

# Pandémies grippales

Capacité médecine de catastrophe

Avril 2014

H. Coignard - SAMU de Paris, Maladies infectieuses et tropicales,  
Necker-Enfants Malades, Paris V

# Plan

- Le virus, la transmission interespèce
- Pandémies grippales historiques et émergentes
- (H1N1)2009nv, déroulement d'une pandémie au 21ème siècle

# Virus de la grippe

- Types A, B, C
- Epidémies : **A**, B
- A comporte des sous types définis par :
  - Hémagglutinine H1-16
  - Neuraminidase N1-9
- Pandémies = cassures seulement A (nouveau ss type)
  - Réassortiment génétique entre virus aviaire et humain par circulation concomitante de deux virus et transmission inter-humaine
- Actuellement chez homme : H1N1, H3N2
- *Exemple : A/chicken/Shantou/423/2003(H5N1)*

# Virologie

## Hémagglutinine

H1 à H16

Propriétés :

- . Fixation virus à la surface des cellules
- . Déterminant antigénique ++ (Ac antiviraux)
- . Haute labilité génétique (glissement, cassure)

H7 ou H5 = virulence ++

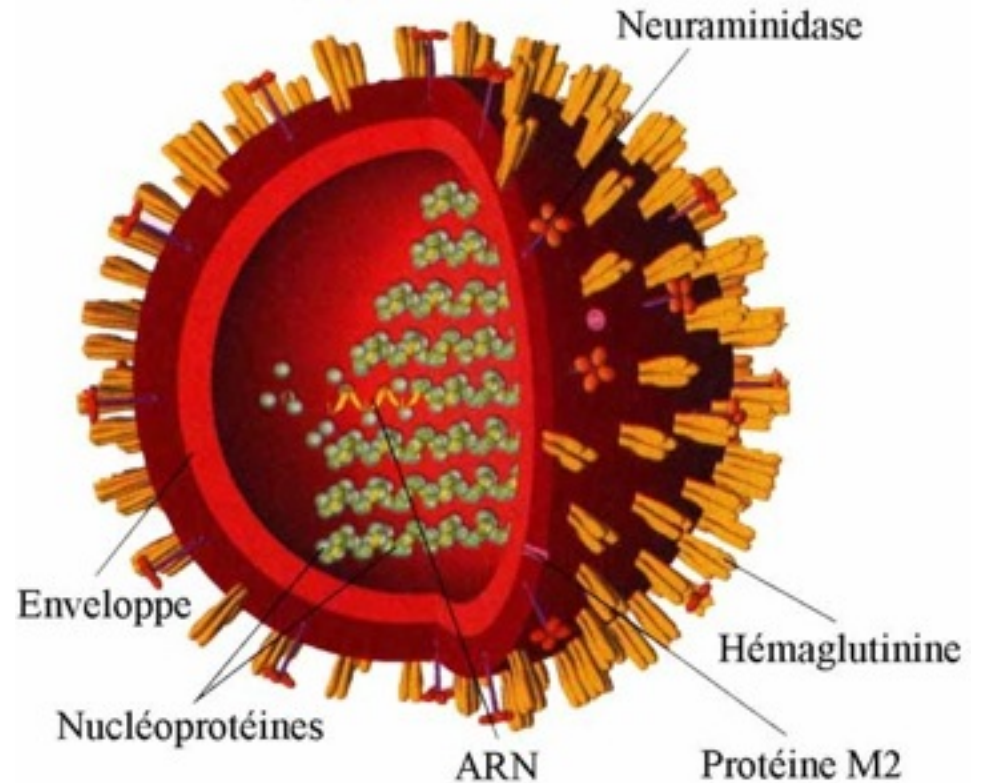
## Neuraminidase

N1 à N9

Propriétés :

- . Diffusion globale des virions.
- . Inhibition auto-agrégation des virions
- . Mutation antigénique + lentes et - virulentes que HA.
- . Ac anti NA non neutralisants = pouvoir de protection + faible que pour HA.

## Virus de la grippe



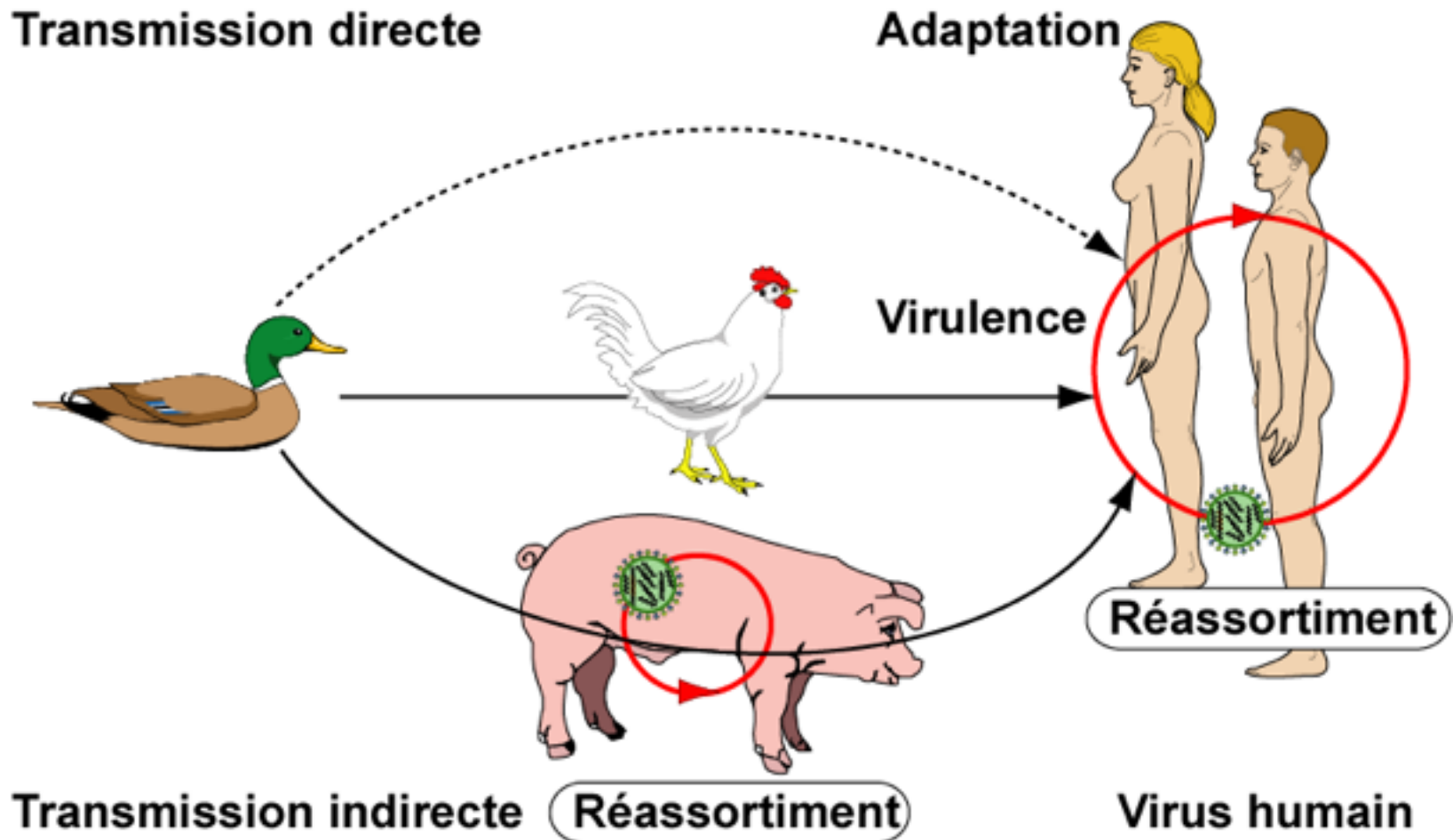
# Transmission interespèces ?



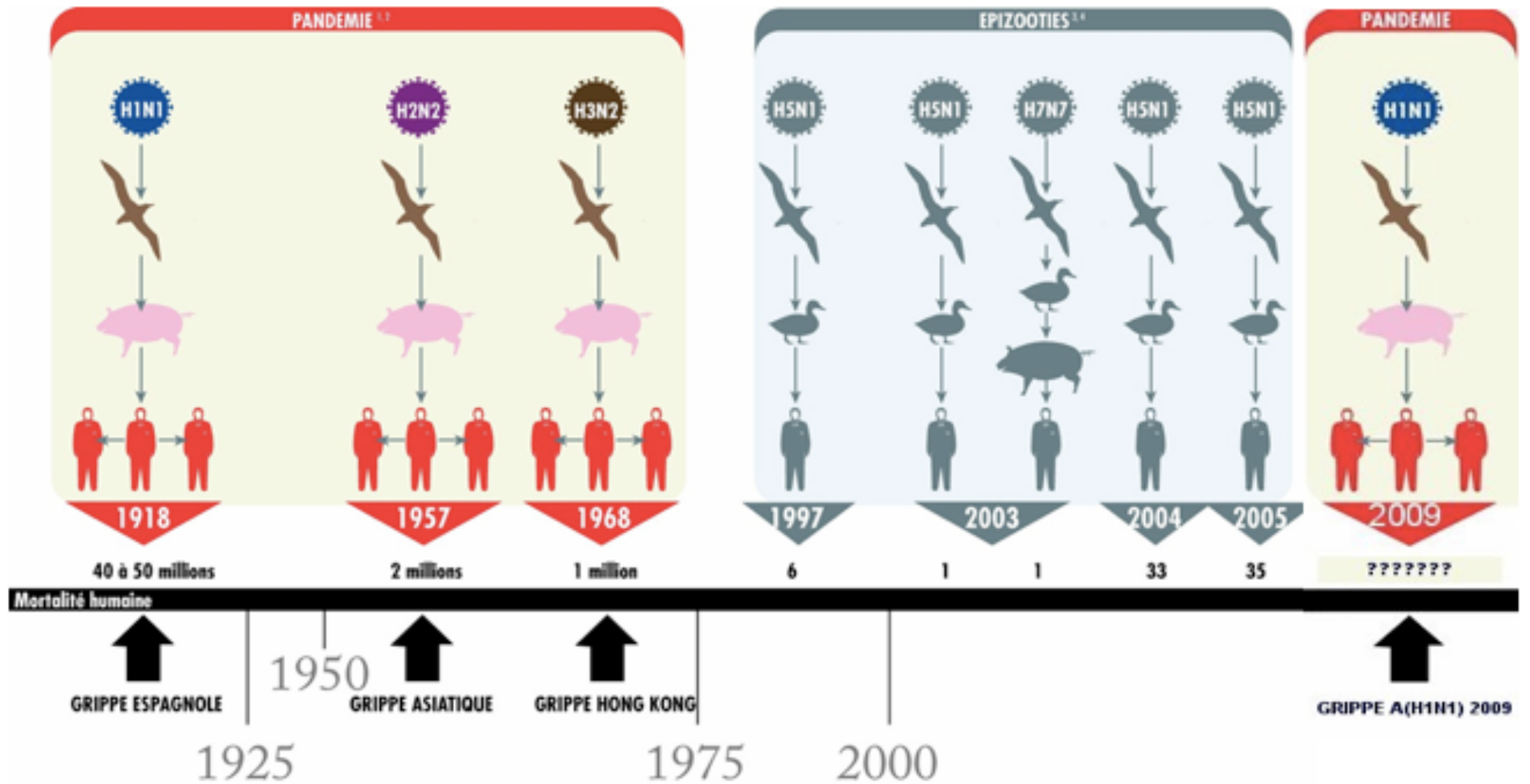
Cliché pris au Cambodge: JC Manuguerra



# Grippe : zoonose et transmission interespèces

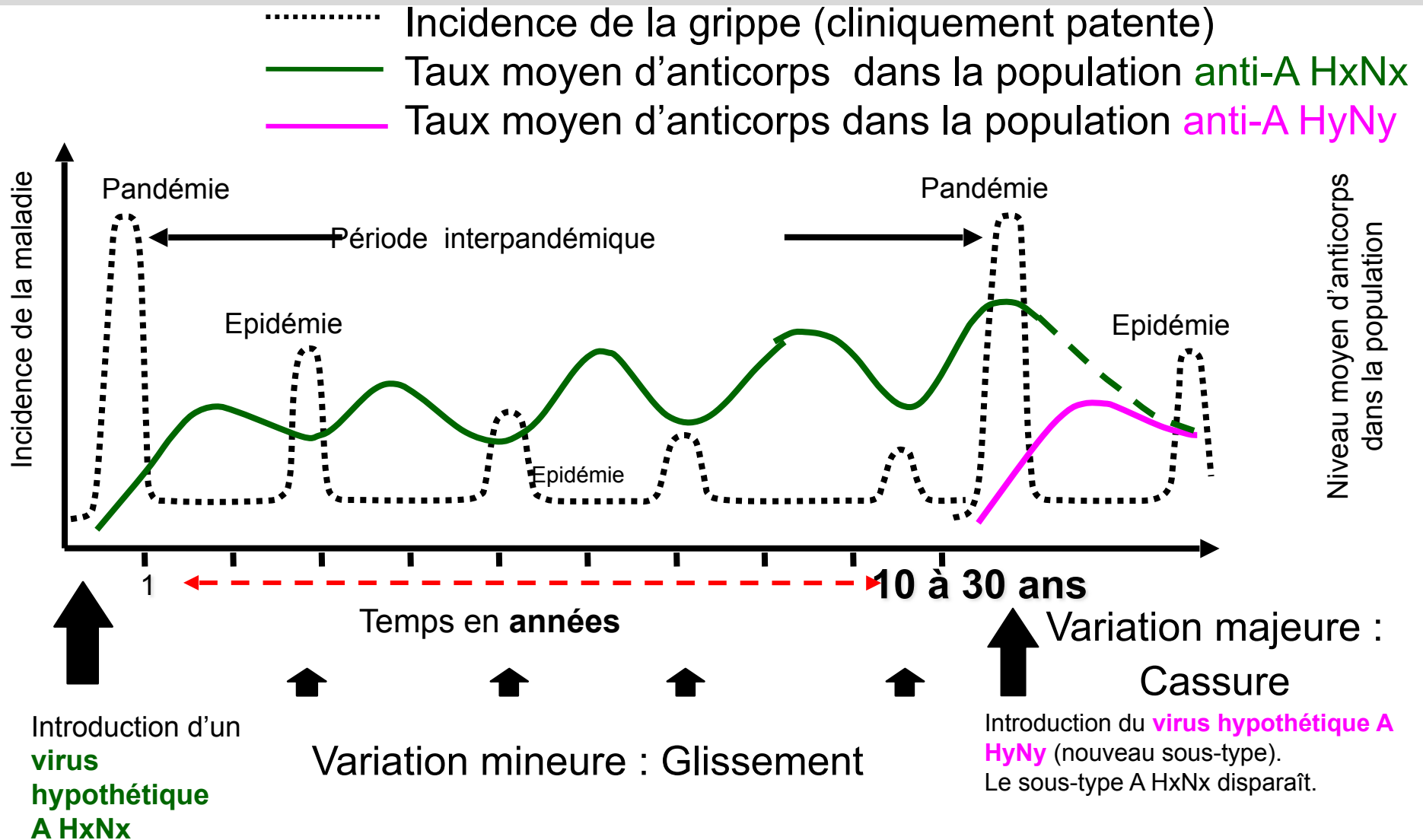


# Transmission interespèces





# Pandémies et épidémies de grippe dans le temps



# Les grippes des XX-XXI èmes siècles

- 1918-19: Grippe « espagnole » (H1N1)
- 1957-58 : Grippe « asiatique » (H2N2)
- 1968-69 : Grippe de « Hong Kong » (H3N2)
- 1977 : Grippe « russe » (H1N1)
  
- 1997-... : Grippe « aviaire » (H5N1)
- 2009-10 : Grippe pandémique (H1N1)p
- 2013 : H7N9

## LETTERS

### Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes

Jeffery K. Taubenberger<sup>1</sup>, Ann H. Reid<sup>1†</sup>, Raina M. Lourens<sup>1†</sup>, Rutxue Wang<sup>1</sup>, Guozhong Jin<sup>1</sup> & Thomas G. Fanning<sup>1</sup>



Photo: The American Red Cross

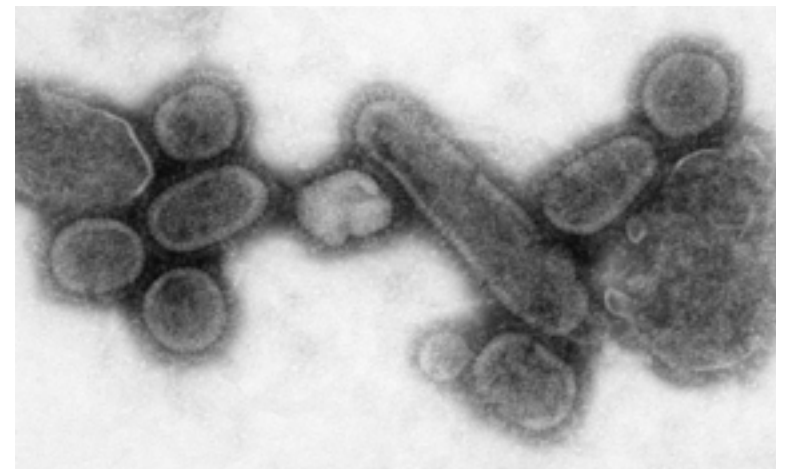
# Grippe « espagnole » 1918

Autopsies récentes sur des cadavres inuits et norvégiens  
: biologie moléculaire

- virus aviaire H1N1 père apparu en Chine en 1917
- H1N1 mute et acquière sa forte virulence en 1918  
aux Etats-Unis

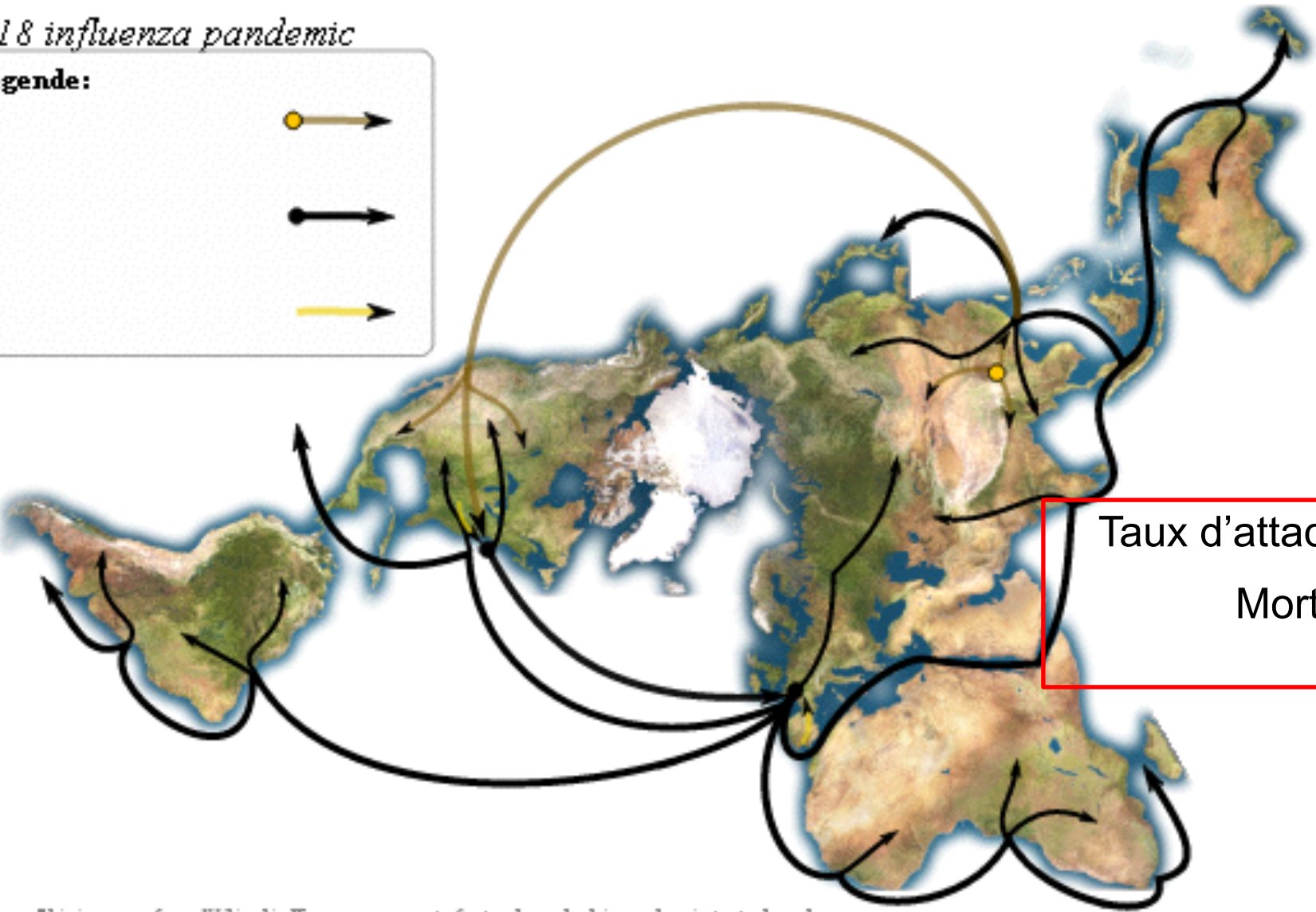
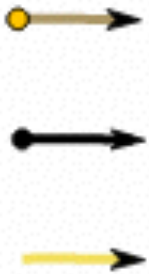
2 vagues : sept-déc 1918 et fev-mai 1919

20 à 40 millions de morts



# 1918 influenza pandemic

Légende:



Taux d'attaque élevé : 40%  
Mortalité 3%

This is a map from Wikipedia. For more accurate facts, please refer to academic textual work.



Massachusetts, hôpital de campagne  
1919

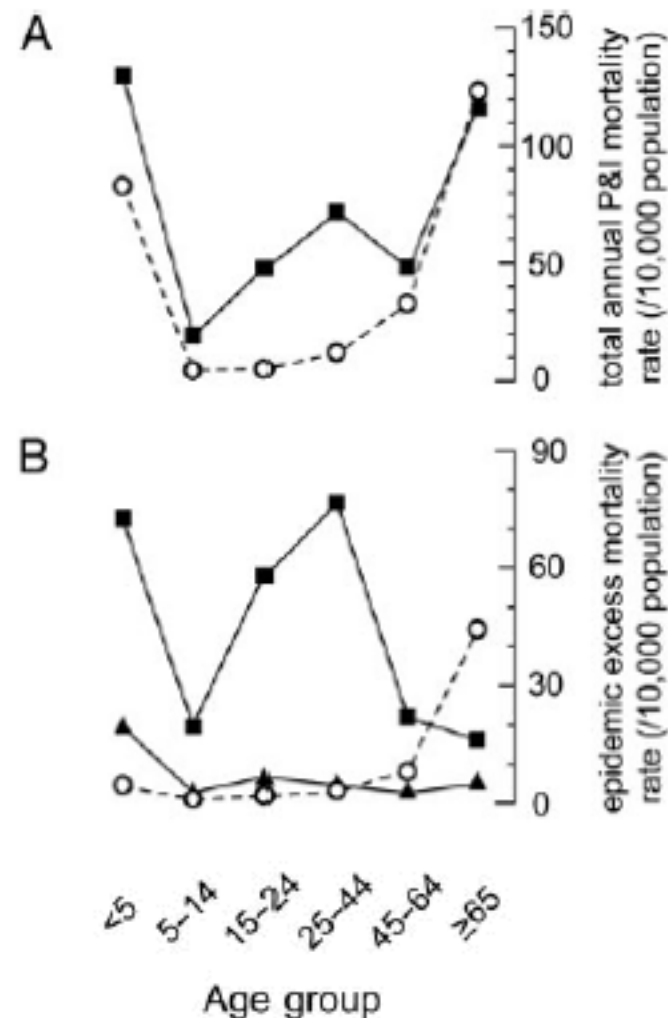


US Military Camp Hospital  
Aix les Bains,  
1918

# Epidemiological evidence of an early wave of the 1918 influenza pandemic in New York City

Donald R. Olson<sup>\*†</sup>, Lone Simonsen<sup>‡</sup>, Paul J. Edelson<sup>§¶</sup>, and Stephen S. Morse<sup>\*¶</sup>

Departments of <sup>\*</sup>Epidemiology and <sup>§</sup>Pediatrics and <sup>¶</sup>Center for Public Health Preparedness, Columbia University, New York, NY 10032; and <sup>†</sup>National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892



# Évolution de H1N1 après 1918

- Dans les années 40-50, glissement antigénique : H1N1 après 1950 très différent
- 1957 : disparition de H1N1 chez l'homme
- Chez le cochon, H1N1 de 1918 circule toujours
  - Échanges génétiques avec virus aviaires et humains
- En 2008, 2 virus cocirculent :
  - H1N1 1918 / gènes aviaires : lignage eurasien
  - H1N1 1918 / gènes aviaires et humains : lignage américain
  - Rencontre des 2 = H1N1 2009 nv



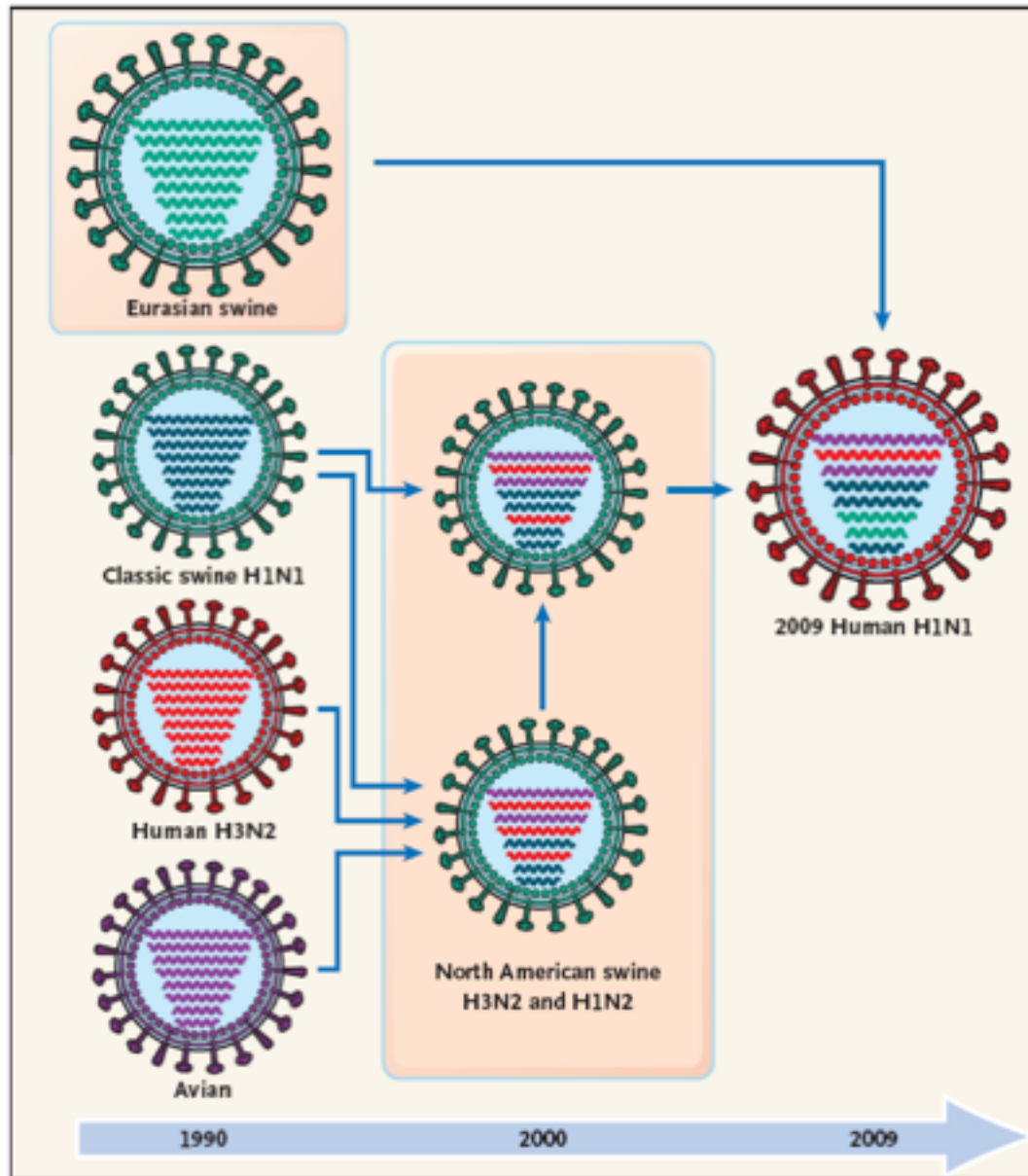


Figure 1. History of Reassortment Events in the Evolution of the 2009 Influenza A (H1N1) Virus.

Virus grippal A (H1N1)2009 nouveau variant

# Grippe asiatique 1957-1958

- H2N2
- Chine, Singapour (fev), Hong Kong (avril), US (juin)
- 1 à 1,5 million de morts
- Très jeunes enfants, personnes âgées
- Quelques complications pulmonaires graves chez jeunes adultes sains



# Grippe de Hong Kong 1968

- H3N2 (– H2N2)
- Juillet 1968 : poussée épidémique de 6 semaines à Hong Kong
- 15 % de la population touchée, faible létalité
- Octobre 1968 : Etats Unis, 27 % de la population touchée
- Au total : 1 à 4 millions de décès
- Personnes très âgées, immunodéprimées
- Vaccin 1 mois après le pic épidémique aux US

# Grippe russe 1977

- Essais vaccinaux avec des vaccins vivants insuffisamment atténués
- Circulation importante chez les enfants d'âge scolaire
- Nombre de décès ?
- → Recirculation virus H1N1 qui avait disparu depuis 1957
- Depuis, circulation H3N2 (depuis 1968) avec H1N1

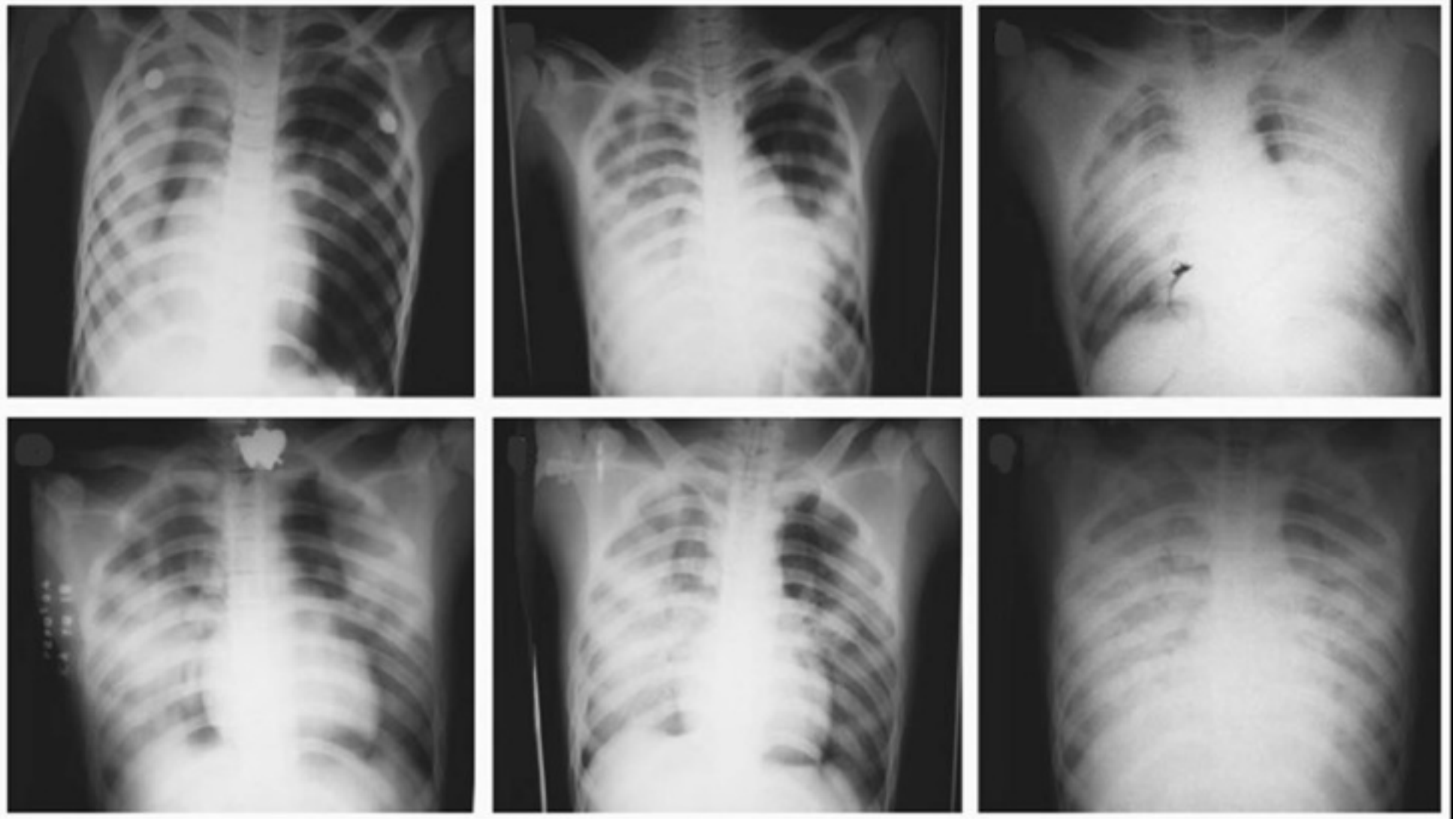
# H5N1, les débuts

- Epizootie depuis 1997
- 1997 : Hong Kong : 18 cas dont un enfant décédé, poulets infectés
- 1999 : oies en provenance de Guangdong
- 2001 : marché de Hong Kong
- 2004 : début de nombreux passages à l'homme





# Cas humains de grippe H5N1 en Asie, 2004 - 2005



# Éléments récents au sujet de H5N1

- Janvier 2012 : 2 groupes de recherche, Pays-Bas et US, ont créé des versions du virus H5N1 plus facilement transmissibles chez les mammifères (soumis à *Science* et *Nature*, non publiés)
- OMS, 17 février 2012 :
  - « compte tenu du fort taux de mortalité qui lui est associé – 60% des personnes infectées sont décédées – tous les participants à la réunion ont souligné le niveau élevé d'inquiétude suscité par ce virus grippal dans la communauté scientifique et la nécessité de mieux le comprendre en poursuivant les recherches »
  - Publication de la recherche différée, pour étudier les problèmes de sûreté et de sécurité biologique soulevés par ces nouveaux virus grippaux H5N1 modifiés en laboratoire
- Publications faites dans *Nature* et *Science* février 2013



# Que nous apprennent les pandémies de l'histoire ?

L'émergence du nouveau sous type de virus de grippe A et le début épidémique se situent en  
Asie

Les pandémies sont le plus souvent signalées  
par une première vague moins intense et moins  
grave

# Que nous apprennent les pandémies de l'histoire ?

Les populations à risque de décès ou de complications graves peuvent varier  
Mais la cible « adulte sain » est fréquente

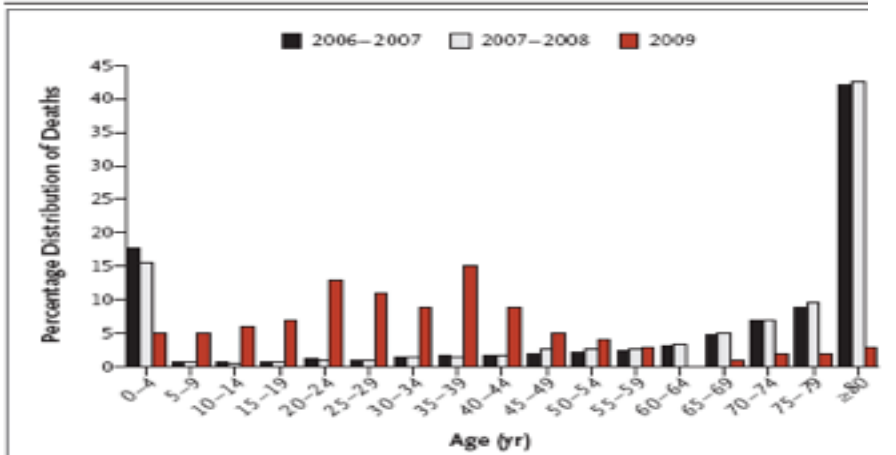
Les pandémies du 20ème siècle sont associées à l'émergence d'un nouveau sous-type de virus de grippe A, à partir de réservoirs animaux

# 2009/(H1N1)pdm

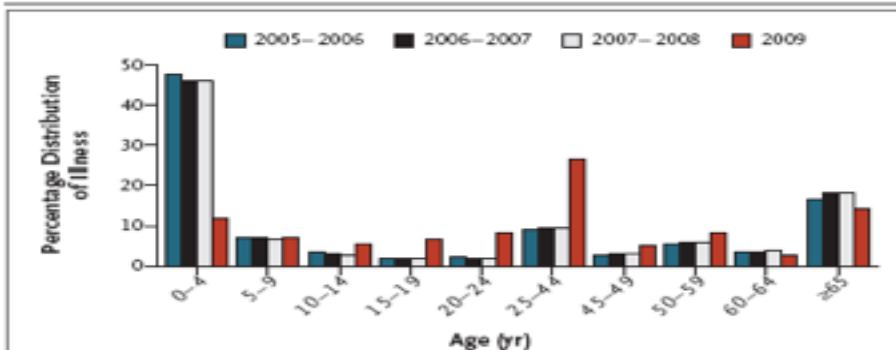
## Severe Respiratory Disease Concurrent with the Circulation of H1N1 Influenza

Gerardo Chowell, Ph.D., Stefano M. Bertozzi, M.D., Ph.D.,  
M. Arantxa Colchero, Ph.D., Hugo Lopez-Gatell, M.D., Ph.D.,  
Celia Alpuche-Aranda, M.D., Ph.D., Mauricio Hernandez, M.D., Ph.D.,  
and Mark A. Miller, M.D.

Août 2009 : 2500 pneumopathies  
H1N1 Nouveau Mexique



**Figure 2.** Percentage Distribution of Deaths from Severe Pneumonia during the 2009 Study Period, as Compared with Influenza Seasons from 2006 through 2008, in Mexico, According to Age Group.



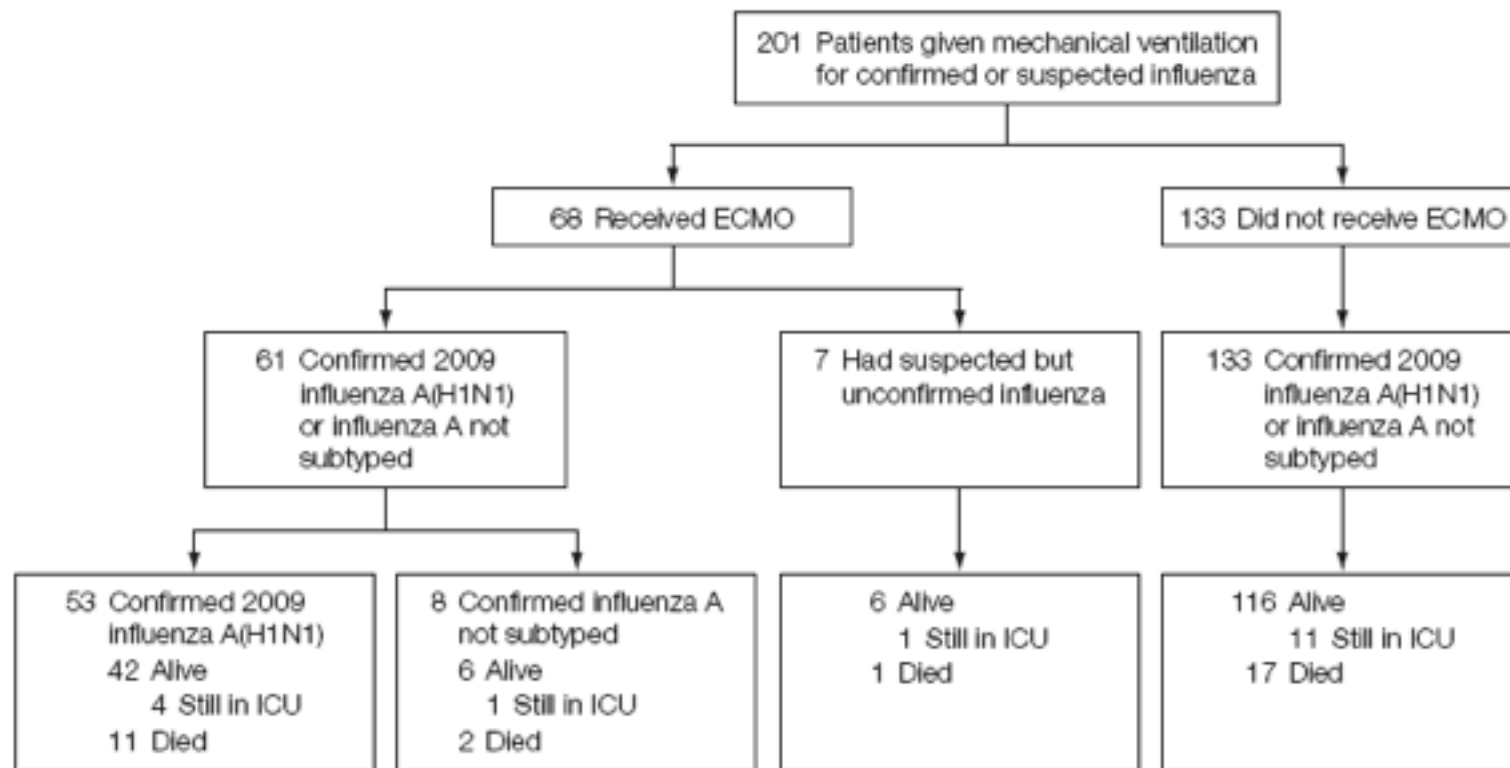
**Figure 3.** Percentage Distribution of Illness from Severe Pneumonia during the 2009 Study Period, as Compared with Influenza Seasons from 2005 through 2008, in Mexico, According to Age Group.

## Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome

The Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation  
(ANZ ECMO) Influenza Investigators

JAMA. 2009;302(17):1888-1895 (doi:10.1001/jama.2009.1535)

**Figure 1.** Flow Diagram of Patients Receiving Mechanical Ventilation for Suspected 2009 Influenza A(H1N1) Infection at ECMO Centers



ECMO indicates extracorporeal membrane oxygenation; ICU, intensive care unit.

# Qui sont les personnes à risque ?

Research

Open Access

## Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1)v in Spain

Jordi Rello<sup>1</sup>, Alejandro Rodríguez<sup>1</sup>, Pedro Ibañez<sup>2</sup>, Lorenzo Socías<sup>2</sup>, Javier Cebrian<sup>3</sup>, Asunción Marques<sup>4</sup>, José Guerrero<sup>5</sup>, Sergio Ruiz-Santana<sup>6</sup>, Enrique Marquez<sup>7</sup>, Frutos Del Nogal-Saez<sup>8</sup>, Francisco Alvarez-Lerma<sup>9</sup>, Sergio Martínez<sup>10</sup>, Miquel Ferrer<sup>11</sup>, Manuel Avellanas<sup>12</sup>, Rosa Granada<sup>13</sup>, Enrique Maraví-Poma<sup>14</sup>, Patricia Albert<sup>15</sup>, Rafael Sierra<sup>16</sup>, Loreto Vidaur<sup>17</sup>, Patricia Ortiz<sup>18</sup>, Isidro Prieto del Portillo<sup>19</sup>, Beatriz Galván<sup>20</sup>, Cristóbal León-Gil<sup>21</sup> for the H1N1 SEMICYUC working group

*Critical Care* 2009, 13:R148

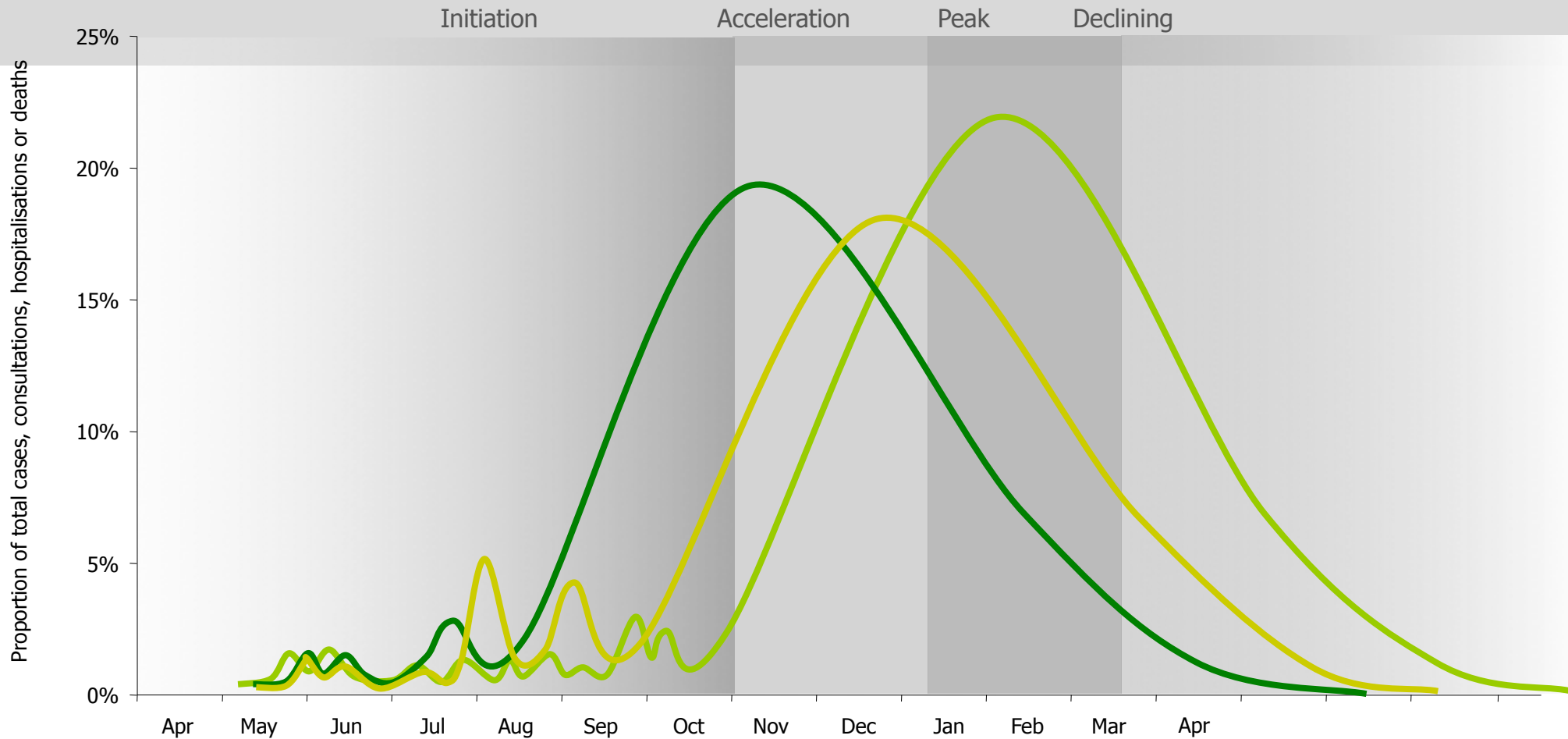
Espagne, entre 23.06 et 31.07, > 15 ans, (H1N1)v positifs+ ARI  
32 patients analysés, âge médian 36 ans (31-52), 50% entre 18 et 40 ans, 1 patient >65 ans

31.2% **obésité**, 6.3% grossesse, 50% comorbidités  
**90.6% PNP virales primitives**, 75% SDMV, 75% VM, 1 PE, 10 décès

Biologie : LDH élevées 93.7%, CK 81.2%, cytolysse 71.8%, CRP 37.5%, créatinine 32.3%, leucopénie-thrombopénie

2 personnels de soin contaminés

# Ce qui était attendu été 2009



La phase initiale peut être prolongée, on ne sait pas quand l'accélération arrivera

Les prévisions font état de 20 à 30% de la population qui sera touchée

# Ce qui s'est réellement passé

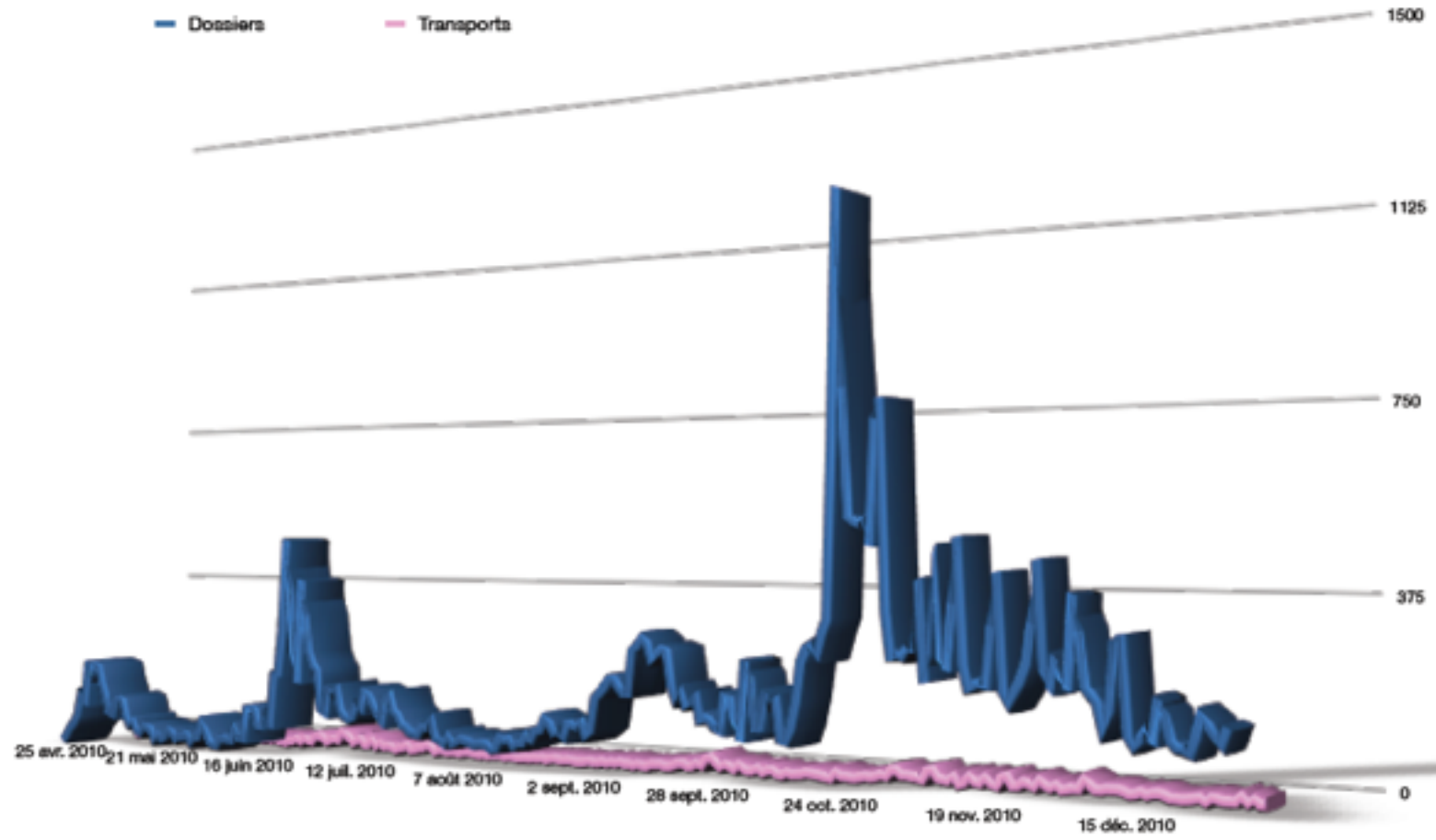


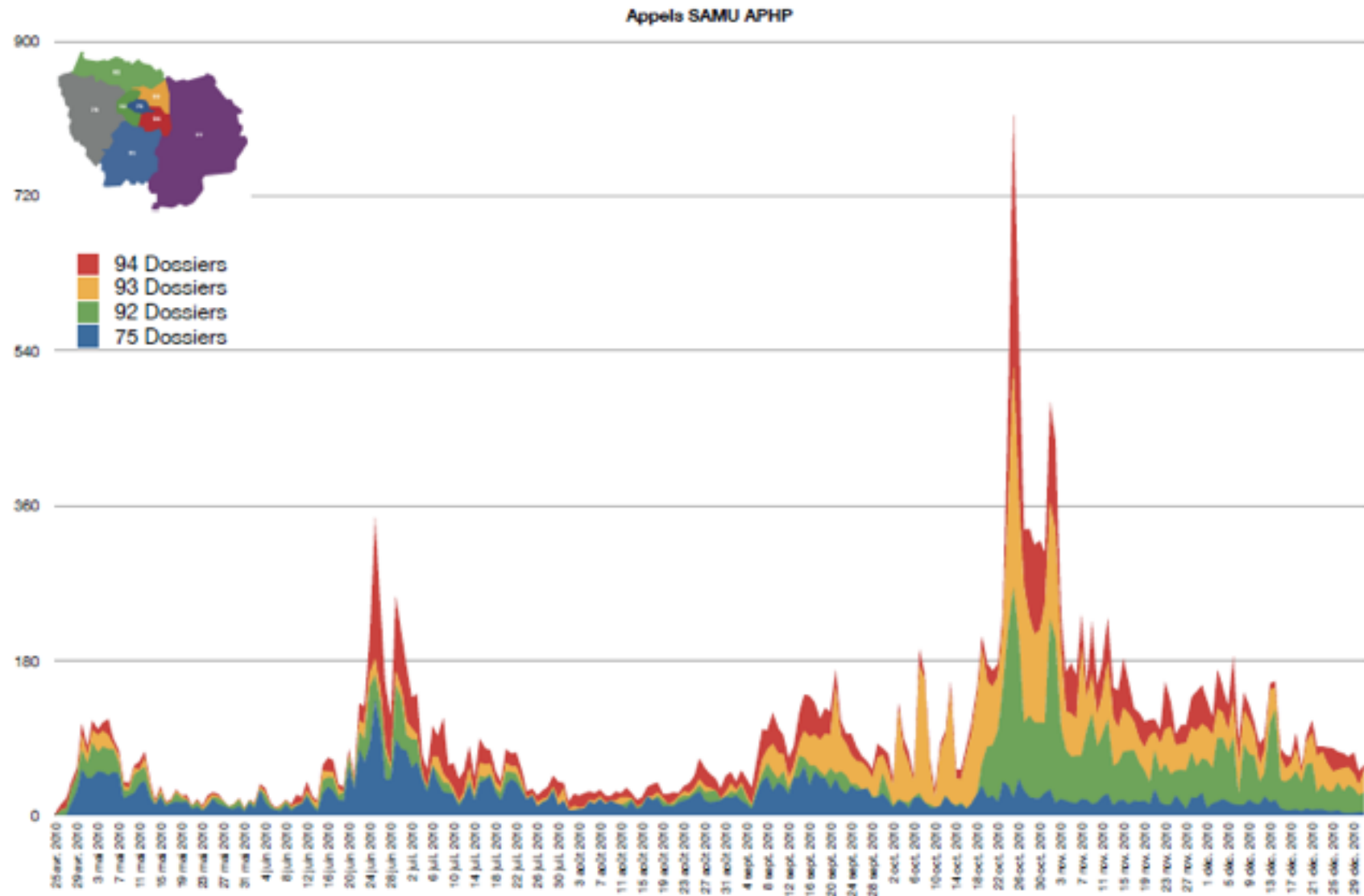
# H1N1 au SAMU-75





### Cumul IDF

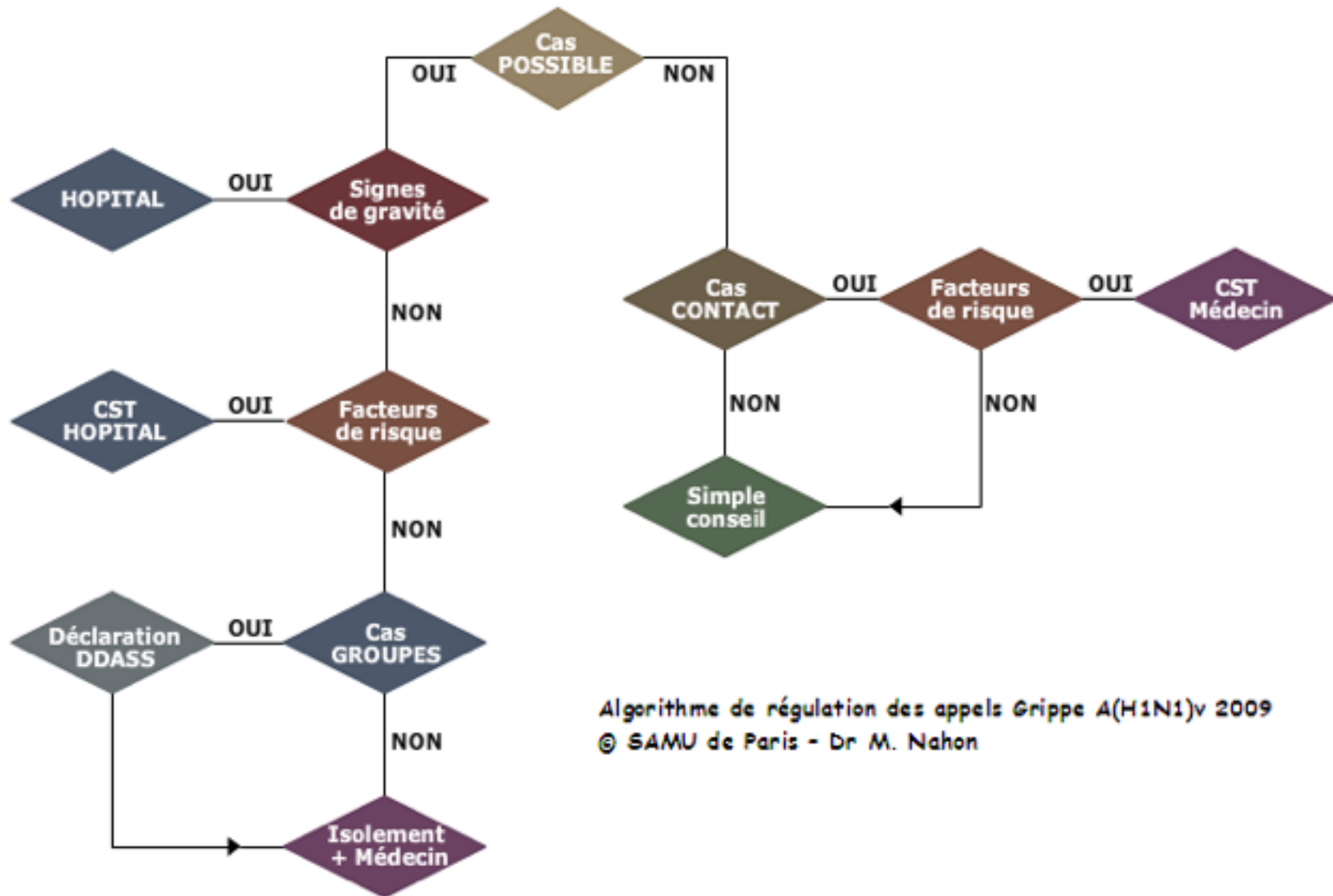




# Régulation salle de crise, ligne dédiée grippe



# Organisation SAMU

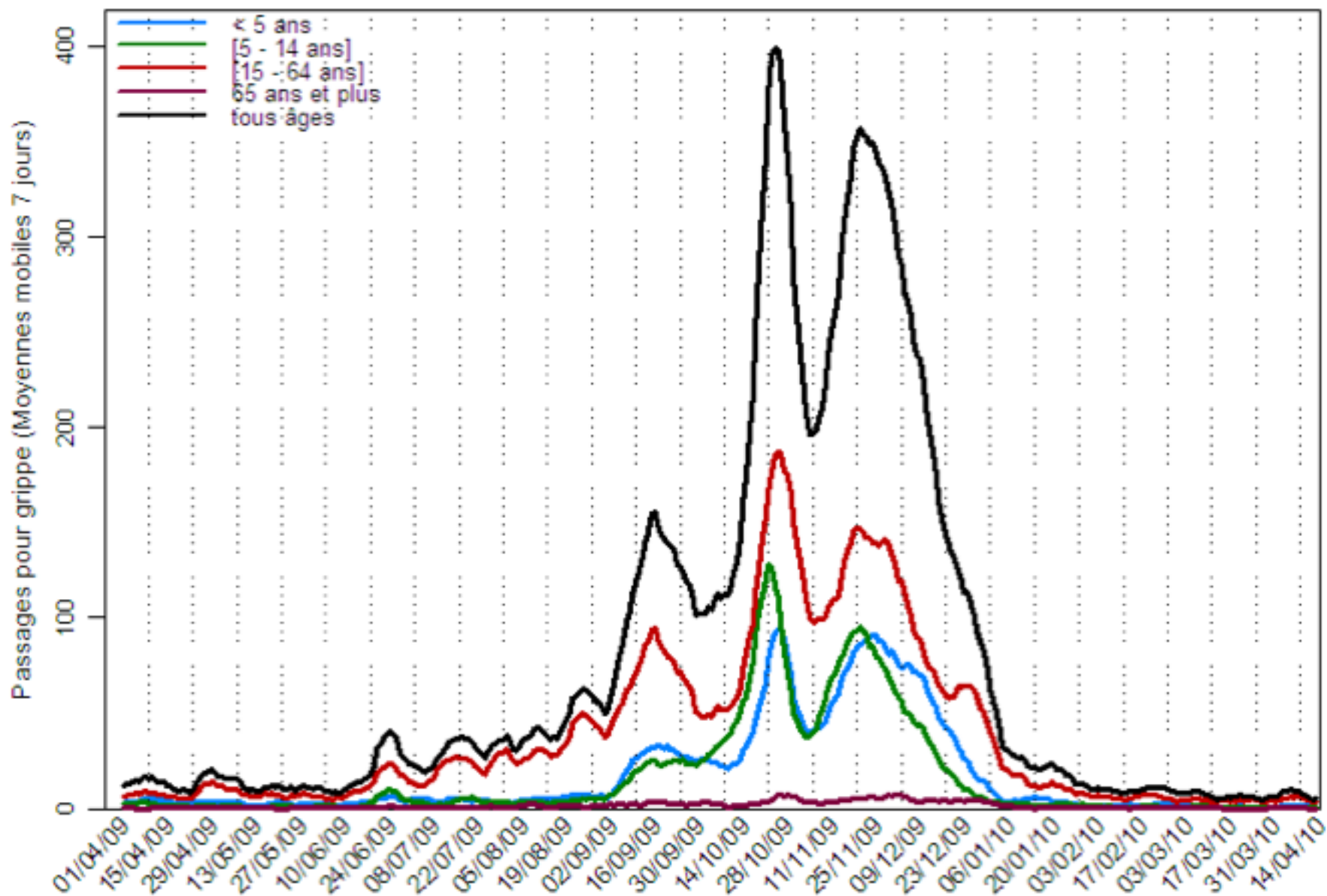








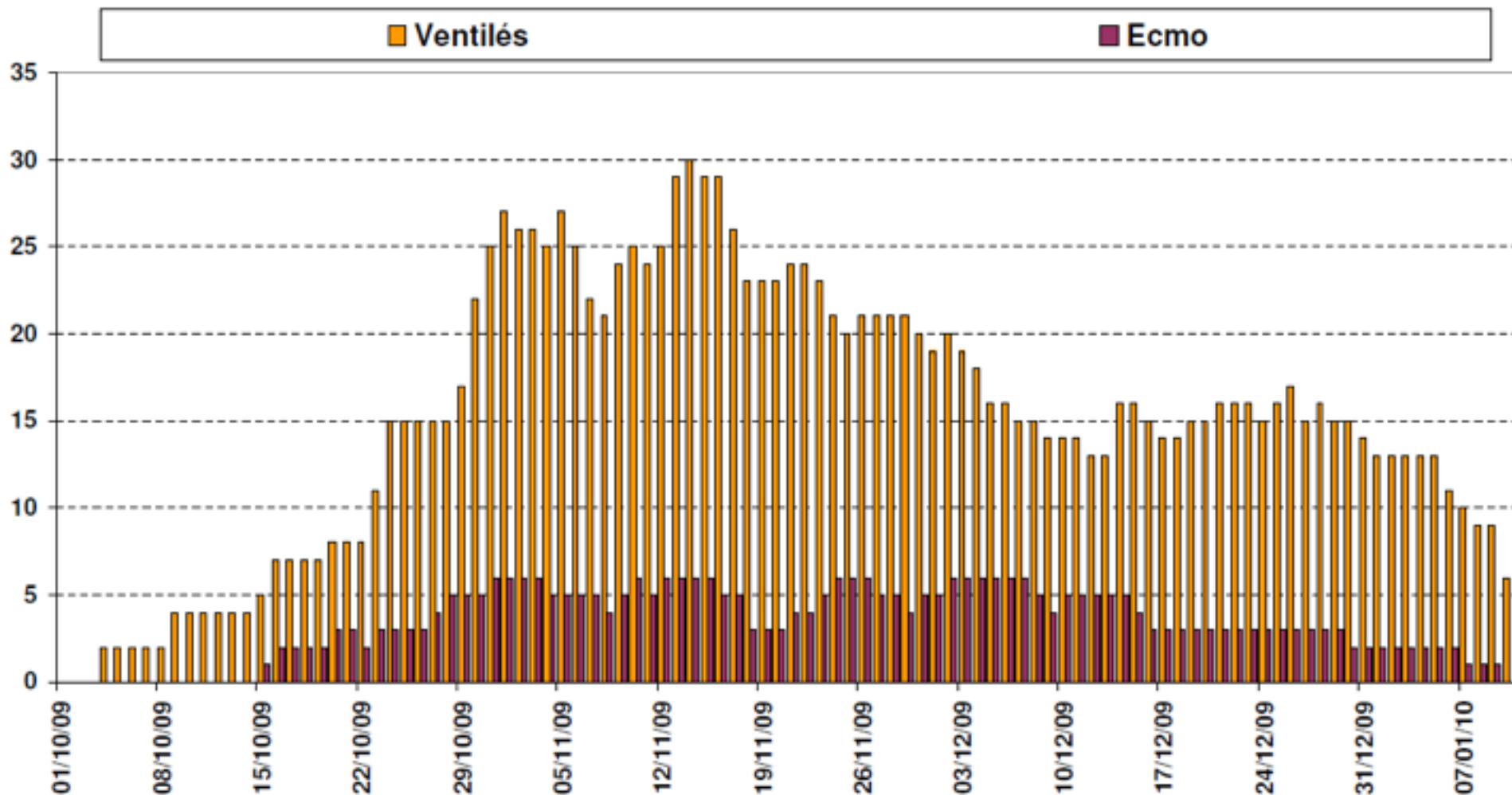
+/- 150 kg



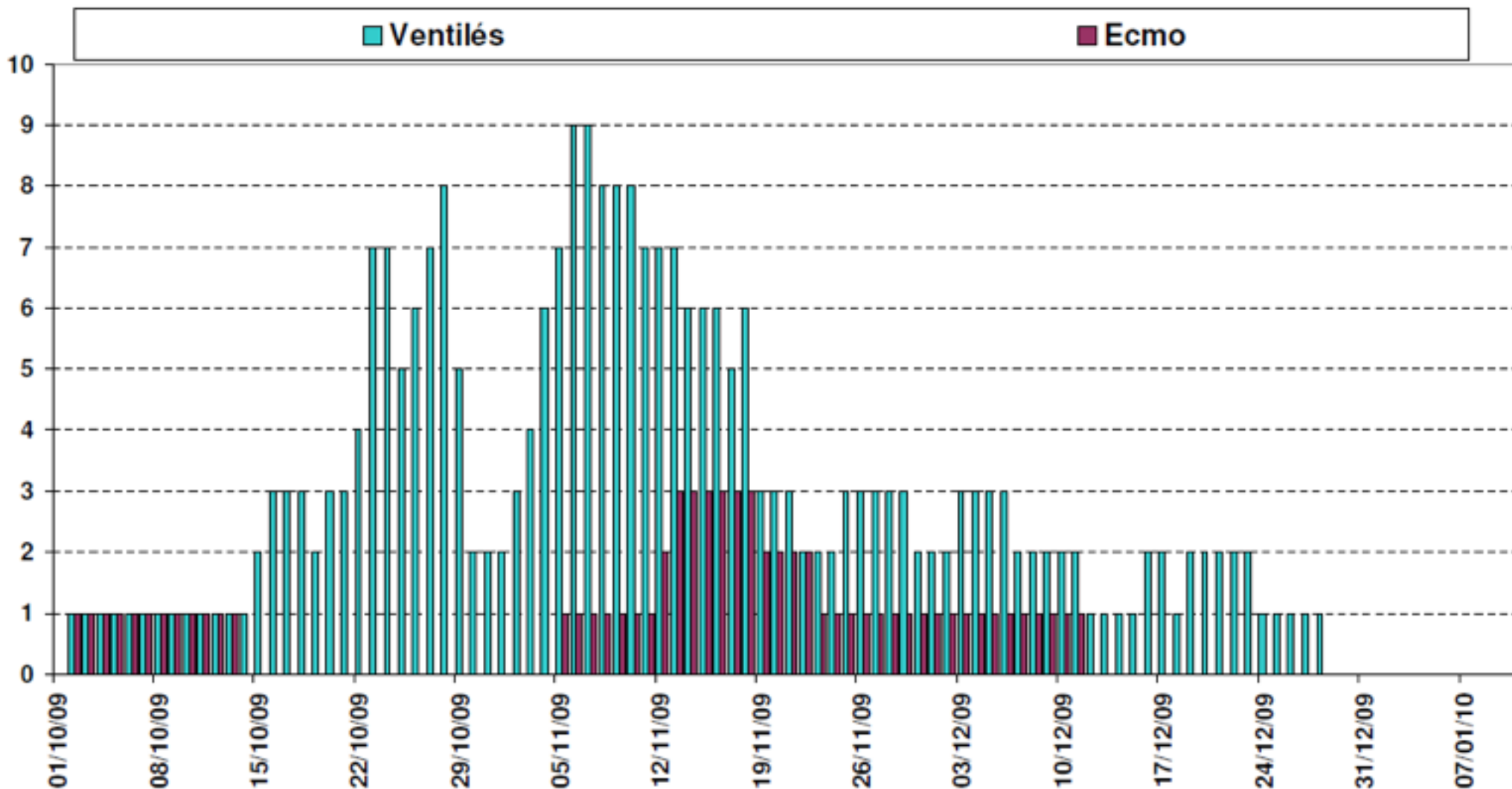
Sources : InVS - DCAR / OSCOUR



# Nombre de patients confirmés A(H1N1) présents et ventilés en réanimation adulte à l'AP-HP



# Nombre de patients confirmés A(H1N1) présents et ventilés en réanimation pédiatrique à l'AP-HP



## Age médian des hospitalisés : 27 ans

	nombre	%	
<b>Nombre de cas graves hospitalisés</b>	<b>1 334</b>	<b>100</b>	
Sortis de réanimation	1 057	79	
Décédés	264	20	
Encore hospitalisés en réanimation	13	1	
<b>Sexe</b>			
Hommes	712	53	
Femmes	622	47	
Inconnu	0	0	
<b>Tranche d'âge</b>			
<1 an	50	4	
1-14 ans	139	10	
15-64 ans	987	74	
65 ans et plus	158	12	
Inconnu	0	0	
<b>Facteurs de risque autres que l'âge*</b>			
<b>Aucun facteur de risque</b>	<b>273</b>	<b>20</b>	
<i>âge : &lt;1 an</i>		25	2
<i>1-14 ans</i>		42	3
<i>15-64 ans</i>		196	15
<i>65 ans et plus</i>		10	1
<b>Principaux facteurs de risque</b>			
Pathologie respiratoire chronique	415	31	
<i>dont asthme</i>		177	13
Grossesse	66	5	
<i>sans autre facteur de risque associé</i>		40	3
<i>avec au moins un autre facteur de risque associé</i>		26	2
Déficit immunitaire acquis ou iatrogène	93	7	
Diabète	135	10	
Obésité morbide	71	5	
Insuffisance cardiaque	91	7	

\* un patient peut présenter plusieurs facteurs de risque

	nombre	%
<b>Nombre de patients décédés</b>	<b>312</b>	<b>100</b>
<b>Sexe</b>		
Hommes	182	59
Femmes	129	41
Inconnu	1	0
<b>Tranche d'âge</b>		
<1	9	3
1-14 ans	18	6
15-64 ans	205	66
65 ans et plus	80	26
<b>Facteurs de risque autres que l'âge*</b>		
<b>Aucun facteur de risque</b>	<b>49</b>	<b>16</b>
<i>âge : &lt;1 an</i>	5	2
<i>1-14 ans</i>	4	1
<i>15-64 ans</i>	35	11
<i>65 ans et plus</i>	5	2
<b>Principaux facteurs de risque</b>		
Pathologie respiratoire chronique	77	25
<i>dont asthme</i>	14	4
Grossesse (ou post-partum)	3	1
<i>sans autre facteur de risque associé</i>	1	0
<i>avec au moins un autre facteur de risque associé</i>	2	1
Déficit immunitaire acquis ou iatrogène	37	12
Diabète	40	13
Obésité morbide	15	5
Insuffisance cardiaque	41	13
<b>Décès avec H1N1 confirmé</b>	<b>260</b>	<b>83</b>

\* un patient peut présenter plusieurs facteurs de risque

**2007-2008 : 49 décès de grippe saisonnière sévère  
mais 7500 « attribués à », Age médian 75 ans**

# Retour d'expérience

- Entre avril 2009 et Janvier 2010 : 97 lettres, notes, recommandations, fiches, communiqués...
- Des InVS, Ministère de la Santé, DRH du Siège, comité de lutte contre la grippe, Ministère de la Fonction Publique, secrétariat générale de l'AP-HP, Ministère de l'Intérieur, Afssaps, CPAM...
- Synthèse et recommandations vaccinales difficiles à établir
- Gestion des « fausses informations » véhiculées par les médias
- Essoufflement des personnels mobilisés

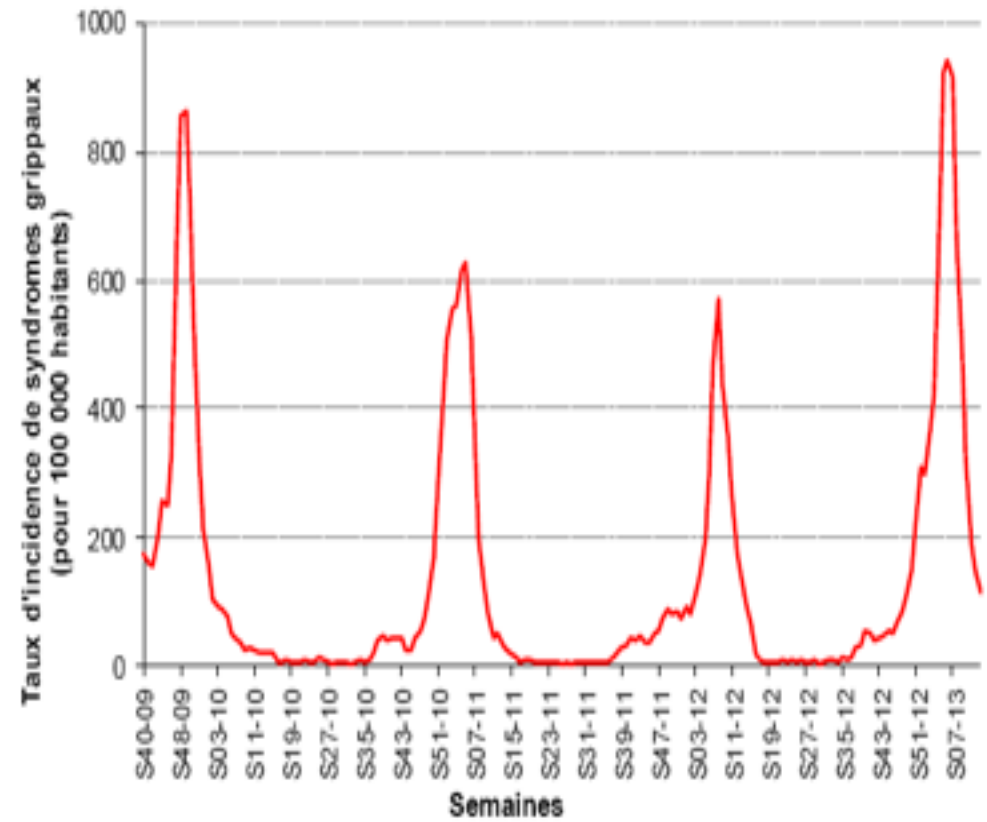
# (H1N1)p en 2010-2011

- Au 30 mars 2011 :
  - l'InVS a reçu 785 signalements de cas graves admis en réanimation
  - virus A(H1N1)pdm
  - Patients non vaccinés
  - Sans facteur de risque 36%
  - La majorité des cas est âgée entre 15 et 64 ans
  - La létalité parmi les cas graves est de 17% (133 décès)

# (H1N1)p en 2012-2013

- 52% type A : 13% A(H1N1)pdm09, 5% A(H3N2), 34% A non sous-typés
- 48% (n=3583) type B
- **724** cas graves de grippe admis en services de réanimation (62% non vaccinés)
- **117 décès** , 83% avaient un facteur de risque et 72% ont été infectés par un virus A

[Figure 1] Taux d'incidence hebdomadaire des consultations pour syndromes grippaux (cas pour 100 000 habitants), Réseau Unifié, semaines 40/2009-13/2013, France. Weekly incidence rate of visits for influenza-like illness (per 100 000), "Réseau Unifié", weeks 40/2009-13/2013, France



# Conclusion

Les pandémies du 20ème siècle sont associées à l'émergence d'un nouveau sous-type de virus de grippe A, à partir de réservoirs animaux

L'émergence d'un nouveau sous type de virus de grippe A et le début épidémique se situent en Asie

**H5N1 ?**

**H7N9 ?**

**H10N2 ?**