Virologie 2012, 16 (2) : 116-8

# 24es Rencontres du Groupe d'expertise et d'information sur la grippe (GEIG, www.grippe-geig.com)

Élisabeth Nicand[1]
Anne Mosnier[2]
Thierry Blanchon[3]
Bruno Lina[4]

[1] Laboratoire de biologie médicale BIOPOLE, 200, avenue Jean-Mermoz, 64000 Pau, France
<en.biolvdg@gmail.com>
[2] Coordination nationale des Groupes régionaux d'observation de la grippe, 67, rue du Poteau, 75018 Paris, France
[3] Unité Inserm U707, site Saint-Antoine, 27, rue Chaligny, 75571 Paris Cedex ud, France
[4] Centre de référence de la grippe, France Sud, 59, boulevard Pinel, 69677 Bron Cedex, France

Trois thèmes ont été abordés au cours des 24es Rencontres sur la grippe et sa prévention, organisées en novembre 2011, par le Groupe d'expertise et d'information sur la grippe : les mécanismes pathogéniques impliqués au cours des cas sévères de grippe, les leçons à tirer de l'utilisation des masques de protection respiratoire lors de la pandémie de 2009 et les perspectives en matière de vaccination avec la disponibilité en Europe d'un vaccin vivant atténué.

## Coopération virus/bactéries : impact sur la survenue des cas graves liés au virus pandémique A(H1N1) pdm09

P. Openshaw (Imperial College, London) a présenté les facteurs de risque associés aux cas graves de grippe pandémique survenus au Royaume-Uni. Deux vagues pandémiques ont été observées, au cours de l'été 2009 et de l'hiver 2009-2010, après le diagnostic du premier cas le 27 avril 2009 (date de déclaration de la phase pandémique par l'OMS le 11 juin 2009).
Au total plus de 30 000 cas de grippe ont été confirmés, dont 5 000 hospitalisations et 457 décès.
L'analyse des facteurs de risque associés à l'hospitalisation des patients, présentant des critères de gravité liés à la grippe pandémique, a été réalisée par le réseau Influenza Clinical Information Network (FLU CIN). Le critère d'inclusion était les patients présentant une grippe confirmée virologiquement. L'obésité et les maladies respiratoires chroniques étaient associées à la sévérité de l'infection grippale A/H1N1 pdm09 en analyse univariée *(tableau 1)*. La grossesse (soit 27 patientes incluses dans l'étude) ne constituait pas un facteur d'évolution sévère de la grippe (OR = 1,87 [$IC_{95}$ : 0,73 à 4,77]).
Ces critères de gravité étant définis, le rôle des facteurs impliqués dans la sévérité de la grippe a été abordé, avec en particulier ceux liés à l'hôte. Plusieurs travaux récents ont présenté la place des récepteurs activés par protéolyse irréversible (PAR) exprimés à la surface de plusieurs tissus dont les cellules épithéliales de la muqueuse respiratoire. Leur rôle dans la réponse immune innée a été documenté lors d'infection bactérienne, cependant les données manquaient au cours de l'infection virale. *In vitro*, la stimulation de ces récepteurs de type 2 (PAR2) par des agonistes spécifiques (protéases) participe à l'inhibition de la réplication du virus grippal et à la libération d'un grand nombre de cytokines pro-inflammatoires, dont l'interféron. *In vivo*, la stimulation de ces mêmes récepteurs protège les souris de lésions pulmonaires létales. La réaction cytotissulaire, évaluée par la production de polynucléaires neutrophiles dans le liquide broncho-alvéolaire, est moindre chez les souris infectées par le virus grippal et traitées par les agonistes des PAR2 comparée à celle observée chez les animaux infectés et non traités. Cette réponse est précoce et transitoire, 24 à 48 heures maximum après l'infection (Khoufache *et al.*, *J Immunol* 2009 ; 7795-802). Cet effet antiviral est également corrélé à la clearance virale.

**Tirés à part :** É. Nicand

doi:10.1684/vir.2012.0446



Pour citer cet article : Nicand É, Mosnier A, Blanchon T, Lina B. 24es Rencontres du Groupe d'expertise et d'information sur la grippe (GEIG, www.grippe-geig.com). *Virologie* 2012; 16(2) : 116-8
doi:10.1684/vir.2012.0446

L'utilisation en thérapeutique de molécules ciblant l'hôte et non plus uniquement l'agent infectieux ouvre de nouvelles perspectives. Les premiers essais cliniques de phase III par administration par spray nasal d'agonistes, activant ces récepteurs cellulaires, ont été conduits lors d'infections vis-à-vis du virus pandémique A(H1N1) pdm09 et du virus H5N1. Les résultats préliminaires, en cours de publication, montrent une clearance virale plus rapide dans le groupe traité comparé au groupe non traité. Cette efficacité est d'autant plus significative que les virus grippaux étaient résistants aux antiviraux. Ces données doivent être consolidées avec l'état d'avancement de ces essais.

**Tableau 1. Résultats de l'enquête FLU CIN au cours de la première vague épidémique au Royaume-Uni (données extraites, J.S. Nguyen-Van-Tam *et al.*, *Thorax* 2010 ; 65 : 645-51).**

| | |
|---|---|
| Période de recueil des données | 27/04/09 - 30/09/09 |
| Nombre de cas hospitalisés | 631 (226 enfants, 405 adultes) |
| Nombre de sujets avec une maladie chronique | 284 (45 %) |
| Nombre de sujets admis en réanimation | 85 (13 %) |
| Nombre de décès | 27 (4 %) |
| *Facteurs de risque associés à la gravité des cas* | |
| Obésité | OR = 6,08 [$IC_{95}$ : 1,45-25,37] ($p$ = 0,001) |
| Maladies respiratoires chroniques autres qu'asthme et BPCO | OR : 3,17 [$IC_{95}$ : 1,22-8,24] ($p$ = 0,001) |

## Impact des mesures barrière pour limiter la transmission des virus respiratoires

Les recommandations d'utilisation de masques pour limiter la transmission du virus grippal pandémique ont soulevé de nombreuses interrogations tant de la part des professionnels de santé que du grand public (Jean-Christophe Lucet, UHLIN, Hôpital Bichat, Paris). Cette session fut l'occasion de faire le point sur l'intérêt de leur utilisation.

Trois facteurs interviennent dans la transmission des virus respiratoires : la source émettant les particules infectantes, l'environnement conditionnant le trajet des particules et la survie des agents infectieux et le sujet réceptif.

En fonction de l'agent infectieux et de la source, deux modes de transmission, plus ou moins intriqués, interviennent selon la taille des particules émises. Les plus petites particules (*droplet nuclei* $< 5\,\mu$) sont véhiculées par transmission aéroportée (ou aérienne), parfois sur de longues distances avant d'être inhalées par l'hôte. Ce mode de transmission prédomine pour la tuberculose, la légionelle, la varicelle et la rougeole. Les particules plus grosses (gouttelettes $> 5\,\mu$) sédimentent rapidement ($< 1$ m) et se déposent sur les conjonctives, les muqueuses nasales ou buccales. Ce mode de transmission concerne surtout les micro-organismes de la sphère ORL (grippe, VRS et méningocoque). Ces gouttelettes entraînent également un risque accru de transmission par contact avec l'environnement contaminé.

Pour chaque agent respiratoire, il existe toutefois un continuum entre ces deux types de particules et modes de transmission.

La prise en compte du risque infectieux repose sur ces modalités de transmission. Dans tous les cas, les précautions standard s'appliquent (hygiène des mains, port de gants, entretien de la chambre. . .). Elles sont associées aux précautions « air » (chambre seule, porte fermée, masque FFP2 pour le soignant et masque de soins pour le patient) en cas de transmission aérienne ou aux précautions « gouttelettes » (chambre individuelle et masque de soins pour le soignant à moins de 1,50 m du patient) en cas de transmission gouttelettes.

Les travaux sur la transmission du VRS et l'épisode du SRAS en 2003 ont permis de mieux cerner ces mécanismes de transmission, confirmant l'importance de la distance et de la durée de contact avec le patient et son environnement. Au cours du SRAS, l'approche « écologique » de distanciation sociale (en milieu de soins, distance entre les lits, protection respiratoire renforcée en cas de manœuvre invasive. . .) a montré tout son intérêt.

En milieu de soins, le port du masque est un axe majeur de prévention de la transmission. Deux grands types de masques sont disponibles.

Le masque de soin (ou chirurgical ou antiprojections) vise à piéger les gouttelettes émises lors de l'expiration par la personne qui le porte. Sa facilité d'utilisation et sa tolérance favorisent une bonne observance mais il prévient mieux d'une infection transmissible par voie « gouttelettes » que par voie aérienne (fuites au visage).

Le masque de protection respiratoire (masques FFP1, FFP2, FFP3) limite l'inhalation d'aérosols de particules et gouttelettes en suspension dans l'air. Il protège le soignant ou le visiteur d'une infection transmissible par voie aérienne et *a fortiori* par voie « gouttelettes ». En pratique, en milieu de soins, seuls les FFP2 sont utilisés. La formation du soignant (application du masque, « fit test » vérifiant l'étanchéité) est

une étape essentielle pour favoriser l'observance (Lau *et al*., *Eur Infect Dis* 2004).

Il n'existe pas à ce jour de masques adaptés au visage des enfants. Enfin, la date de limitation d'utilisation des masques dépend essentiellement de celle des élastiques qui tiennent le masque.

Dans le cadre du SRAS, chaque mesure (hygiène des mains et port de gants et de masque) a montré une efficacité, sans différence significative entre les deux types de masques (Jefferson *et al*., *BMJ* 2008 ; 336 : 77). Mais, le risque de contamination augmente pour les soins favorisant le contact avec des aérosols (oxygénothérapie, intubation. . .). Dans le cas de la grippe, deux méta-analyses concomitantes concluent de façon opposée au rôle important ou négligeable de la transmission aérienne (Tellier *et al*., *Eur Inf Dis* 2006 et Brankston *et al*., *Lancet* 2007). L'étude de l'efficacité des mesures barrières a tenté d'approcher cette question. Toutefois, l'analyse de ces études s'avère complexe du fait de l'absence d'études randomisées, de l'application concomitante de plusieurs mesures et de la grande diversité de situations rencontrées (agent infectieux étudié, type d'étude, situation communautaire ou nosocomiale, observance. . .). Enfin, dans le cadre des soins, des travaux récents montrent une plus grande efficience des masques FFP2 à plis. Dans l'idéal, chaque soignant concerné devrait aussi pouvoir choisir le FFP2 à plis le mieux adapté à la forme de son visage mais il est habituel de ne disposer que d'un type de masque par structure de soins.

En population générale, l'observance du port du masque est généralement mauvaise, le patient évoquant souvent la gêne physique ou sociale. La compliance est meilleure dans les pays d'Asie et dépend aussi de la perception que le patient a de la gravité de la maladie, de l'efficacité du masque et du risque de contracter la maladie.

Au niveau international, les recommandations en milieu de soins varient d'un pays à l'autre. L'OMS par exemple propose des recommandations progressives adaptées au niveau de risque (masque chirurgical pour les précautions standard et antiprojections et FFP2 en cas de risque d'aérosol). En France, jusqu'à l'été 2009, le choix de précautions extrêmes (FFP2 dans tous les cas) avait été fait. À l'automne 2009, dans le contexte pandémique, trois sociétés savantes (SPILF, SFHH et SRLF) ont proposé des recommandations plus nuancées, proches de celles de l'OMS. Le stock « état » de masques respiratoires et leurs utilisations ont été actualisés en France, en juillet 2011 par le Haut Conseil de la santé publique. Enfin, en population générale, la pandémie grippale 2009 n'a pas permis l'adoption « culturelle » de l'approche syndromique avec port du masque chirurgical systématique par les patients présentant des signes respiratoires d'allure virale et de la fièvre. L'intérêt de messages d'éducation pour la santé de type « altruistes » (« n'infectez pas votre entourage et en particulier vos enfants ») est à explorer.

## Vaccin vivant atténué : perspectives en Europe

Cette session permit de faire le point sur le nouveau vaccin grippal atténué (Flumist©, distribué par Astra Zeneca) administrable par spray nasal et disponible en Europe depuis son AMM européenne délivrée en janvier 2011. Ce vaccin, indiqué chez les enfants de deux à 17 ans révolus, serait commercialisé en France à partir de la saison grippale 2012. Il est obtenu par recombinaison génétique entre la souche sauvage circulante pour les gènes codant l'hémagglutinine et la neuraminidase et une souche atténuée (dite virus donneur), qui confère les propriétés physiques d'atténuation au nouveau virus réassortant. Ce virus donneur est pour les virus de type A, la souche A/Ann Arbor/6/60 et pour les virus de type B, B/Ann Arbor/1/66. Ces virus réassortants 6:2 entre le virus donneur (six gènes) et le virus sauvage (deux gènes) sont thermosensibles, définis par une réplication limitée à 37-39 °C au niveau du tractus respiratoire inférieur par mutation d'acides aminés des gènes *PB1*, *PB2* et *NP* du virus donneur. Chacun des virus est adapté au froid, leur permettant de se multiplier localement au niveau du nasopharynx à une température de 25 à 33 °C suivant la température de l'air inhalé. La stabilité de cette propriété repose sur 11 substitutions de protéines internes. Le passage successif sur culture cellulaire par abaissement de la température réduit la capacité de provoquer des syndromes grippaux. La sécurité de chaque lot de semence est validée par séquençage complet du virus et comparaison avec les séquences de référence et par caractérisation des protéines sauvages hémagglutinine et neuraminidase par test d'inhibition de l'hémagglutination et de l'action de la neuraminidase. Le caractère adapté au froid et thermosensible est vérifié *in vitro* sur culture cellulaire. Par ailleurs, la stabilité génétique (par absence de risque de réversion) de chaque lot de semence virale est évaluée par séquençage après cinq passages supplémentaires. *In vivo*, l'atténuation de la souche est vérifiée sur furet.

Les données d'efficacité clinique ont montré que ce vaccin était d'autant plus efficace (moyenne géométrique des titres) qu'il était utilisé en primo-vaccination et que l'enfant était jeune (http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20111021_grippefluenz.pdf). Il reste à définir sa place en termes d'acceptabilité, compte tenu de son mode d'administration par spray nasal et d'efficacité en l'absence de données actuellement disponibles au-delà de deux ans après son utilisation.