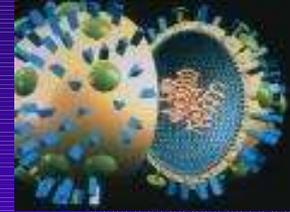




Grippe aviaire

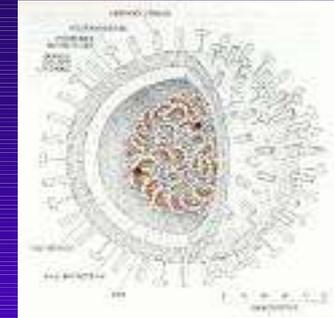
Dr Olivia KEITA-PERSE
CHPG

Rappels sur la grippe



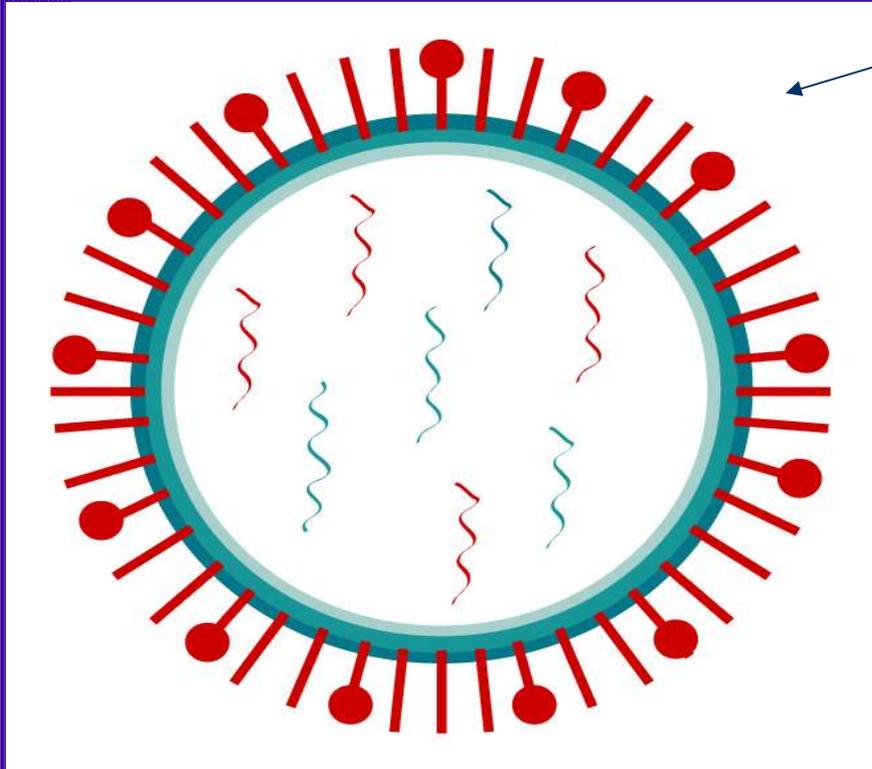
- ◆ Affection respiratoire aiguë fréquente
- ◆ Epidémies annuelles

Le virus



- ◆ Myxovirus influenzae
- ◆ Virus à ARN monocaténaire
- ◆ Enveloppe de surface
 - Glycoprotéines antigéniques:
 - Neuraminidase
 - Hémagglutinines
- ◆ 3 types majeurs: A, B, C
 - A: homme, oiseaux, porcs, chevaux, etc.
 - B et C presque exclusivement humains

Deux protéines essentielles

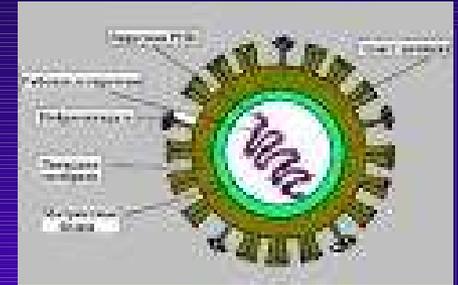


L'Hémagglutinine (HA) lui permet de se fixer sur ses cellules cibles en se liant à des récepteurs spécifiques.

La Neuraminidase (NA) (ou sialidase) est une enzyme qui coupe la liaison entre les acides sialiques récepteurs du virus portés par la cellule et la membrane cellulaire

Ces 2 protéines sont à la base du typage H et N

Physiopathologie



- ◆ Fixation de l'hémagglutinine sur un récepteur spécifique des cellules des voies respiratoires
- ◆ Pénétration intracellulaire
- ◆ Réplication virale
- ◆ Libération des virions grâce à la neuraminidase
- ◆ Nécrose et lyse cellulaire

Virologie



- ◆ Nom des virus grippaux: Type, origine géo, n° de souche, année d'isolement et sous-type (A/Sydney/5/97 (H3N2))
- ◆ Grande labilité génétique: modification des gènes codant pour les protéines de surface
 - Apparaissent d'abord dans les pays d'Extrême-Orient

Modes épidémiques



- ◆ Variabilité génétique détermine
 - Glissement (drift): évolution progressive et permanente des Ag de surface du virus → épidémies saisonnières
 - Cassure (shift): changement brusque et complet d'une hémagglutinine et/ou neuraminidase → pandémies
- ◆ Virus A: le seul concerné par les cassures

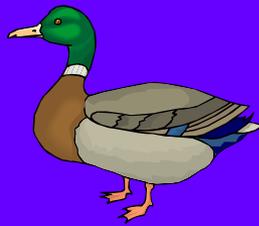


Recombinaison entre sous-types humains et animaux

- ◆ Survient lorsque deux virus grippaux infectent simultanément le même hôte : ils peuvent échanger une partie de leur patrimoine génétique (cassure puis recombinaison entre gènes H et/ou N de virus humain et virus animaux).
- ◆ Favorisée par promiscuité humains-animaux.
- ◆ Facilitée par un hôte intermédiaire (porc) sensible à la grippe aviaire et à la grippe humaine.
- ◆ Peut aussi se produire directement chez l'homme en cas de co-infection.



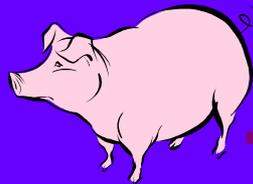
Oiseaux sauvages, porteurs du virus, non malades



Oiseaux domestiques contaminés, malades



Porc porteur du virus de la grippe du poulet et du virus de la grippe humaine



Virus de la grippe animale



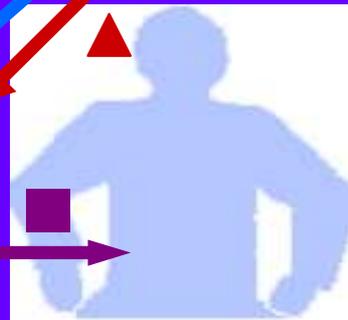
Virus de la grippe humaine



Recombinaison hypothétique



Homme contaminé directement par la grippe du poulet

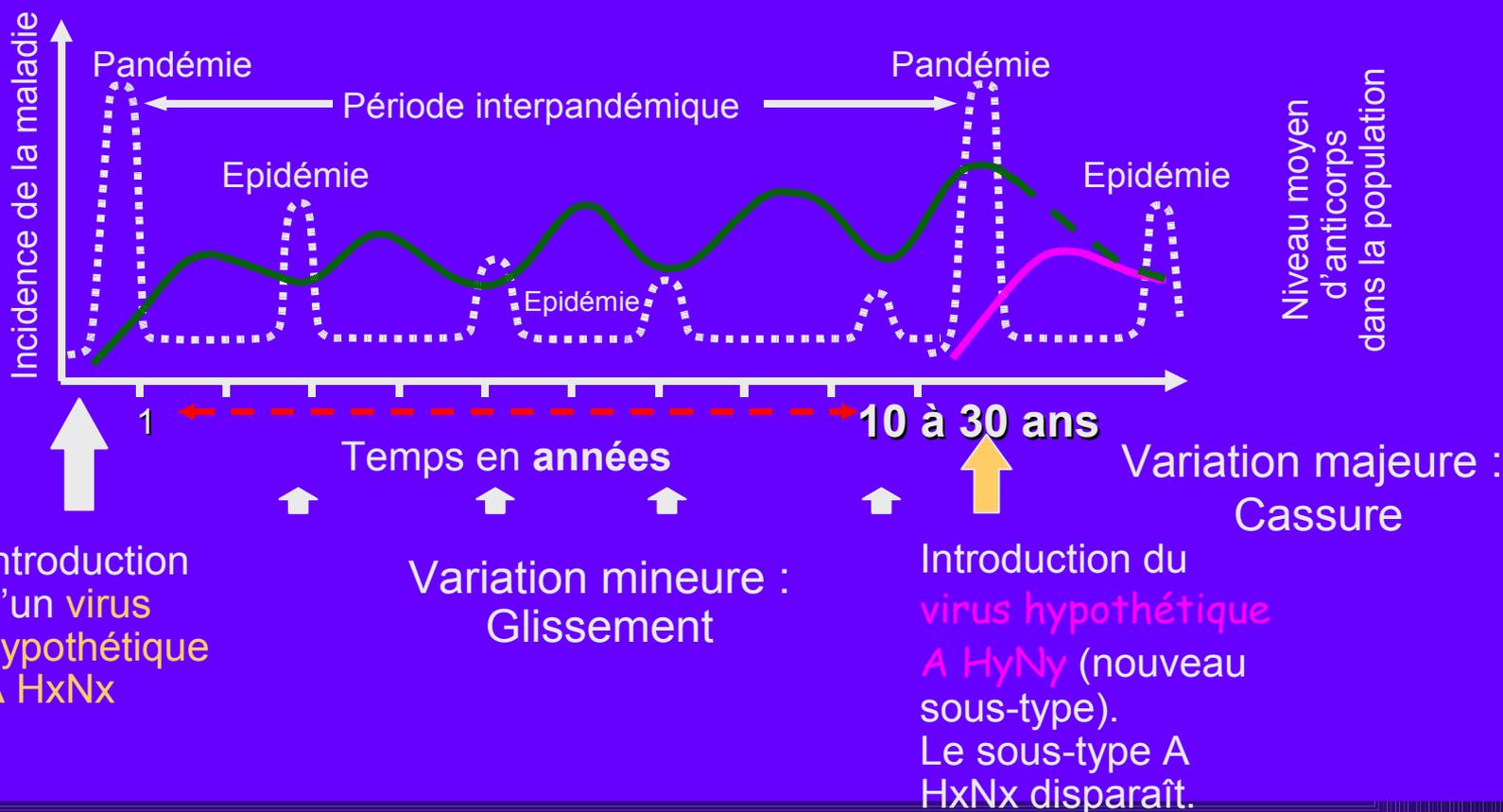


Homme contaminé par le virus recombiné



Pandémies et épidémies de grippe dans le temps

- Incidence de la grippe (cliniquement patente)
- Taux moyen d'anticorps dans la population **anti-A HxNx**
- Taux moyen d'anticorps dans la population **anti-A HyNy**



Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed. 2000 : 1829. Modified from Kilbourne ED. *Influenza*. 1987 : 274, avec autorisation F. Bricaire.

Quelques dates marquantes au XXème siècle



1918-19 : H1N1 « espagnole »
1957-58 : H2N2 « asiatique »
1968-69 : H3N2 « Hong Kong »
1977 : H1N1 « russe »
1997 : H5N1 « aviaire » : 18 cas humains, Hong Kong
1999 : H9N2 « aviaire » : 2 cas humains, Hong Kong
2003 : H7N7 « aviaire » : 85 cas humains, Pays-Bas
2004-2005 : H5N1 « aviaire » : 114 cas humains, 59 décès, Thaïlande, Vietnam, Indonésie...

Temps



Grippe aviaire

La grippe aviaire

- Provoquée par des **virus grippaux de type A**, en particulier les sous-types H5, H7 et H9.
- Peut toucher presque toutes les espèces **d'oiseaux**, sauvages ou domestiques.



- Généralement asymptomatique chez les **oiseaux sauvages**, mais peut devenir fortement contagieuse et entraîner une mortalité extrêmement élevée dans les **élevages industriels** de poulets et de dindes, d'où le nom de peste aviaire.
- Le virus influenza aviaire peut parfois infecter d'autres espèces animales comme le porc et d'autres mammifères, dont l'homme.



Virologie

- ◆ Virus A/H5N1, Hong Kong 1997 (18 cas de grippe humaine, 6 mortels)
- ◆ Pays touchés : Vietnam, Thaïlande, Cambodge, Indonésie, Laos, Corée du Sud, Japon, Taiwan, Pakistan, Turquie, Grèce, France
- ◆ Hautement contagieux, très pathogène pour les espèces aviaires



Modes de contagion

- ◆ **Grippe aviaire sans contagion interhumaine :** déjections, plumes, viande crue, eau souillée...
La température de cuisson détruisant le virus, aucune contamination humaine avec des aliments cuits provenant d'animaux infectés n'a été décrite à ce jour.
- ◆ Le contact avec les animaux infectés (en particulier dans les élevages d'oiseaux et de porcs) est une source majeure de transmission.
- ◆ Survie dans les carcasses, l'eau et les fientes: 4 j à 22°C, 30 j à 0°C

Premiers symptômes



Dans la majorité des cas:

Fièvre élevée

Signes respiratoires (toux)

Signes inconstants:

Manifestations ORL ou digestives

(diarrhées, vomissements, douleurs abdominales) Douleurs
pleurales, épistaxis

Dans 2 cas les patients présentaient une encéphalopathie et
une diarrhée

sans symptômes respiratoires

Evolution clinique

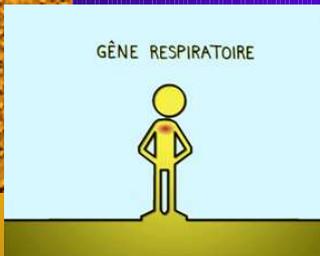


Tableau de pneumonie

associant détresse respiratoire avec polypnée, crépitants, expectoration variable parfois hémoptoïque

Evolution possible vers l'insuffisance respiratoire par **Syndrome de détresse respiratoire aiguë (ARDS)**: en moyenne 6 jours après le début (entre 4 et 13 jours)

Tableau de défaillance multiviscérale

Assez fréquent, avec insuffisance rénale et parfois atteinte cardiaque avec dilatation ventriculaire, tachy-arythmies supra-ventriculaires

Autres complications

Pneumopathie de ventilation, hémorragie pulmonaire, pneumothorax, pancytopénie, syndrome de Reye, sepsis sans bactériémie documentée



Comparaison des 2 types de grippe

Grippe « classique »

- ◆ Incubation: 1-4 j (m=2)
- ◆ Clinique:
 - S. respiratoires
 - Voies hautes (rhinite...)
 - Virus dans cavités nasales

Grippe aviaire

- ◆ Incubation: 2-4 j → 8j
- ◆ Clinique:
 - S. digestifs (ARN viral ds selles)
 - Voies respiratoires basses
 - Pharynx

Prélèvements virologiques

- ◆ Les **prélèvements de gorge** semblent préférables aux prélèvements de nez habituellement pratiqués dans la Grippe saisonnière



- ◆ En phase 3A, ces prélèvements seront acheminés vers le laboratoire de référence (InVS) en suivant une filière particulière



Traitements

2 familles d'antiviraux

- ◆ **Inhibiteurs de la protéine M2 (amantadine, rimantadine):** ils empêchent le virus de se multiplier dans la cellule infectée. Ils ne sont actifs que contre le virus A. La majorité des virus A (H5N1) qui circulent actuellement en Asie sont naturellement résistants à ces antiviraux.
- ◆ **Inhibiteurs de la neuraminidase :** ils empêchent les virus de se libérer à partir de la cellule infectée : oseltamivir (Tamiflu®), zanamivir (Relenza®).



- ◆ Des phénomènes de résistance à ces 2 antiviraux semblent inéluctables. Leur délai d'apparition serait probablement plus rapide en cas de mauvaise utilisation de ces produits (prescription inappropriée, mauvaise observance, mésusage).

NB : Des souches virales, portant des mutations spécifiques sur le gène de la neuraminidase sont connues et présentent des résistances plus ou moins élevées aux antiviraux, notamment la mutation H274Y qui rend résistant, *in vitro*, à l'oseltamivir (Nature, oct. 2005).

Traitement par oseltamivir (Tamiflu®)

Dispositions prévues par l'AMM

Mode d'action : inhibiteur de la neuraminidase

Site d'action : systémique

Indications et posologie :

- ◆ traitement curatif de la grippe A et B (adulte et enfant de 1 an et plus) : pendant 5 jours, pour les adultes 75 mg deux fois par jour et pour les enfants, 30 mg jusqu'à 15 kg, 45 mg de 15 à 23 kg, 60 mg de 23 à 40 kg et 75 mg pour plus de 40 kg
- ◆ prophylaxie de la grippe A et B (adulte et enfant âgé de 13 ans et plus) :
 - *prophylaxie post exposition* : 75 mg par jour pendant au moins 7 jours, le traitement devant être pris dans les 2 jours suivants le contact avec la personne infectée
 - *prophylaxie en période épidémique* : 75 mg par jour pour une durée allant jusqu'à 6 semaines

Voie d'administration : orale (gélule, suspension buvable)

Contre indications : hypersensibilité à l'un des composants

Précautions : posologie à adapter en cas d'insuffisance rénale



Traitement par zanamivir (Relenza®)

Dispositions prévues par l'AMM

Mode d'action : inhibiteur de la neuraminidase

Site d'action : action locale (tractus respiratoire)

Indications et posologie :

Traitement curatif de la grippe A et B (adulte et enfant de plus de 12 ans : 2 inhalations (10 mg) 2 fois par jours pendant 5 jours

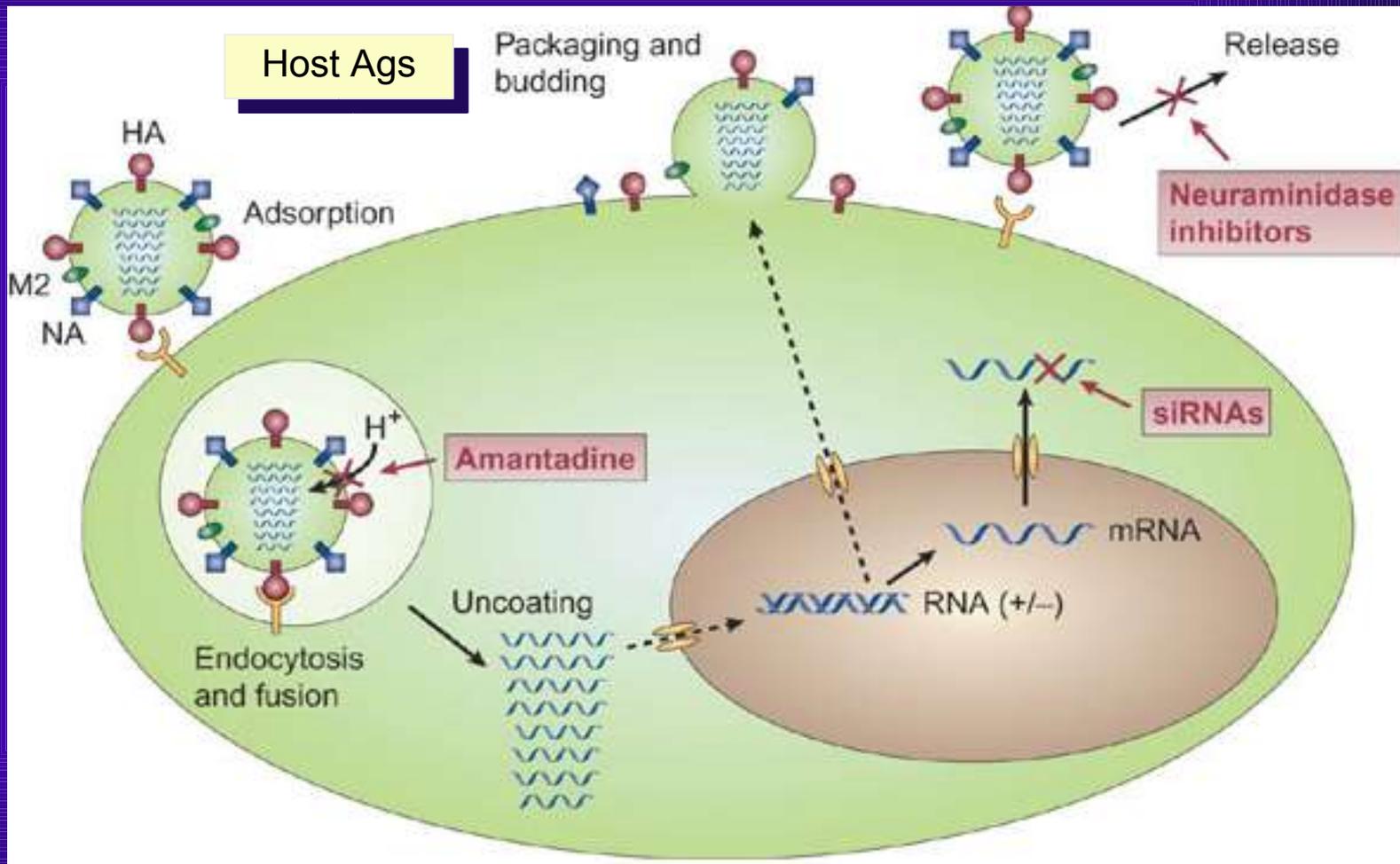
Voie d'administration : inhalation orale à l'aide du système Diskhaler

Contre-indications : hypersensibilité à l'un des composants

Précautions : en cas de bronchospasme et/ou d'altération des fonctions respiratoires parfois brutales et/ou graves

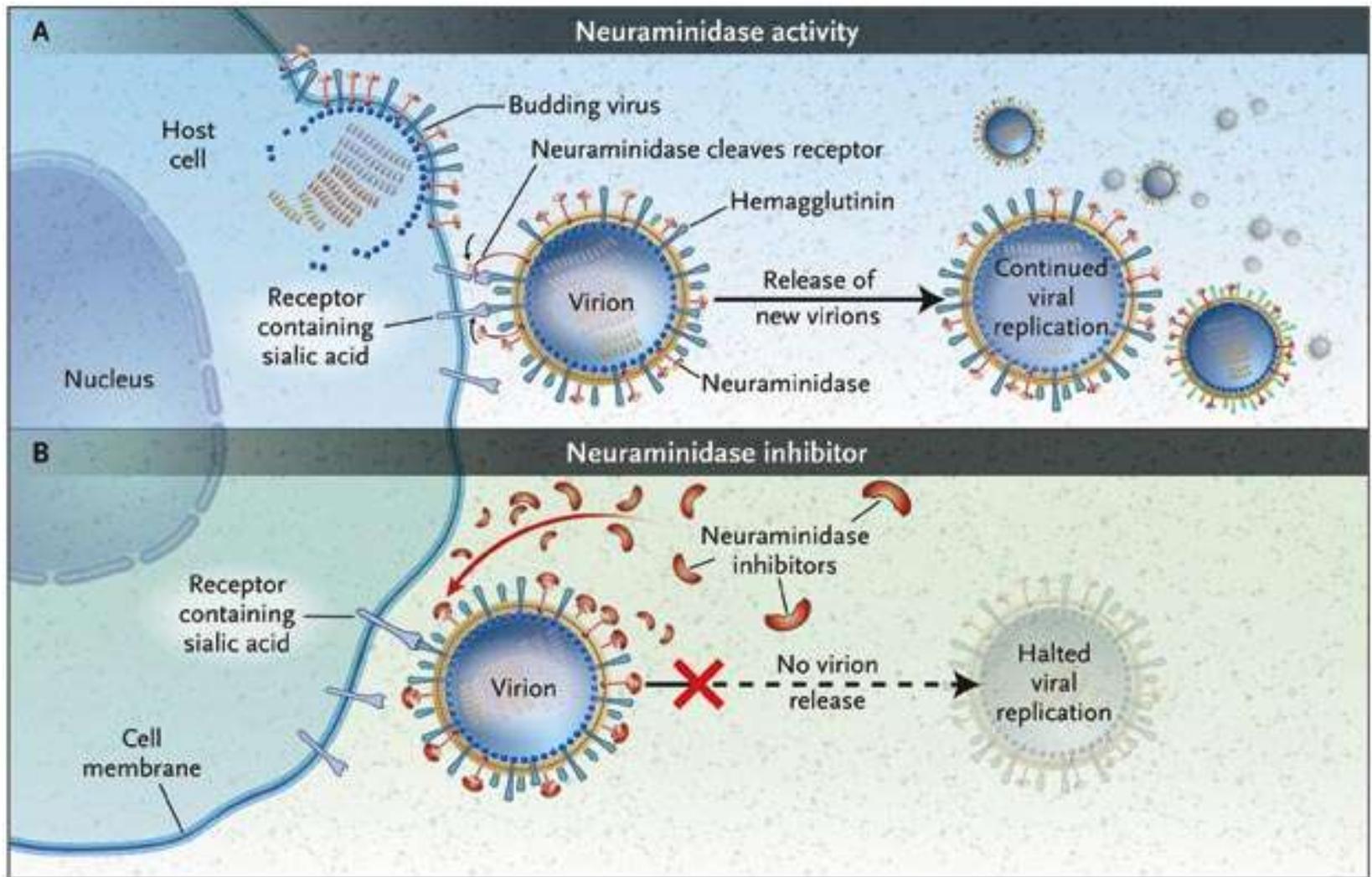


Mode d'action des antiviraux



From P. Palese Nature Medicine 10 : 2004

Mechanism of Action of Neuraminidase Inhibitors





Synthèse

- ◆ Trt préventif: Amantadine et oseltamivir ont une efficacité démontrée
- ◆ Trt curatif: les 3 ont une efficacité voisine: gain sur la durée des symptômes d'environ 1 jour
- ◆ Oseltamivir: efficacité plausible mais non démontrée sur les complications en trt très précoce

La Revue Prescrire 2005;265:678-690



Mais...

- ◆ Virus aviaire résistant au Tamiflu: jeune vietnamienne de 14 ans

Mai le, Maki Kison. Nature, 14 octobre 2005

<http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/pdf/4371108a.pdf>

Vaccin trivalent humain

Le vaccin « grippe saisonnière » est composé de 3 souches
Le choix des souches est reconsidéré chaque année, et fait l'objet de recommandations de l'OMS. Ainsi :

Le vaccin 2005-2006 pour l'hémisphère nord

contient les souches suivantes ou leurs équivalents

A/New Caledonia/20/99/ (H1N1)

A/California/7/2004 (H3N2)

B/Shangai/361/2002

Le vaccin 2006 pour l'hémisphère sud,

contient les souches suivantes ou leurs équivalents

A/New Caledonia/20/99/ (H1N1)

A/California/7/2004 (H3N2)

B/Malaysia/2506/2004

Le vaccin contient 15µg de HA pour chaque souche considérée





Effacité (grippe saisonnière)

- ◆ Souche vaccinale proche de la souche épidémique en général
- ◆ > 65 ans: ▼ 80% des décès liés à la grippe
- ◆ > 65 ans: ▼ 50% des hospitalisations
- ◆ > 65 ans: ▼ 50% des pneumonies

Vaccin H5N1



- ◆ Un vaccin contre la souche aviaire H5N1 devrait être disponible pour le début 2006.
- ◆ Vaccin recombinant à partir d'un adenovirus efficace sur les souris et les poulets *Gao, Journal of Virology 2006;4:1959-1964*

Mais, on ne connaît pas le nouveau virus qui serait à l'origine d'une pandémie. En raison des mutations de ce virus, en particulier celles qui lui permettraient d'acquérir la possibilité d'être transmissible entre humains, le vaccin H5N1 mentionné ci-dessus peut ne pas conférer une protection adaptée contre le virus qui provoquerait une pandémie.



Plan gouvernemental en France

- ◆ Période interpandémique: phases 1 et 2
 - Évolution de l'épizootie avec apparition de cas humains non contagieux
- ◆ Période d'alerte pandémique: phases 3, 4 et 5
 - Apparition de cas humains contagieux encore localisés
- ◆ Période pandémique: phase 6
 - Extension non maîtrisée de l'épidémie



Différentes phases de l'épidémie et les actions à mettre en place

- ◆ Phase 1: absence de circulation de nouveau virus hautement pathogène chez l'animal et chez l'homme
- ◆ Phase 2A: Epizootie dans les élevages à l'étranger, sans cas humain
- ◆ Phase 2B: Epizootie dans les élevages en France, sans cas humain
- ➔ Eviter l'introduction de l'épizootie en France
 - Renforcer la surveillance sur le territoire
 - Favoriser les échanges locaux entre autorités sanitaires et vétérinaires
 - Renforcer l'organisation gouvernementale et territoriale



Différentes phases de l'épidémie et les actions à mettre en place

- ◆ Phase 3 A: Cas humains isolés à l'étranger sans transmission interhumaine
 - ◆ Phase 3 B: Cas humains isolés en France sans transmission interhumaine
- Détecter et signaler les cas humains en France
- Prendre en charge les cas suspects, les personnes contacts et les malades
 - Informers les professionnels et le grand public
 - Préparer le dispositif national de réponse à une pandémie

Différentes phases de l'épidémie et les actions à mettre en place

- ◆ Phase 4A: Cas humains contagieux groupés à l'étranger et limités
- ◆ Phase 4B: Cas humains contagieux groupés en France et limités
- ◆ Phase 5A: Plusieurs foyers de cas humains contagieux à l'étranger
- ◆ Phase 5B: Plusieurs foyers de cas humains contagieux en France

➔ Contenir par tous les moyens l'extension de la maladie
Assister les pays touchés

Assister les ressortissants français à l'étranger

Limiter les risques d'importation de la maladie par des mesures aux frontières

Informers les professionnels et le grand public

Freiner la transmission du virus sur le territoire national

Poursuivre activement la préparation du dispositif national de réponse à une pandémie



Différentes phases de l'épidémie et les actions à mettre en place

- ◆ Phase 6: Période pandémique

- ➔ Organiser une réponse adaptée à l'augmentation massive du nombre de personnes contaminées par la grippe

- ➔ Et en limiter l'impact global sur la vie socio-économique



Ce qui nous intéresse aujourd'hui

- ◆ Actions de la phase 3A (dans laquelle nous sommes)
- ◆ Actions de la phase 6 pandémie



Phase 3A

- Détecter et signaler les cas humains en France
 - Prendre en charge les cas suspects, les personnes contacts et les malades
 - Informers les professionnels et le grand public
 - Préparer le dispositif national de réponse à une pandémie
- ◆ Médecin de ville, Infirmières libérales
 - Critères pour suspecter un patient
 - Mesures barrière
 - Appelle les urgences: 97-98-97-69
 - Organise le transport en signalant la suspicion
 - Masque chirurgical au patient
 - Désinfection des mains



Critères de suspicion

- ◆ Résidence, travail ou retour d'un pays touché par l'épizootie (Cambodge, Chine, Corée du Sud, Croatie, Chypre, Indonésie, Japon, Kazakhstan, Laos, Malaisie, Mongolie, Roumanie, Russie, Thaïlande, Turquie, Ukraine (Crimée) et Vietnam) et France: Ain et Bouches du Rhône.
et
- ◆ Exposition professionnelle, ou
- ◆ Contact avec cas humain confirmé de grippe H5
et
- ◆ Signes cliniques
 - Fièvre
 - Toux, dyspnée, SDR
 - Courbatures, conjonctivite

Penser aux éventuels sujets co-exposés



Mesures barrière

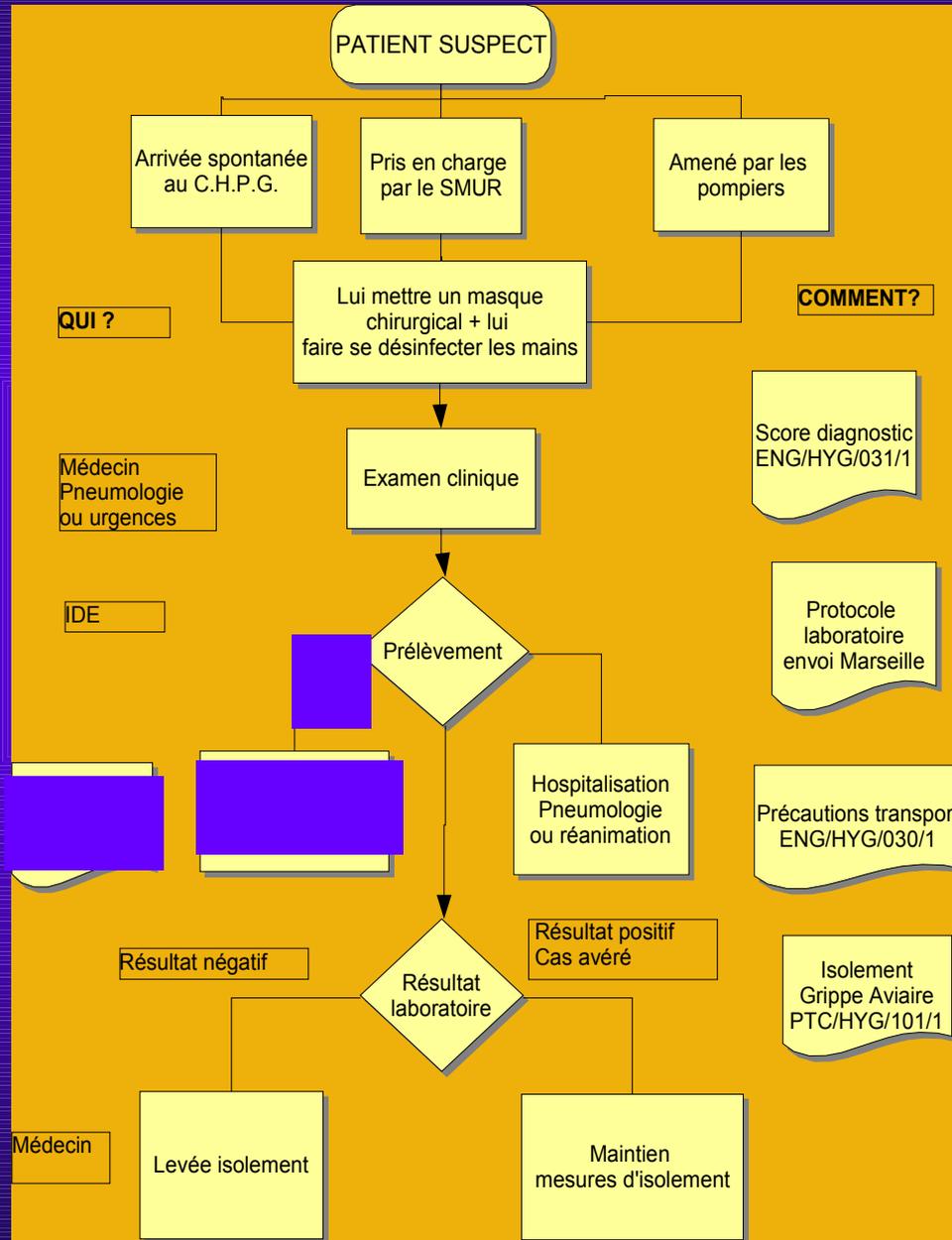
- ◆ Masques FFP2
- ◆ Désinfection des mains
- ◆ Lunettes, gants
- ◆ Désinfection du matériel (stéthoscope) avec lingettes désinfectantes
- ◆ Déchets dans sacs poubelles fermés, filière DASRI



Transfert du patient

- ◆ Appeler les urgences: 97-98-97-69
 - ◆ Organiser le transport en précisant la suspicion
 - Pompiers
 - Ambulances privées
- Ont été équipés de masques FFP2

En aval: à l'hôpital





Dans l'hypothèse d'une pandémie de grippe



Phase 6: pandémie

- ◆ Maintien à domicile:
n'hospitaliser que les cas les plus graves
- ◆ Mesures barrière
- ◆ Traitement



Maintien à domicile

- ◆ Structures disponibles
 - HAD, SAD
 - Réseau Géronto
 - Cellule de régulation hospitalière (en cours de création)
- ◆ Dispositions à prendre
 - Traçabilité à établir avec la cellule de régulation de l'hôpital: registre (qui, où, trt...)
 - Appel téléphonique ?
 - Mail, ou FAX ?
- ◆ Information du patient et des familles
 - Mesures de maintien à domicile (pourquoi, comment)
 - Mesures d'hygiène

Mesures barriere

◆ Médecin

- Masques FFP2, SHA, gants non stériles, et *lunettes de protection, surblouses à usage unique si soins au patient*
- Lingettes désinfectantes, ...
- Jeter immédiatement les objets à risque dans poubelles fermées

◆ Patient

- Masques chirurgicaux,

◆ Famille

- Lavage des mains
- Masques chirurgicaux ou « grand public »
- Mouchoirs jetables, 🚫 bisous, 🚫 baisers, ne pas cracher, éternuer avec la main devant la bouche, 🚫 toutes les brosses à dent dans le même verre, 🚫 savon en pain, 🚫 serviette multi-usages...



Mesures barriere

- ◆ Lavage des mains
- ◆ Souvent,
- ◆ Avant et après chaque geste à risque dans la pratique de soins,
- ◆ Après chaque geste à risque dans la vie quotidienne (éternuements, mouchage,...)
- ◆ Solutions ou gels hydroalcooliques: très efficaces et bien tolérés



Mesures barriere

- ◆ Attention aux gants mal portés !!
- ◆ Changements des gants entre chaque patient
- ◆ Mesures inutiles ou impossibles
 - Surchaussures
 - Chapeaux
 - Scaphandres
 - Combinaisons de plongée...



Traitement

- ◆ Tamiflu
- ◆ Relenza
- ◆ A administrer le plus précocément possible après le début des signes



Conclusion

En phase pandémique:

- ◆ Maintien à domicile
- ◆ Mesures barrière > Antiviraux

Site internet conseil de l'ordre de la

Principauté: <http://www.ordremedecins.mc>