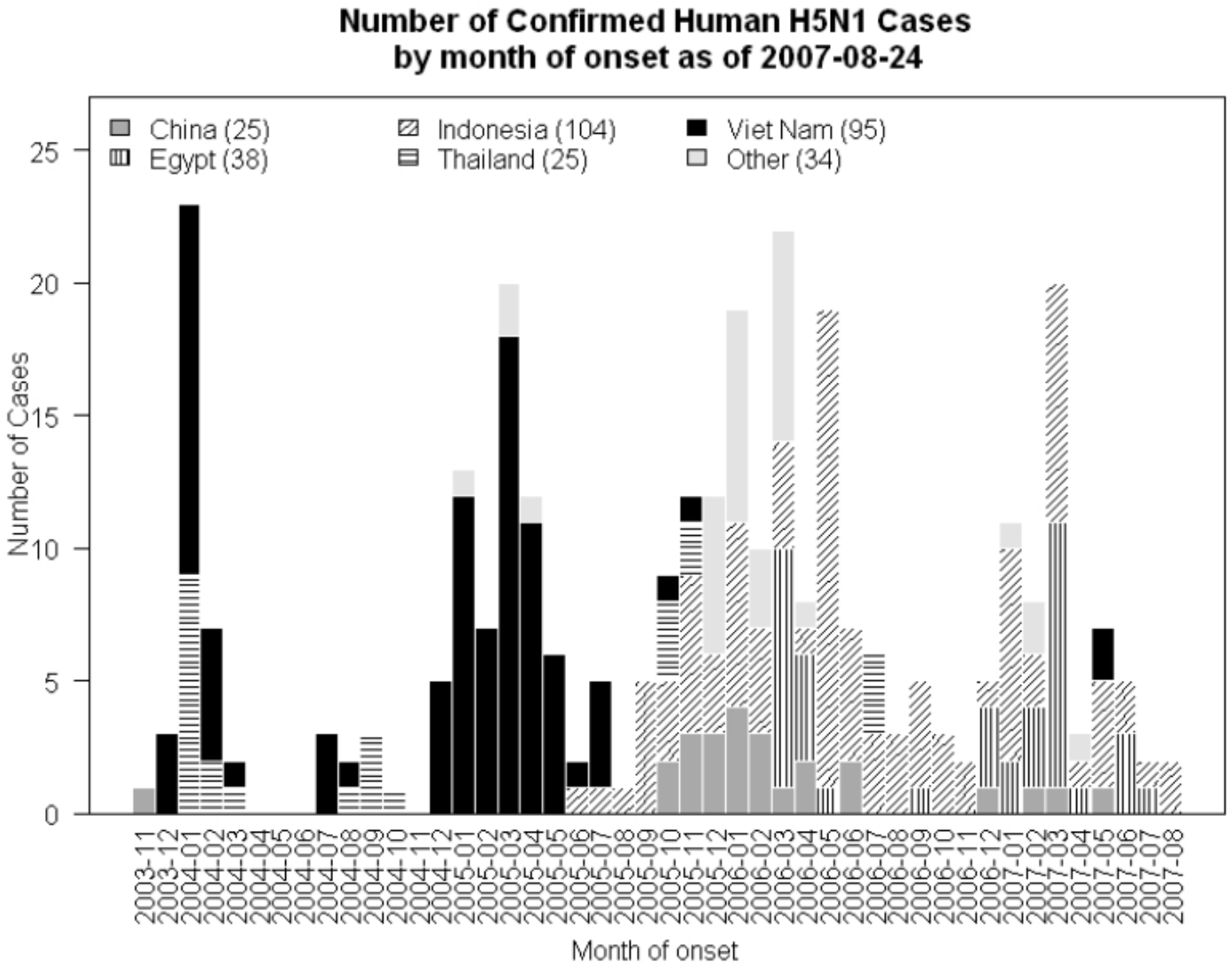
Cas cumulés confirmés virologiquement dans l'espèce humaine (2003 – 15 novembre 2011)

Country	2003		2004		2005		2006		2007		2008		2009		2010		2011		Total	
	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	case	deaths
Azerbaijan	0	0	0	0	0	0	8	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	5
Bangladesh	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	3	0
Cambodia	0	0	0	0	4	4	2	2	1	1	1	0	1	0	1	1	8	8	18	16
China	1	1	0	0	8	5	13	8	5	3	4	4	7	4	2	1	0	0	40	26
Djibouti	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Egypt	0	0	0	0	0	0	18	10	25	9	8	4	39	4	29	13	33	12	152	52
Indonesia	0	0	0	0	20	13	55	45	42	37	24	20	21	19	9	7	11	9	182	150
Iraq	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2
Lao People's Democratic Republic	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
Myanmar	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Nigeria	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Pakistan	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1
Thailand	0	0	17	12	5	2	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	25	17
Turkey	0	0	0	0	0	0	12	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	4
Viet Nam	3	3	29	20	61	19	0	0	8	5	6	5	5	5	7	2	0	0	119	59
Total	4	4	46	32	98	43	115	79	88	59	44	33	73	32	48	24	54	29	570	335

Total number of cases includes number of deaths
WHO reports only laboratory cases
All dates refer to onset of illness

Source OMS : http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/EN_GIP_20111115CumulativeNumberH5N1cases.pdf

Cas de grippe aviaires H5N1 confirmés



Hayden, NEJM 2008

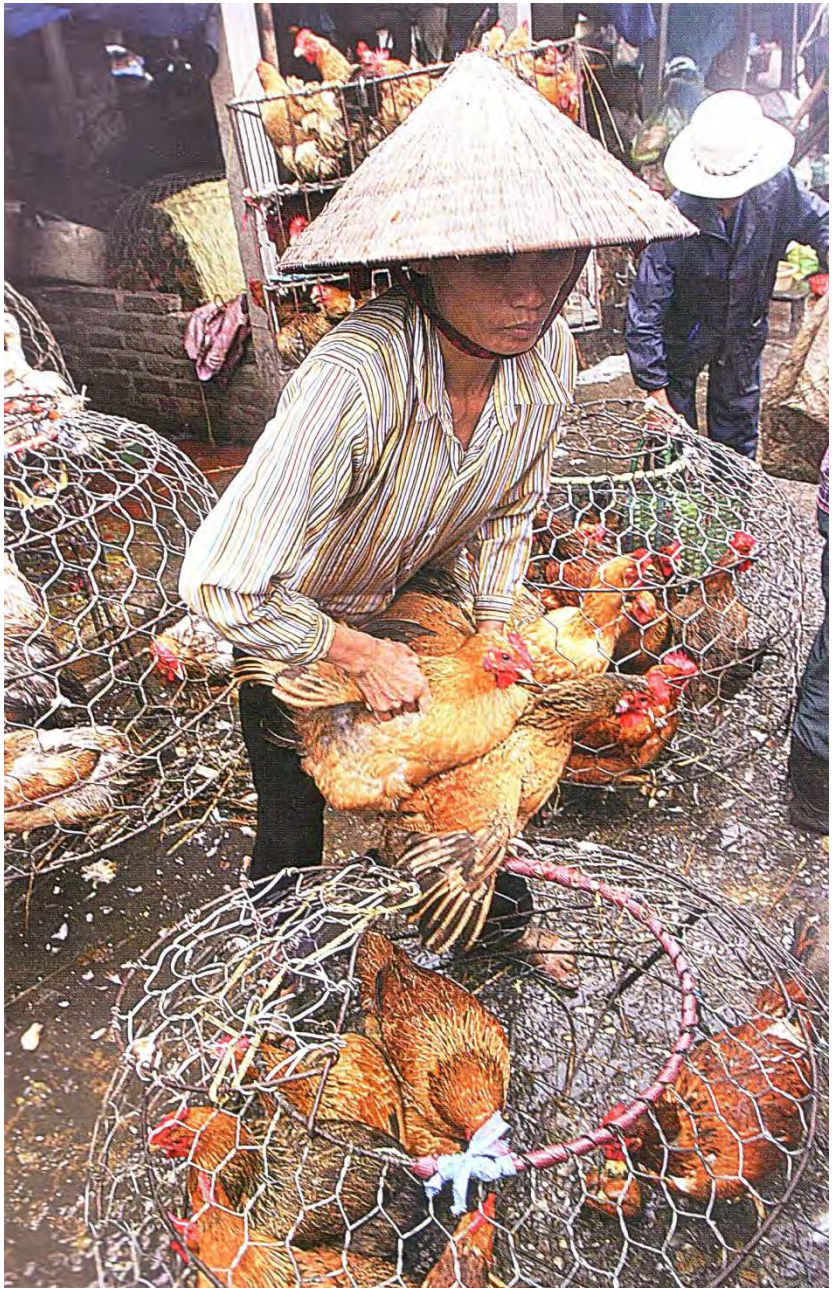
Infecté par H5N1, le patient a perdu la moitié de son poids après 84j de coma.
Il avait tué 2 poulets pour la fête du Têt, Vietnam octobre 2005

Flahault et Zylberman, Des épidémies et des hommes, 2008

Abattage de poulets par des éleveurs et des vétérinaires, Vietnam, janvier 2004

Flahault et Zylberman, Des épidémies et des hommes, 2008

Marché aux oiseaux, Vietnam, mai 2005



Flahault et Zylberman, Des épidémies et des hommes, 2008

Gestion du risque

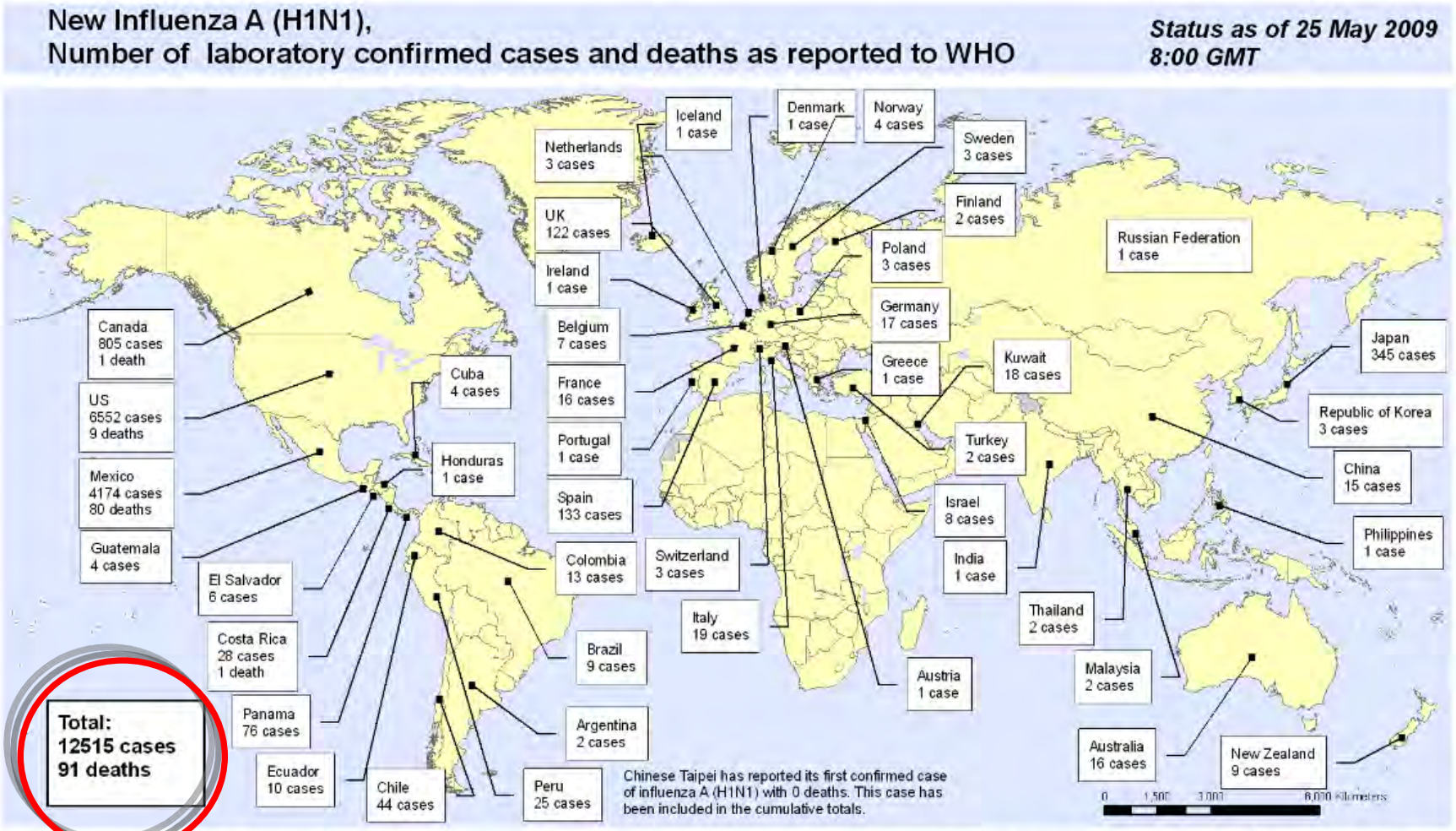
- Surveillance des volailles (commerce, trafic) et des oiseaux sauvages (migrations); analyse virologique des animaux morts
- Vaccination des volailles et des porcs dans les zones infectées
- Limiter les contacts homme-porc-volaille (élevages séparés, mesures d'hygiène)
- Surveillance et signalement des infections respiratoires chez l'homme
- Collection et analyse des souches
- Développement de vaccins pour l'homme
- Constitution de stocks d'antiviraux

Emergence du virus grippal A H1N1 souche pandémique 2009

Apparition du nouveau virus

- 24 avril 2009 : alerte de l'OMS sur la survenue de cas humains de grippe A(H1N1)2009 confirmés virologiquement avec **transmission interhumaine** au Mexique et aux Etats-Unis. Le virus isolé est un **virus émergent** susceptible d'être à l'origine d'une pandémie
- 27 avril 2009 : 3 premiers cas en Europe
- L'OMS relève successivement les niveaux d'alerte pandémique de 3 à 4 le 26 avril; de 4 à 5 le 27 avril
- 29 avril 2009 : propagation du virus en Europe, après l'Espagne et la Grande Bretagne, l'Allemagne, l'Autriche et la Suisse sont touchés
- En France : passage le 30 avril 2009 en situation 5A du plan pandémique français
- A partir du 8 mai2009 : abandon de la surveillance individuelle aux Etats-Unis et au Mexique : le nombre de cas déclarés est devenu plus difficile à suivre
- 2 juin 2009 : premier cas avéré sur le continent Africain (Egypte)
- 11 juin 2009 : l'OMS décide le passage en phase 6. L'état de pandémie est déclaré.

Extension mondiale rapide



The boundaries and names shown and the designations used on this map do 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 area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

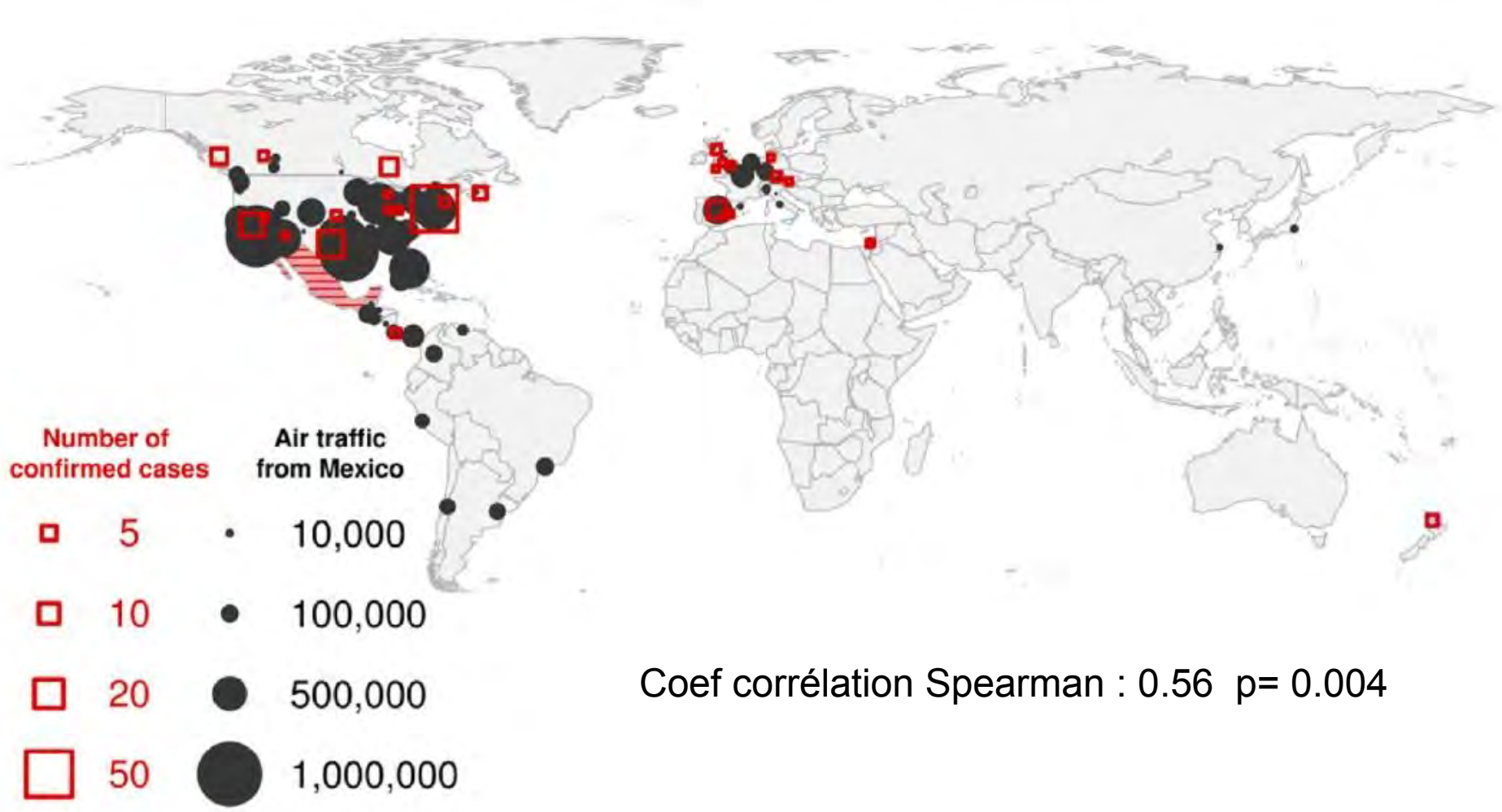
Data Source: World Health Organization
Map Production: Public Health Information and Geographic Information Systems (GIS)
World Health Organization

World Health Organization

© WHO 2009. All rights reserved

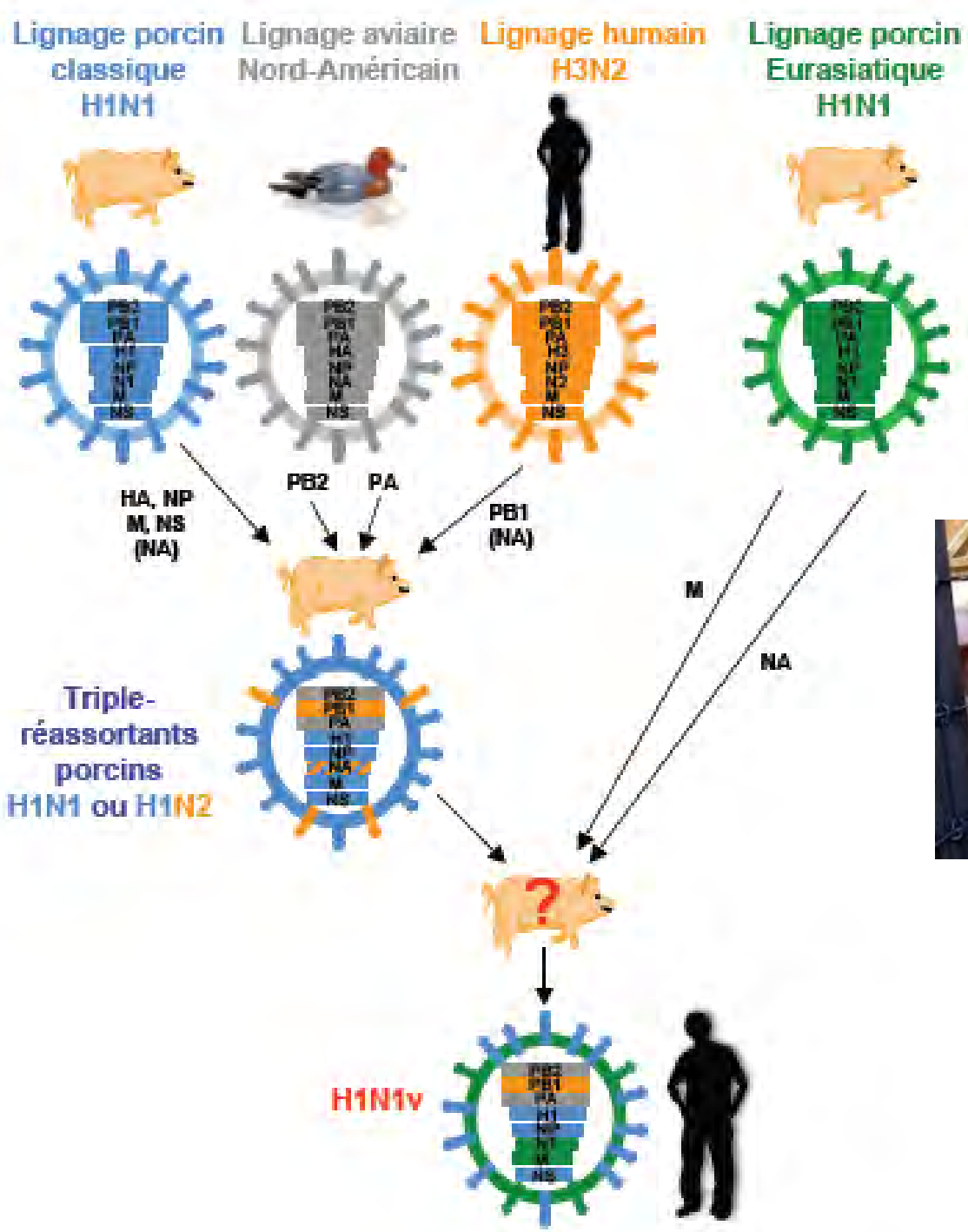
Map produced: 25 May 2009 08:20 GMT

Epidémie de grippe « mexicaine »



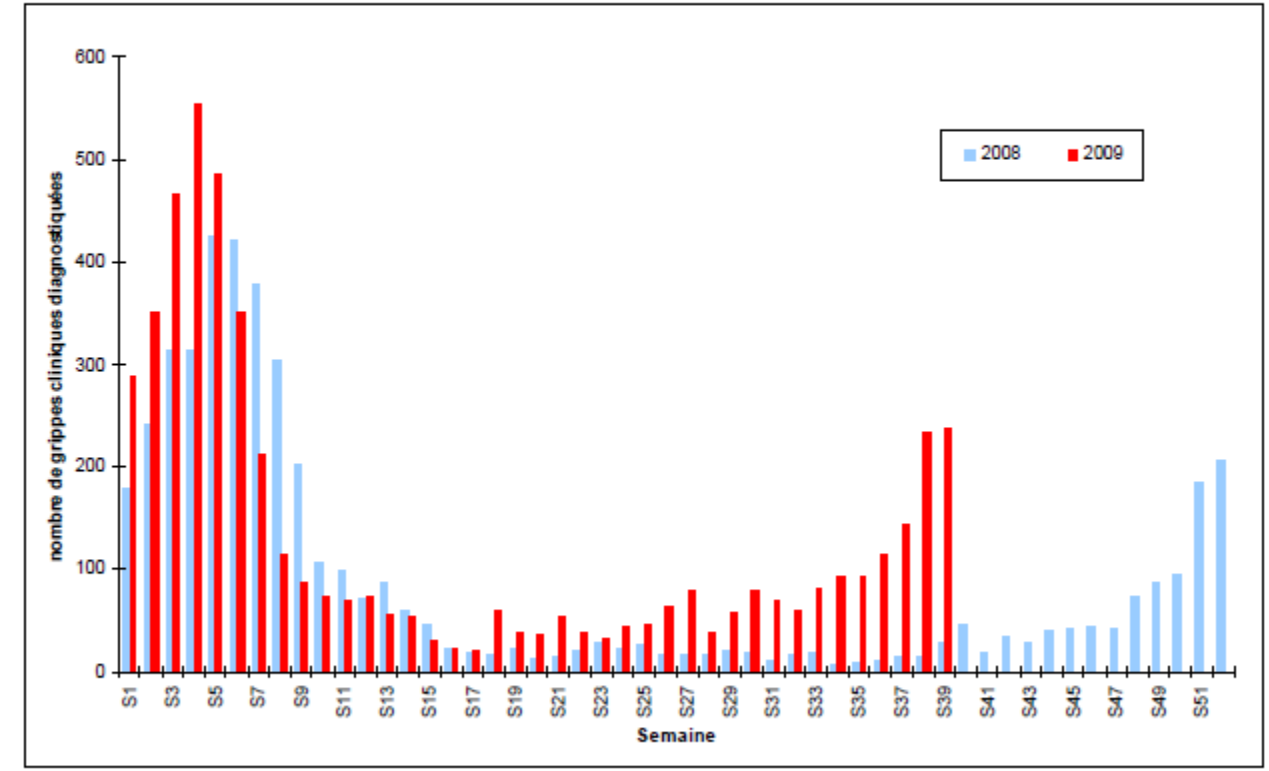
Coef corrélation Spearman : 0.56 p= 0.004

Fraser, C., et al., Pandemic Potential of a Strain of Influenza A (H1N1): Early Findings. Science, 2009: p. 11760-62.



Munier et coll., sous presse

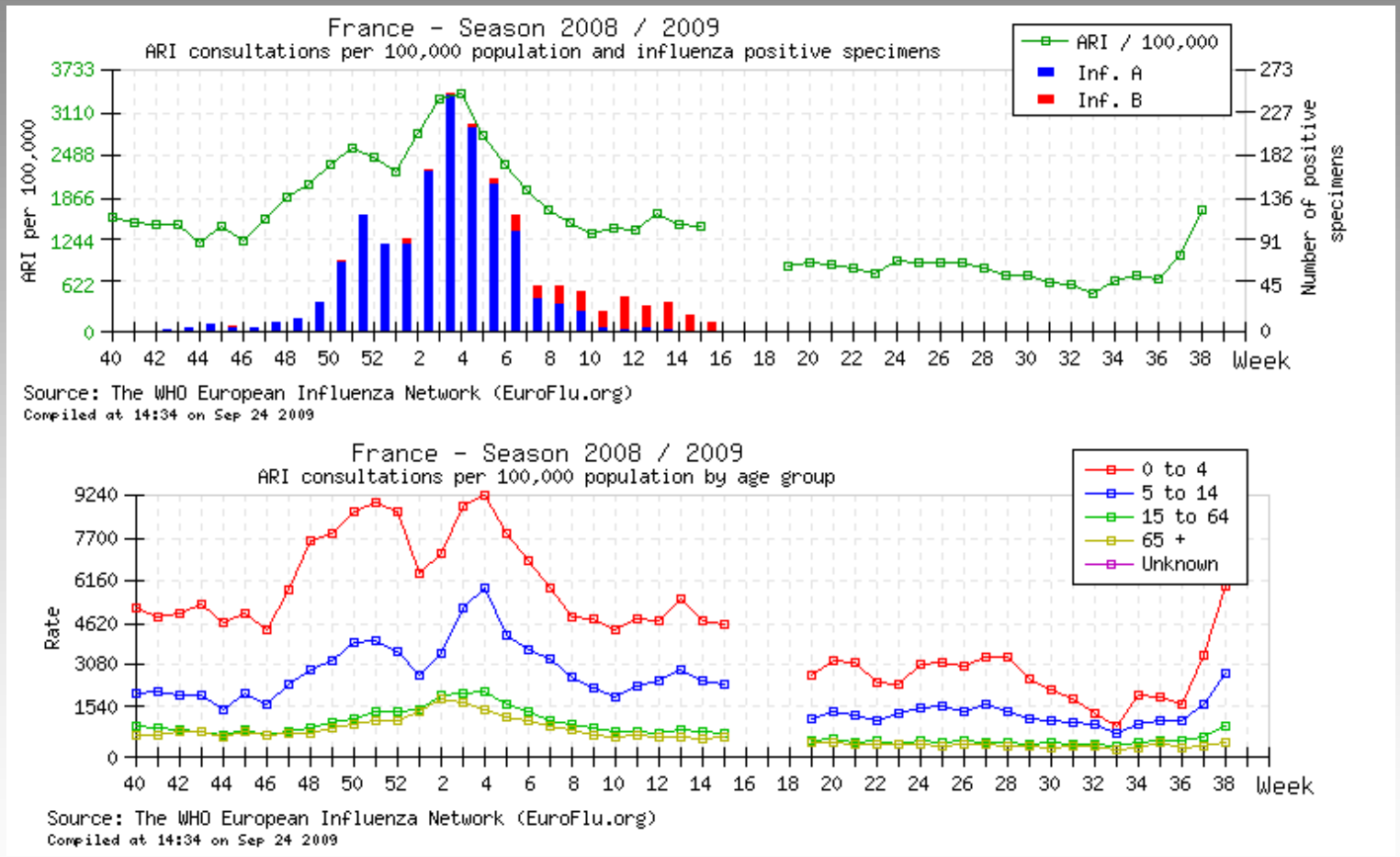
Situation en France au 27/09/09



Attention : Rhinovirus!!!

Point épidémio grippe A (H1N1) en Rhône Alpes n°4, semaine 39 (21-27 sept 2009)

Tableaux d'insuffisance respiratoire

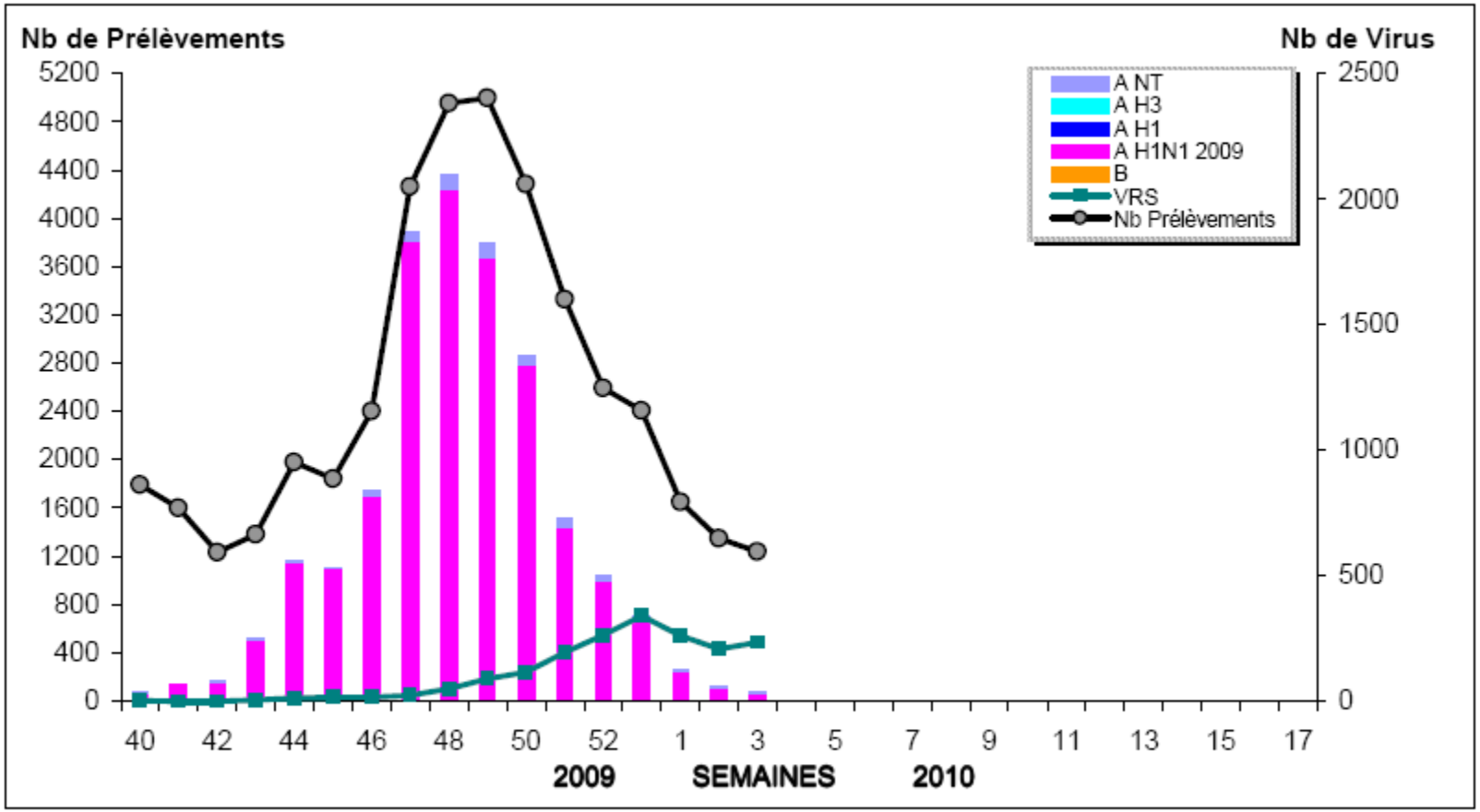


Attention : Rhinovirus!!!

Source : OMS, EuroFlu

Situation épidémiologique- Sud de la France

HOPITAUX FRANCE-SUD



GROG FRANCE-SUD

Le nouveau virus est MAJORITAIRE!!!

Bulletin du CNR grippe-Sud, semaine 3

Situation épidémiologique locale

| Chiffres clés en Rhône-Alpes |

- La vague épidémique de grippe A(H1N1) 2009 en Rhône-Alpes s'est étalée sur **10 semaines** de fin octobre à fin décembre avec un pic fin novembre ;
- Environ **320 000 consultations** pour grippe clinique sur ces 10 semaines pourraient être attribuées à la grippe A(H1N1) 2009 soit, rapporté à la population de Rhône-Alpes, un taux d'attaque légèrement supérieur à 5 % ;
- **159 cas graves** de grippe A(H1N1) 2009, dont 31 décès, ont été recensés au total du 1er septembre 2009 au 31 janvier 2010 ; 149 cas sur les 159 sont survenus durant les 10 semaines de la vague épidémique parmi lesquels 28 sont décédés, soit 46 cas graves pour 100 000 consultations et 8,7 décès pour 100 000 consultations.

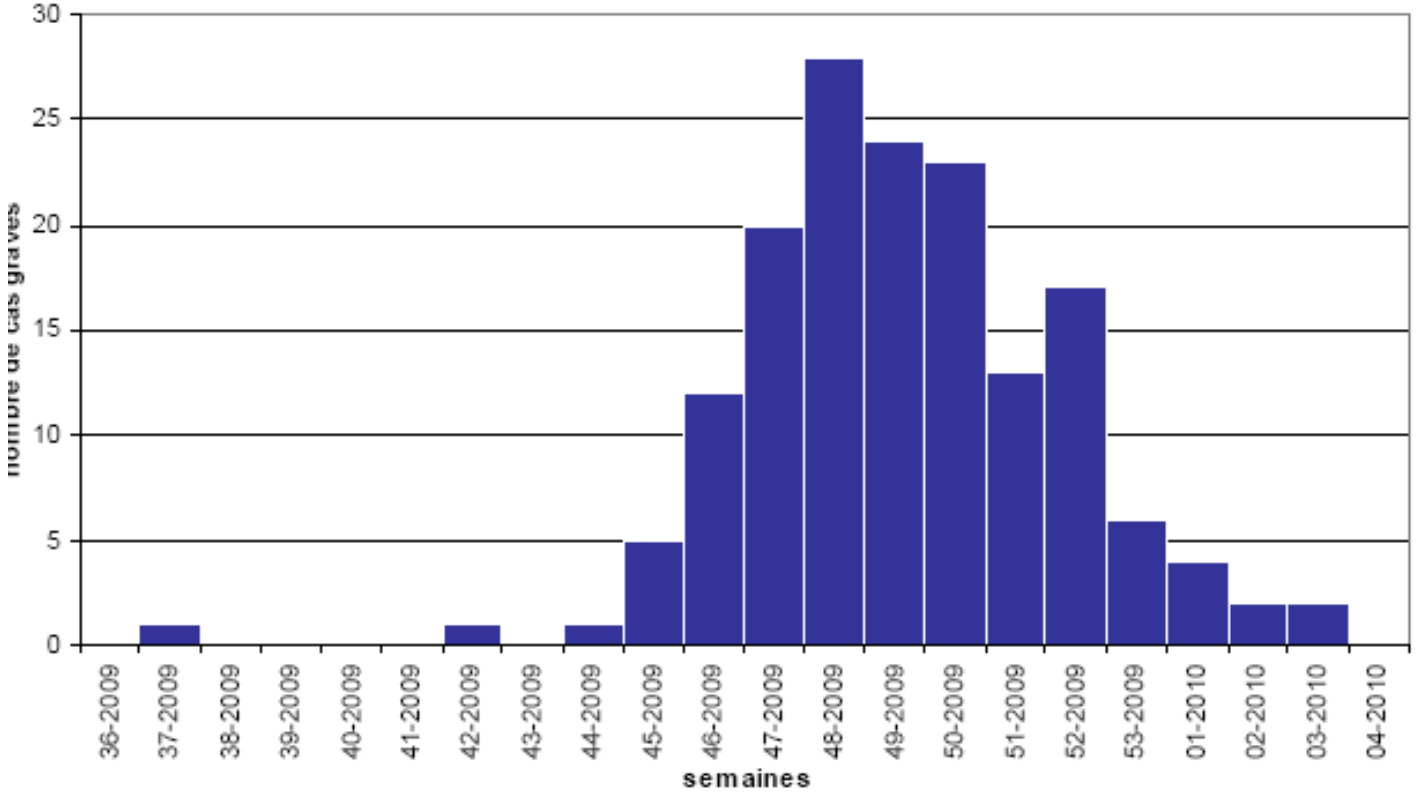
CIRE Rhône Alpes (03/02/2010)

Situation épidémiologique locale

| La surveillance des cas graves et des décès de grippe A(H1N1)2009 (sources : services de réanimation et laboratoires virologiques) |

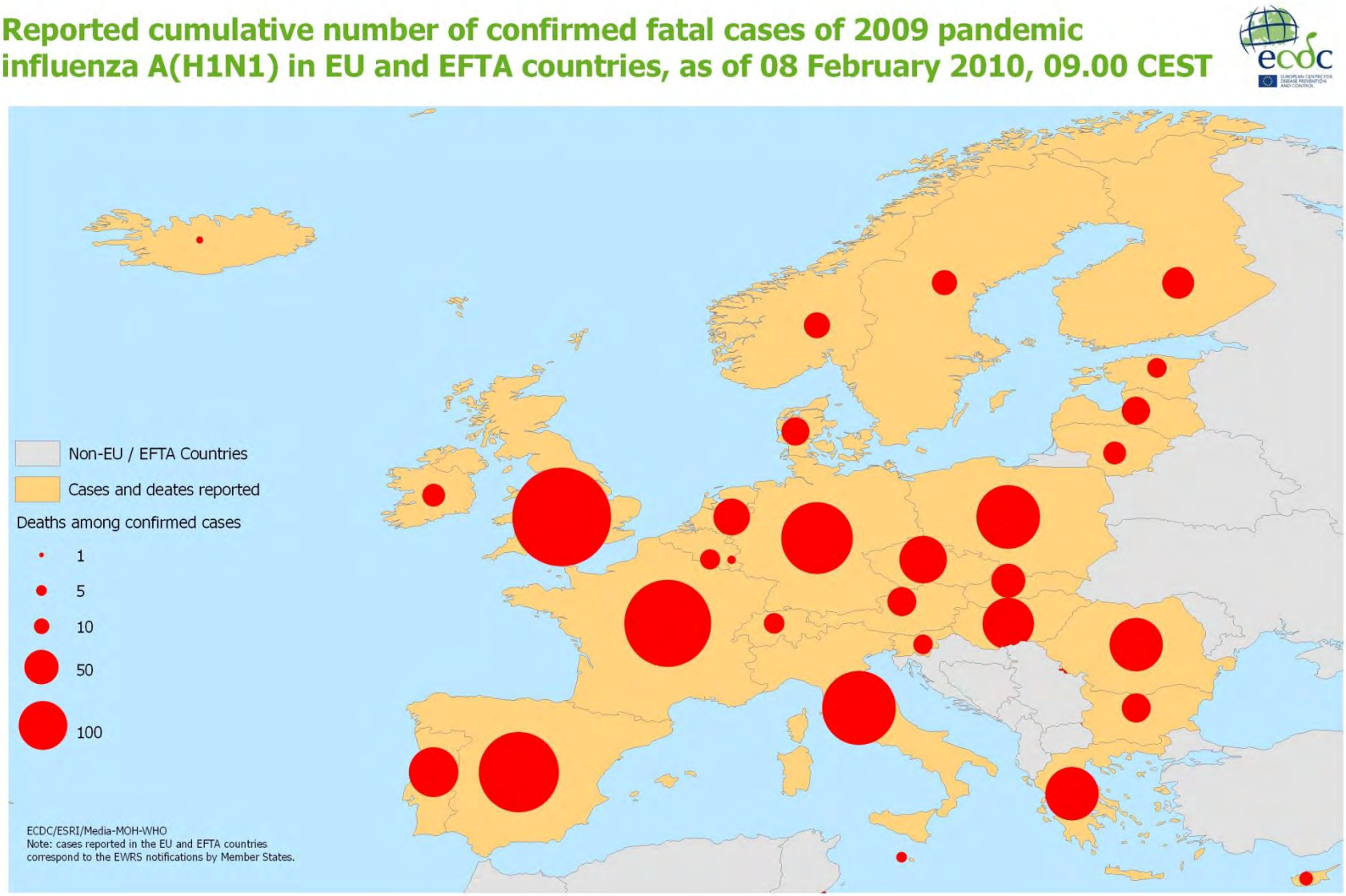
Le système de surveillance a permis de recenser 159 cas graves entre le 1er septembre 2009 et le 31 janvier 2010 (figure 1) dont 31 sont décédés.

Figure 1. Répartition des cas graves selon la date d'entrée en réanimation



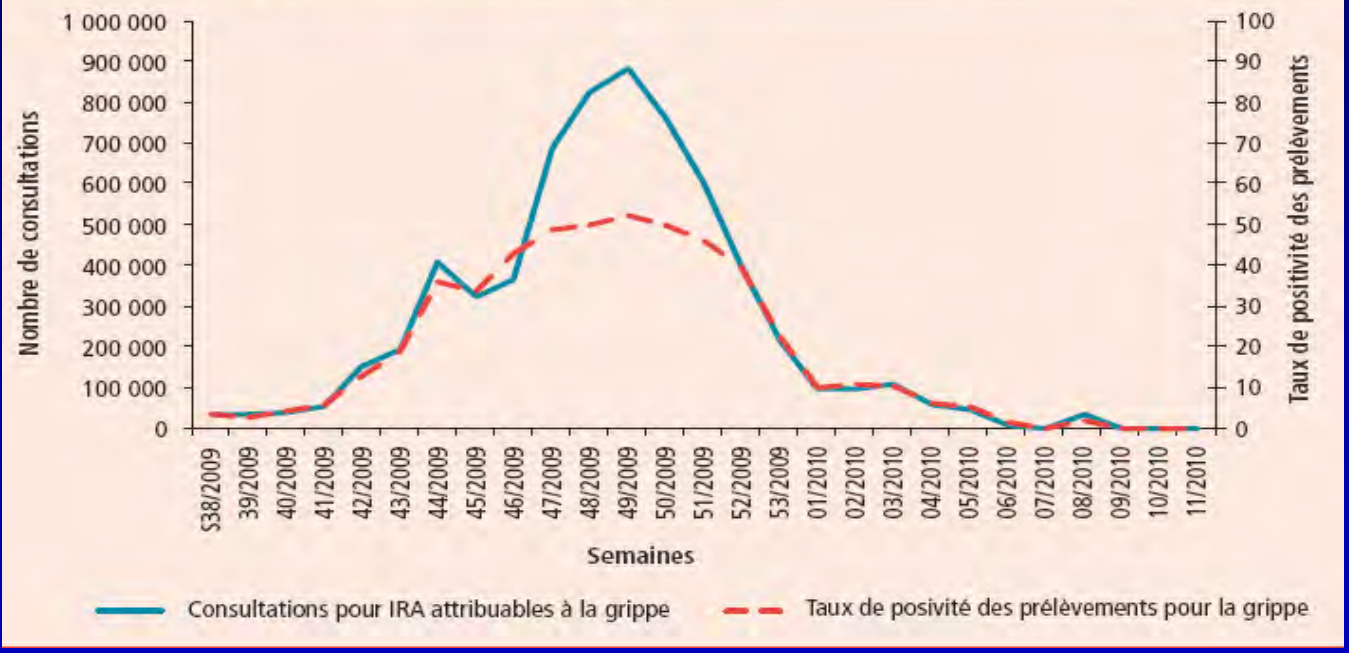
CIRE Rhône Alpes (03/02/2010)

Situation européenne au 8 février 2010



Epidémiologie de la pandémie grippale 2009

Figure 2 **Évolution des estimations de consultations pour infections respiratoires aigües (IRA) attribuables à la grippe A(H1N1)2009 et des taux de positivité des prélèvements pour la grippe A(H1N1)2009. Données source : Réseau des Grog, CNR des virus *influenza*, laboratoires de virologie vigies Grog / *Figure 2 Trends in estimates of consultations for acute respiratory infection (ARI) related to the A(H1N1)2009 influenza and positivity rates of samples for A(H1N1)2009 influenza.***



Selon les estimations de l'InVS (France métropolitaine)

- **Nombre de cas de grippe A(H1N1)2009 pandémique : 5,1 millions**
- **Nombre de personnes infectées par la virus A(H1N1)v : 7,7 à 14,7 millions**

Invs . BEH 29/06/2010; n°24-25-26

Chiffre réel de décès en France en 2009-2010 (InVS) : 246

Les personnes âgées ont été relativement épargnées car protection par anti-H1N1 souche 1918

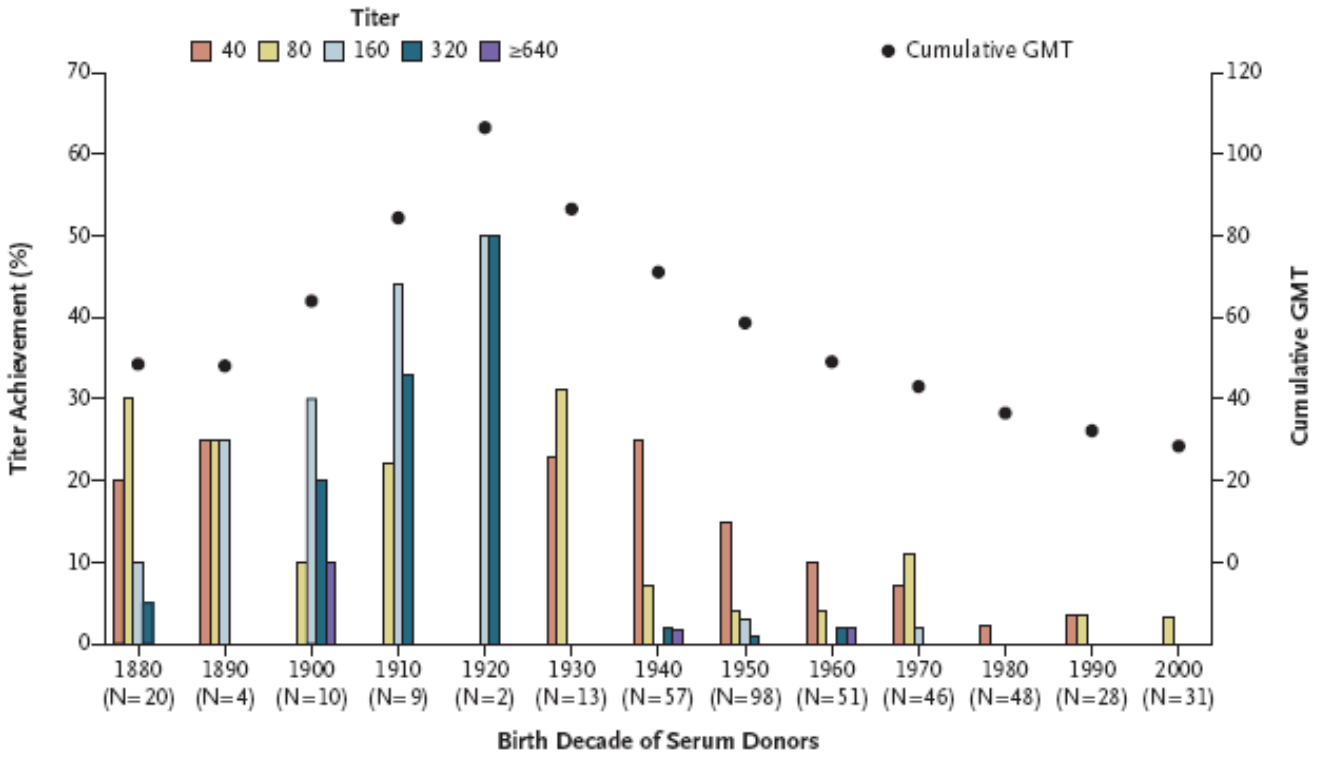


Figure 1. Neutralizing Antibody Titers against the 2009 Pandemic H1N1 Virus among Serum Donors, According to Birth Decade (1880–2000).

Serum samples that were collected in 1971 and between 2002 and 2009 were tested by microneutralization assay. The proportion of subjects with neutralizing antibody titers of 40, 80, 160, 320, and ≥640 are plotted on the left ordinate, according to the birth decade of the serum donor. The cumulative geometric mean titer (GMT) for all subjects in a birth decade and in all preceding birth decades is plotted on the right ordinate and is shown with black circles.

Hancock et al., NEJM, 2009, 361: 1945

Conséquences de la grippe A/H1N1

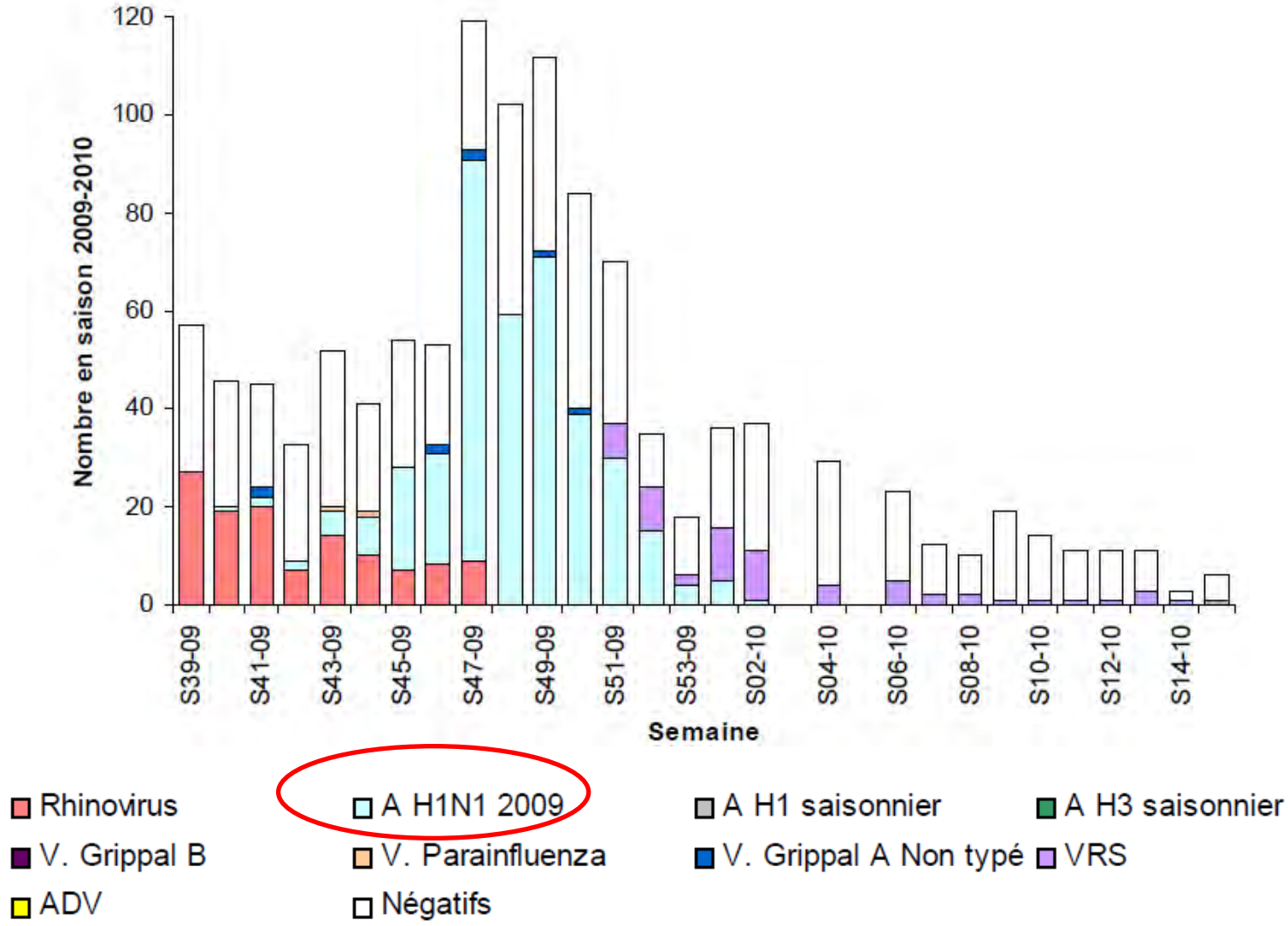
Éléments positifs

- **Évolution favorable de la majorité des cas décrits (hors Mexique)**
- **Sensibilité à Tamiflu & Relenza**
- **Vaccin facile à mettre au point**
- **Plans « grippe aviaire » déjà en place**
- **Personnes de 60 ans et plus globalement épargnées**

Éléments négatifs

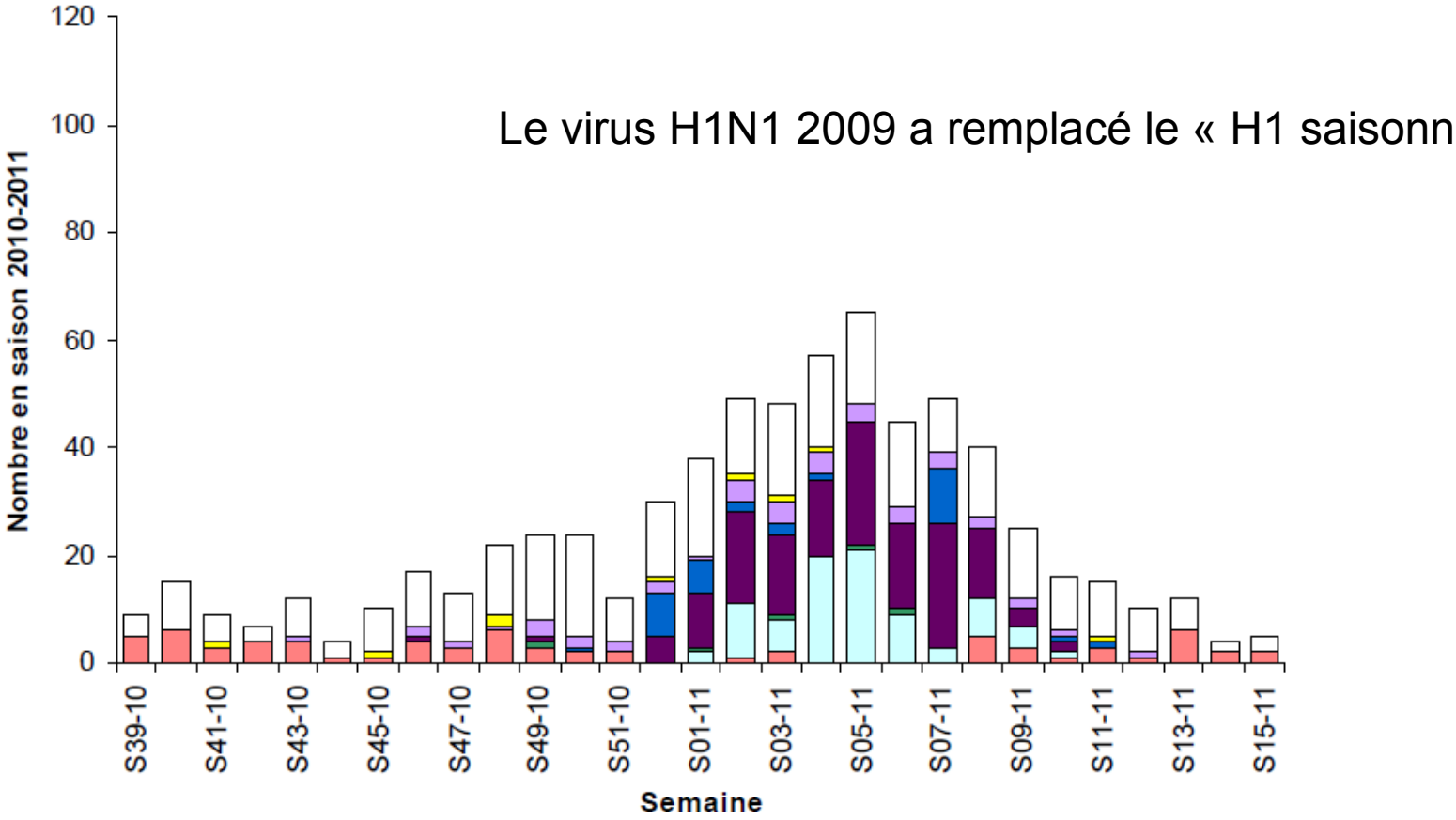
- **Transmission inter-humaine efficace**
- **Diffusion « mondiale » rapide favorisée par le transport aérien**
- **Virulence peut varier dans le temps (vagues successives)**
- **Possibilité de perte de la sensibilité aux antiviraux (la souche H1N1 de 2007-08 était résistante à l'oseltamivir)**
- **Réarrangement avec virus A/H5N1**

Hiver 2009-2010-Rhône-Alpes



Bulletin de l'InVS, décembre 2011

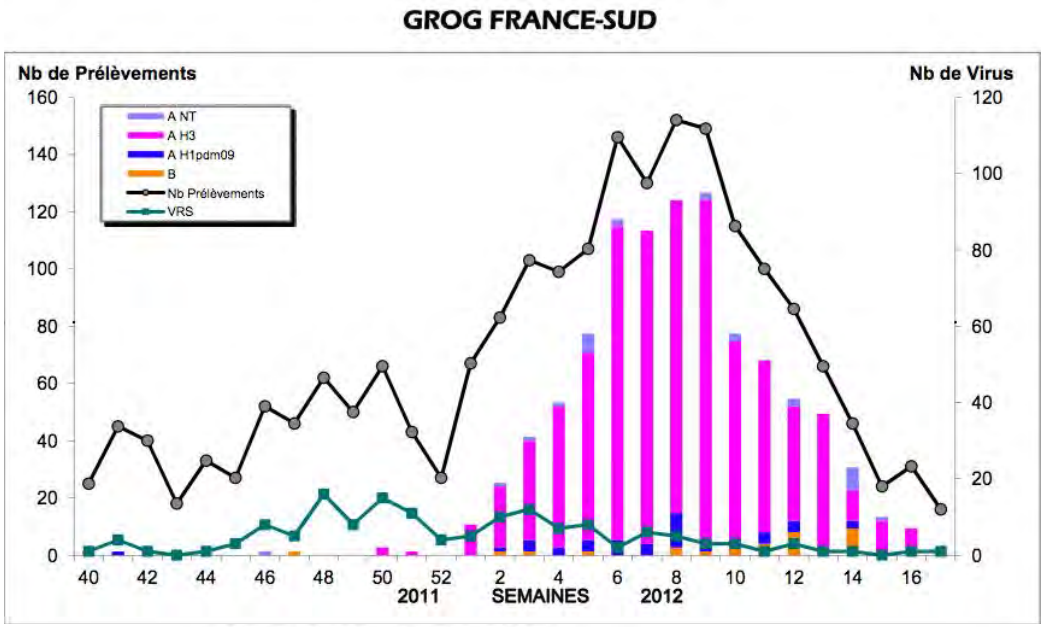
Hiver 2010-2011-Rhône-Alpes



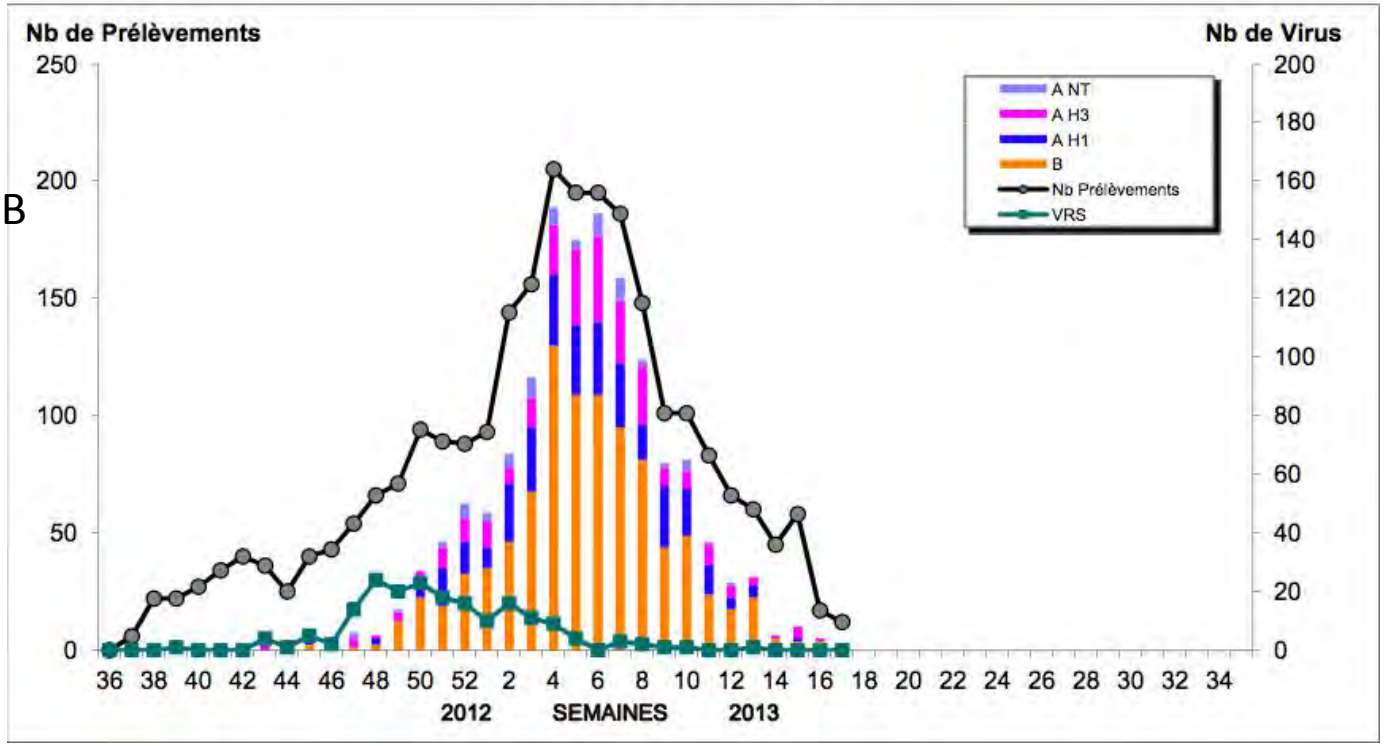
Bulletin de l'InVS, décembre 2011

Situation actuelle

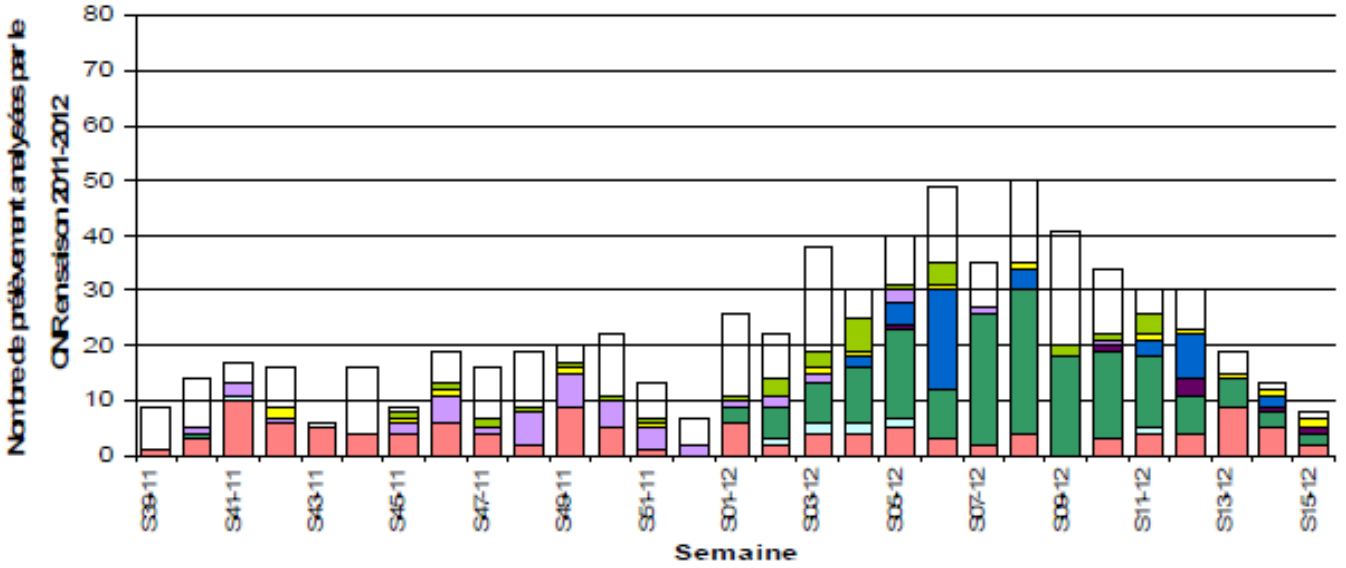
Hiver 2011-2012:
prédominance d'un virus A H3N2
(souche différente du vaccin)



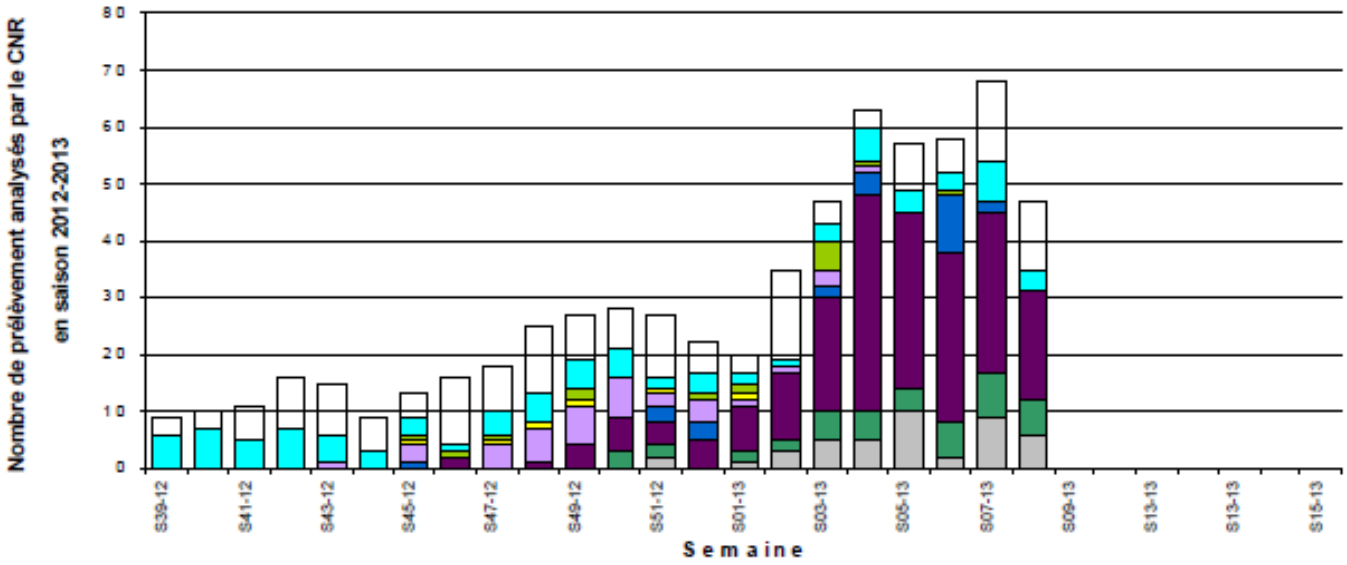
Hiver 2012-2013 :
prédominance d'un virus B



2011-2012



2012-2013



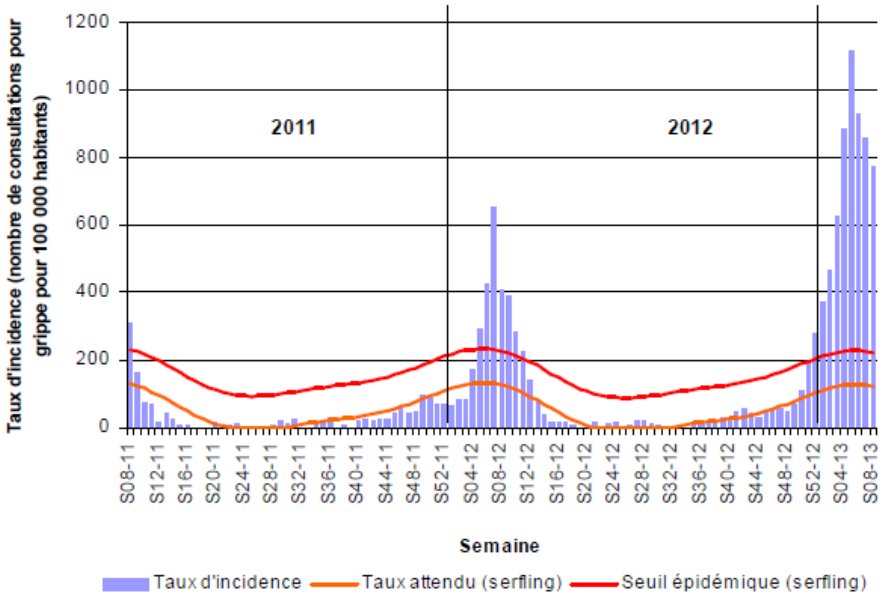
Rhinovirus | AH1N1 2009 | AH1 saisonnier | AH3 saisonnier
V. Grippal B | V. Parainfluenza | V. Grippal A Non typé | VRS
ADV | Négatifs | Métapneumovirus | Picornavirus

Bulletin CIRE 28/02/2013

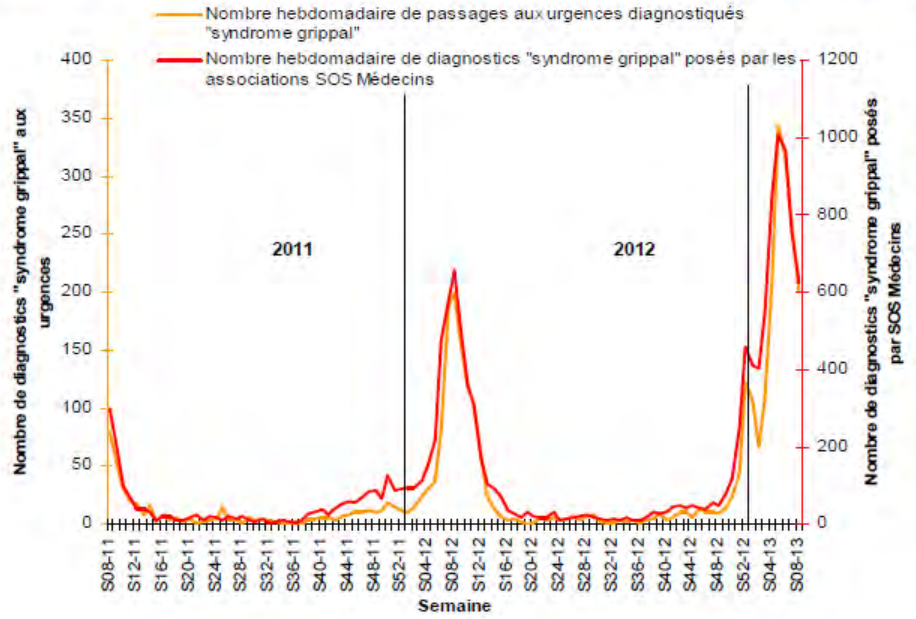
| Syndromes grippaux (sources : réseau Sentinelles, SurSaUD®) |

Incidence des consultations pour syndrome grippal en Rhône-Alpes estimée par le réseau Sentinelles du 21/02/2011 au 24/02/2013

	semaine			
	S5	**S6**	**S7**	**S8**
Nombre estimé de consultations	70641	58726	54196	48821
Taux pour 100 000 habitants	1117	928	857	772

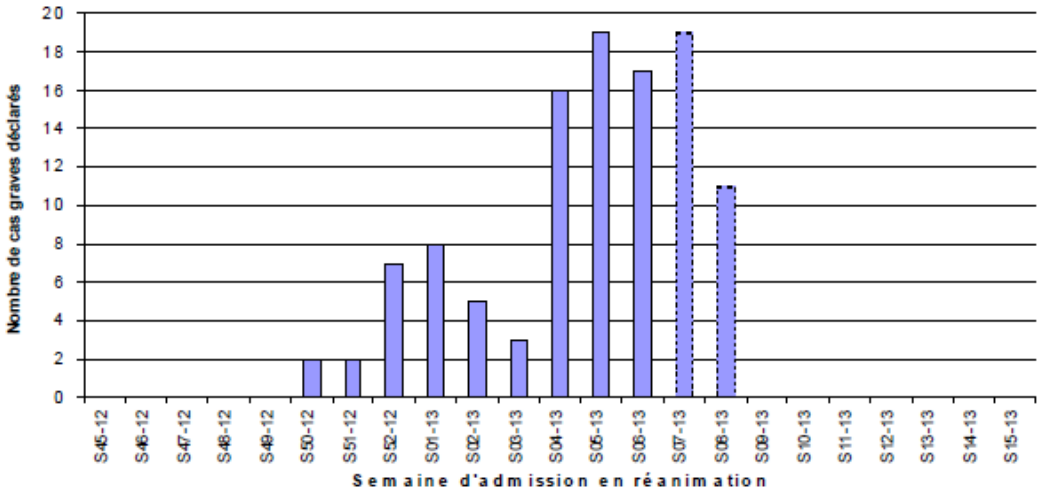


Passages aux urgences pour syndrome grippal dans 33 services d'urgences[1] de Rhône-Alpes et diagnostics de syndrome grippal posés par les associations SOS Médecins[2] de Grenoble, Saint Etienne, Lyon et Annecy du 21/02/2011 au 24/02/2013



| Surveillance des cas graves de grippe (source : déclarations reçues par la Cire) |

Nombre de cas graves de grippe déclarés, admis en réanimation du 01/11/2012 au 24/02/2013 par semaine d'admission (attention : données provisoires pour les deux dernières semaines)



Description des cas graves de grippe admis en réanimation du 01/11/2012 au 24/02/2013

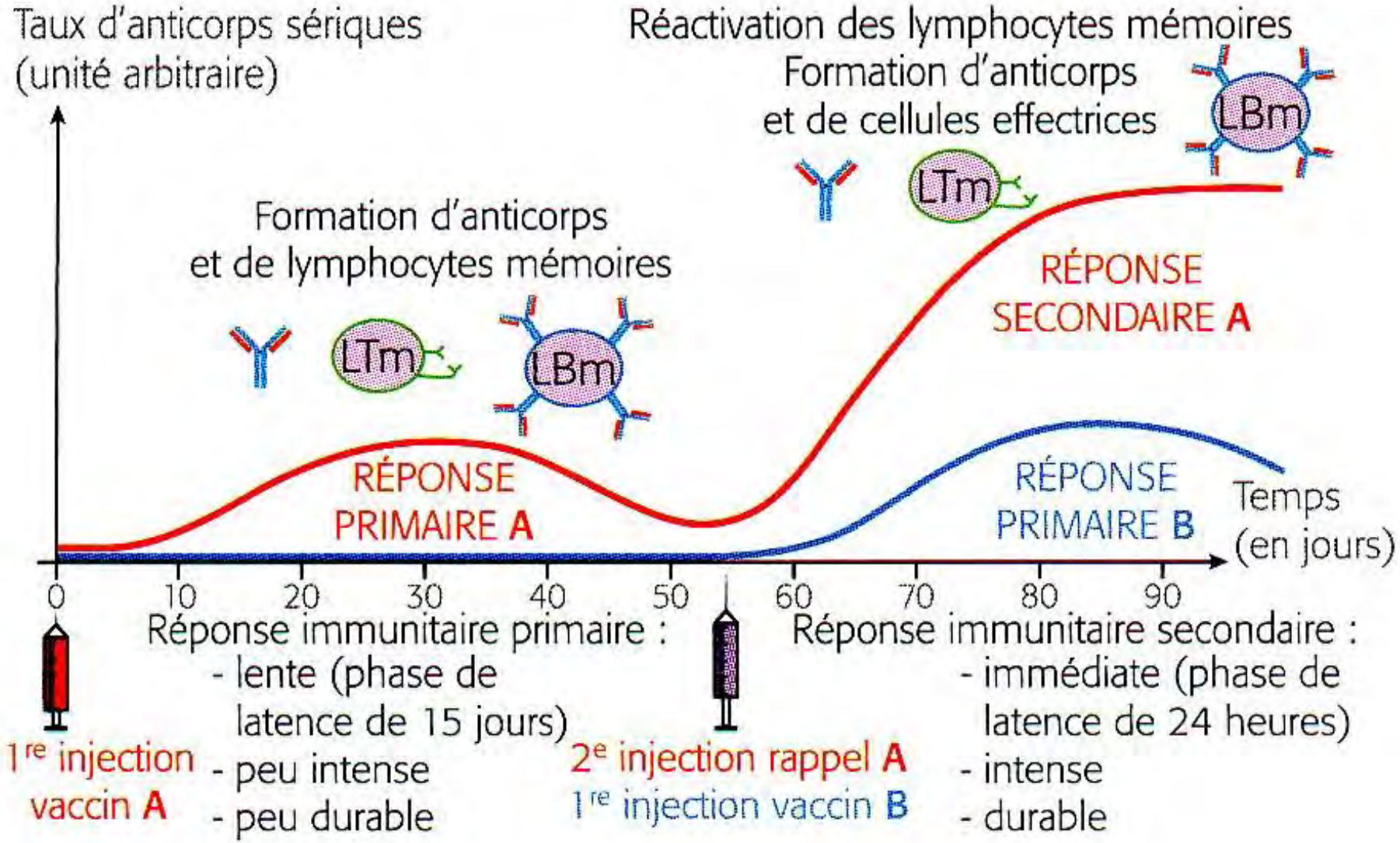
		N
Statut virologique		
	A(H1N1)	13
	A(H3N2)	9
	A non sous-typé	37
	B	48
	Co-infection (A + B)	1
	Inconnu	1
Age		
	0-4 ans	16
	5-14 ans	9
	15-44 ans	15
	45-64	34
	65 ans et plus	35
Facteurs de risque ciblés par la vaccination		
	Aucun	34
	>=1	75
Vaccination		
	oui	8
	non	64
	statut vaccinal non connu	37
Facteurs de gravité		
	SDRA	43
	ECMO	3
	Décès	4
Total		109

Particularité de l'hiver 2012-2013 :
prédominance des cas graves à grippe B

Plan

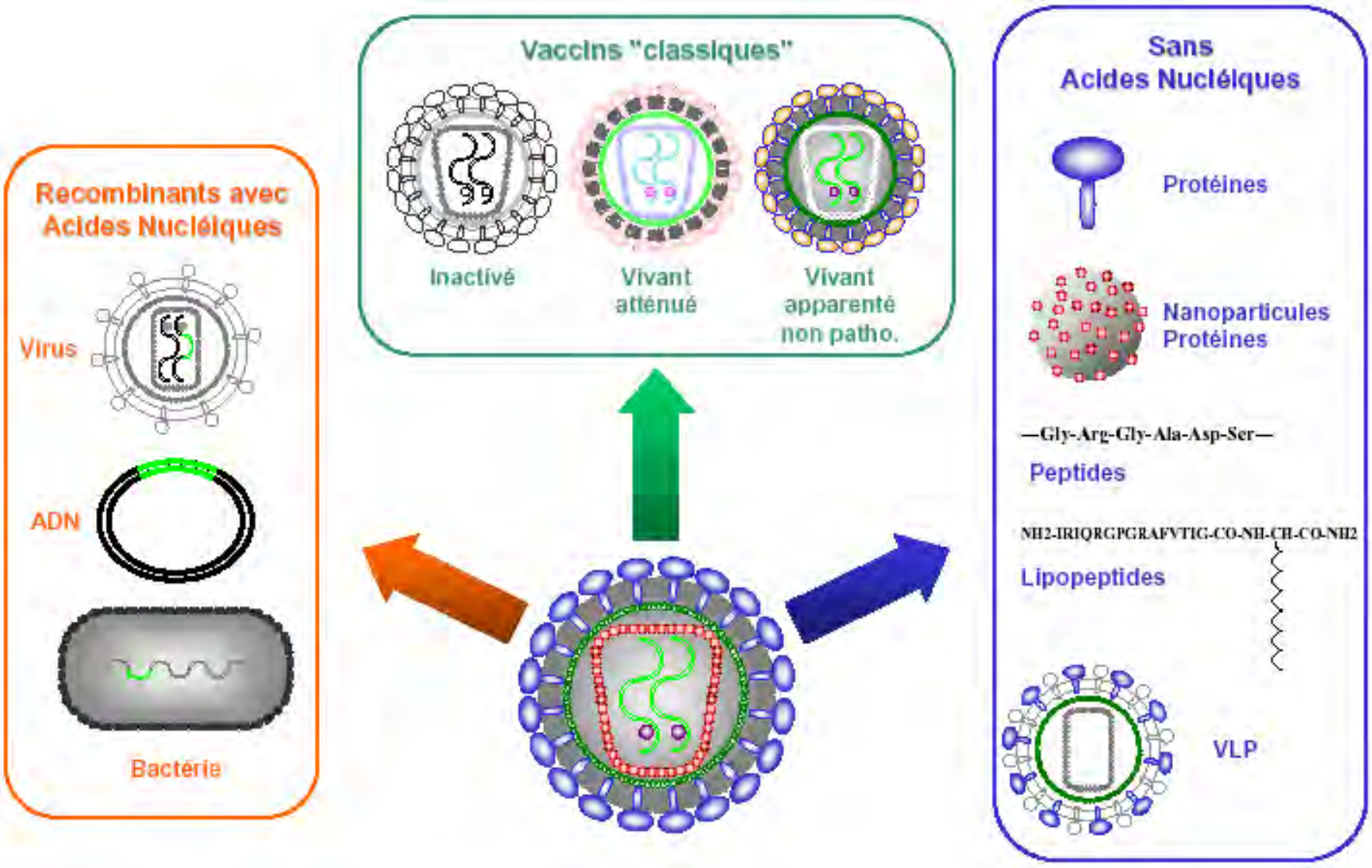
- Immunité contre les agents pathogènes
  - Barrières naturelles et immunité innée
  - Immunité adaptative spécifique
    - Immunité à médiation humorale
    - Immunité à médiation cellulaire
- Présentation du virus de la grippe
  - Voies de transmission
  - Signes cliniques
  - Le virus et sa réplication
  - Traitements antiviraux
  - Variabilité des virus grippaux et notion d'épidémie et de pandémie
- Les pandémies du XX^{ème} siècle
- Immunité spécifique antigrippale et vaccination

Réponse de l'organisme dans le cas de la réaction immunitaire à médiation humorale



S. Capra Terminale ST2S 2013

Différents types de vaccins viraux :



Vaccins pandémiques anti-virus A(H1N1)v

Composition qualitative et quantitative (pour 0,5 ml)

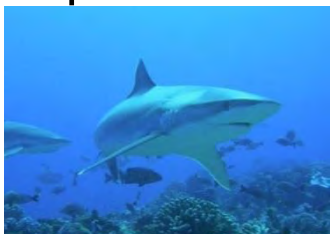
	Type de vaccins	Souches	Quantité d'hémagglutinine (HA)	Adjuvant
Focetria* (Novartis)	Antigènes de surface Cultivé sur oeuf	A/California/7/2009 X-179A from NYMC	7,5 microgrammes pour 0.5 ml	MF59C.1
Pandemrix* (GSK) **Vaccin CHU**	Virion fragmenté Cultivé sur oeuf	A/California/7/2009 X-179A from NYMC	3,75 microgrammes pour 0.5 ml	AS03
Celvapan** (Baxter)	Virion entier Cultivé sur cellule vero	A/California/7/2009	7,5 microgrammes pour 0.5 ml	sans

* AMM septembre 2009 ** AMM octobre 2009

Rappel : Le vaccin saisonnier ne protège pas contre le virus pandémique A(H1N1)v

Adjuvants

- **Définition :** substances utilisées :
  - de longue date dans les vaccins (dTpolio, pneumocoque, hépatites…).
  - pour augmenter l'efficacité des vaccins (Alum, MF59, AS04, AS03):
    - Réduction des doses d'antigènes.
    - Réponse immunitaire plus efficace et plus durable.
    - Réponse immunitaire croisée.
- **Adjuvants pour les vaccins grippaux à** base de **squalènes** (substance lipidique naturelle)
  - MF59 (Novartis) : déjà utilisé dans le vaccin Gripguard® depuis 1997 (> 45 millions de doses)
  - AS03 (GSK) : > 30 000 volontaires dans les essais cliniques en cours (H5N1, grippe saisonnière, H1N1, malaria)
  - AF03 (Sanofi Pasteur)



Caractéristiques générales des vaccins grippaux saisonniers

- Vaccin inactivé
- Efficacité : 60 à 90% selon l'âge
- Nécessité d'une injection annuelle en automne
- Composition du vaccin 2013-2014:
  - A/California/7/2009 (H1N1)
  - A/Texas/50/2012 (H3N2)
  - B/Massachusetts/2/2012 (Yamagata)
  - Vaccin tétravalent : +B/Brisbane/33/2008 (Victoria)
- Contre-indication: allergie vraie aux protéines d'œuf
- Effets indésirables : réaction locale, fièvre

Stratégie de la vaccination grippe pour la saison 2011-2012

- Personnes âgées de 65 ans et plus
- Personnes de tous âges atteintes de certaines pathologies chroniques (9 Affections Longue Durée)
- Personnes de moins de 65 ans souffrant d'asthme ou de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)
- Enfants et adolescents (de 6 mois à 18 ans) dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique (essentiellement syndrome de Kawasaki compliqué, arthrite chronique juvénile)
- Personnes de 6 mois et plus, infectées par le VIH...
- Femmes enceintes sans facteurs de risque...
- Personnes atteintes de maladies endocriniennes et métaboliques...
- Personnes obèses avec un indice de masse corporelle ≥ 30

Vaccin pris en charge à 100 %

TABLE 2. Number and percentage receiving 2012–13 seasonal trivalent influenza vaccine among 2,697 outpatients with acute respiratory illness and cough, by influenza test result status, age group, and vaccine effectiveness* against all influenza A and B and against virus types A (H3N2) and B — U.S. Influenza Vaccine Effectiveness Network,† United States, December 3, 2012–January 19, 2013

	Influenza-positive		Influenza-negative		Vaccine effectiveness			
					Unadjusted		Adjusted	
Influenza type/Age group	No. vaccinated/ Total	(%)	No. vaccinated/ Total	(%)	(%)	(95% CI)	(%)	(95% CI)
Influenza A and B								
Overall	**367/1,115**	**(33)**	**793/1,582**	**(50)**	**(51)**	**(43–58)**	**(56)**	**(47–63)**
Age group (yrs)								
6 mos–17	118/463	(26)	275/565	(49)	(64)	(53–72)	(64)	(51–73)
18–49	100/353	(28)	256/604	(42)	(46)	(29–60)	(52)	(38–79)
50–64	63/174	(36)	143/248	(58)	(58)	(38–72)	(63)	(43–76)
≥65	86/125	(69)	119/165	(72)	(15)	(-42 to 49)	(27)	(-31 to 59)
Influenza A (H3N2) only								
Overall	**211/544**	**(39)**	**793/1,582**	**(50)**	**(37)**	**(23–48)**	**(47)**	**(35–58)**
Age group (yrs)								
6 mos–17	52/179	(29)	275/565	(49)	(57)	(38–70)	(58)	(38–71)
18–49	53/183	(29)	256/604	(42)	(45)	(21–61)	(46)	(20–63)
50–64	41/96	(43)	143/248	(58)	(45)	(12–66)	(50)	(15–71)
≥65	65/86	(76)	119/165	(72)	(-20)	(-118 to 34)	(9)	(-84 to 55)
Influenza B only								
Overall								**(51–78)**
Age group (yrs)								
6 mos–17								(46–75)
18–49	17/79	(22)	256/604	(42)	(63)	(35–79)	(68)	(40–83)
50–64	8/40	(20)	143/248	(58)	(82)	(59–92)	(75)	(39–90)
≥65	6/15	(40)	119/165	(72)	(74)	(24–91)	(67)	(-10 to 90)

Inefficacité du vaccin anti-grippal chez les personnes âgées→ VACCINER L'ENTOURAGE (PERSONNEL SOIGNANT+++)

Abbreviation: CI = confidence interval.

* Vaccine effectiveness was estimated as 100% x (1 – odds ratio [ratio of odds of being vaccinated among outpatients with influenza-positive test results to the odds of being vaccinated among outpatients with influenza-negative test results]); odds ratios were estimated using logistic regression.

† The five network sites and the dates enrollment began were as follows: Group Health Cooperative (Seattle, Washington) (December 26, 2012); the Marshfield Clinic Research Foundation (Marshfield, Wisconsin) (December 17, 2012); the University of Michigan School of Public Health, partnered with the University of Michigan Health System (Ann Arbor, Michigan) (December 17, 2012) and the Henry Ford Health System (Detroit, Michigan) (January 2, 2013); the University of Pittsburgh Schools of the Health Sciences, partnered with the University of Pittsburgh Medical Center (Pittsburgh, Pennsylvania) (December 3, 2012), and Scott and White Healthcare (Temple, Texas) (December 9, 2012).

Campagne grand public LEEM
Septembre 2010