

Année universitaire 2024-2025 – Faculté de Médecine Lyon-Est



Hospices Civils de Lyon

Université Claude Bernard  Lyon 1

- Unité d'Enseignement (UE) 6
- Item 154 Pneumonies aiguës communautaires (PAC) de l'adulte
- Item 166 Grippe et COVID-19

Décloisonnement UE18/UE6

Les enseignants

Sophie JARRAUD

Microbiologie, Labo de Bactériologie

sophie.jarraud@chu-lyon.fr

Jean-sebastien CASALEGNO

Microbiologie, Labo de Virologie

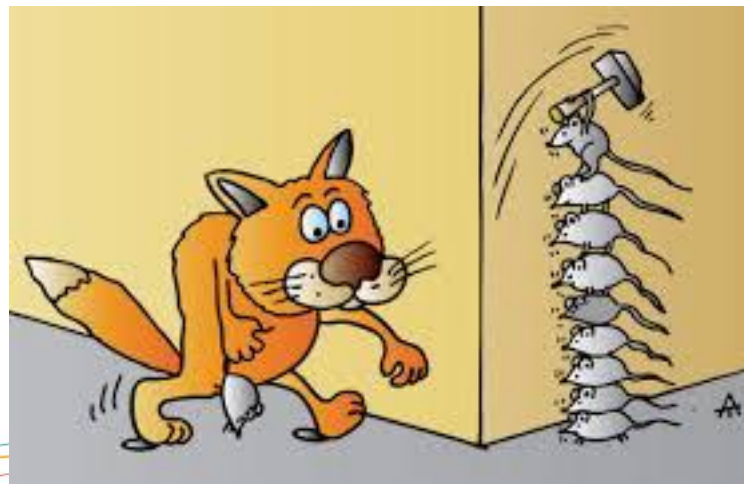
Jean-sebastien.casalegno@chu-lyon.fr

Sarah SOUEGES

Maladies infectieuses et tropicales

sarah.soueges@chu-lyon.fr

L'union fait la force !



NOUVEAU PROGRAMME R2C

PILLY 2023 ETUDIANT

2^E ÉDITION

Maladies
Infectieuses
& Tropicales



Ouvrage du Collège des universitaires
de Maladies Infectieuses et Tropicales





**ATTENTION CE COURS NE SERA PAS
REFAIT EN DFASM1**

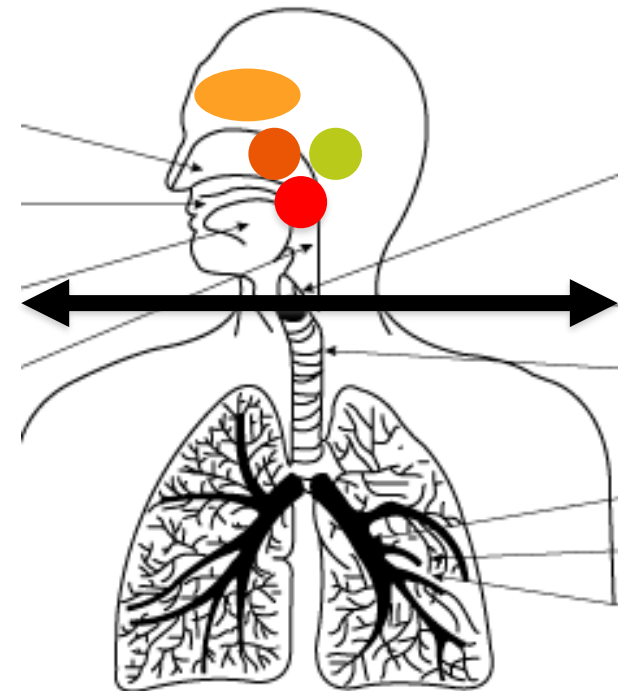
It's now or never...

Pour comprendre

Infections respiratoires hautes

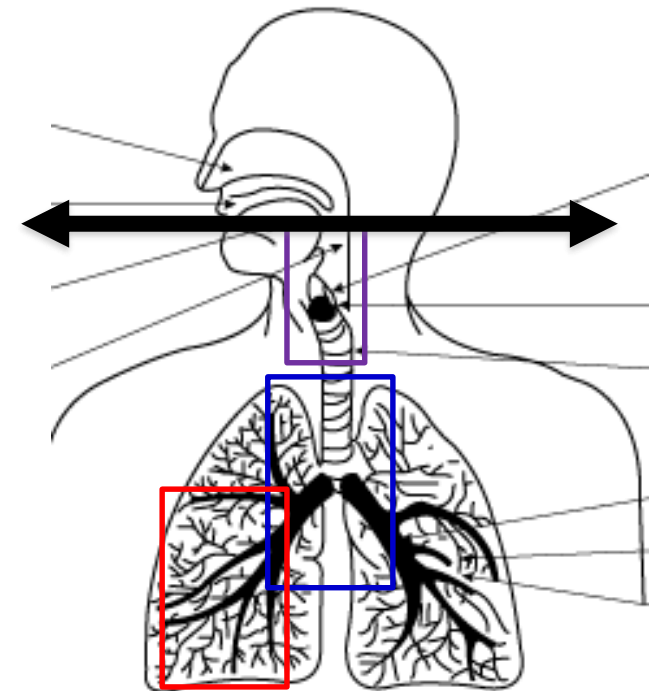
Définies par la Haute Autorité de Santé (HAS):

- rhinopharyngite aiguë (item 148)
- angine aiguë (item 149)
- sinusites aiguës (item 148)
- otite moyenne aiguë (item 150)



Les infections respiratoires basses

- **Laryngite** :
 - Etiologie **Virale**
- **Epiglottite**
 - Forme grave de laryngite
 - Etiologie **Bactérienne**
- **Bronchite**
 - Inflammation des bronches
 - Etiologie **Virale**
- **Bronchiolite**
 - Inflammation des bronchioles terminales
 - Etiologie **Virale**
- **Pneumonie**
 - Atteinte inflammatoire des alvéoles et du tissu interstitiel
 - Etiologie **Virale et/ou bactérienne**



Complications des IRA hautes

Extension de la réplication virale / surinfection bactérienne

Diversité des tableaux cliniques



Syndrome	Virus couramment isolés	Autres virus isolés
Grippe	Virus influenza	rhinovirus
Rhinite	Rhinovirus, Coronavirus	VRS, Virus parainfluenza, Adénovirus
Rhino-pharyngite	Adénovirus, virus influenza	
Bronchiolite	<u>VRS</u> , Virus parainfluenzae	Virus influenza, Adénovirus, Rhinovirus
Angine	Adenovirus, EBV	Herpes simplex virus, Coxsackievirus, Echovirus
Bronchite aiguë	Rhinovirus	VRS, virus influenza, Parainfluenzae, Adénovirus
Laryngo-trachéite	<u>Parainfluenza 1 & 2</u>	Virus influenza, VRS, Adénovirus
Pneumonie	<u>Virus influenza, ADV, VRS</u>	<u>Parainfluenza</u>



Objectifs Grippe



Rang	Rubrique	Intitulé
	Éléments	
A	physiopathologiques	Connaitre les modes de transmission de la grippe
B	Prévalence, épidémiologie	Connaitre les moyens de surveillance épidémiologique
	Éléments	
B	physiopathologiques	Connaitre l'agent, les caractéristiques du virus
A	Diagnostic positif	Savoir diagnostiquer une grippe
A	Suivi et/ou pronostic	Connaitre les complications de la grippe
A	Identifier une urgence	Connaitre les terrains à risque de complications
A	Diagnostic positif	Connaitre les principaux diagnostics différentiels
A	Identifier une urgence	Connaitre les indications d'hospitalisation
		Connaitre les indications et non indication des examens paracliniques
A	Examens complémentaires	
B	Examens complémentaires	Connaitre les techniques de prélèvements à la recherche de grippe
A	Prise en charge	Connaitre le traitement symptomatique
B	Prise en charge	Connaitre les traitements spécifiques : indication, molécules
A	Suivi et/ou pronostic	Connaitre les mesures de prévention de la transmission
A	Suivi et/ou pronostic	Connaitre les indications du vaccin anti-grippal



Luis

- Luis est âgé de 40 ans. Il vient à votre consultation de médecine générale un vendredi 29 janvier, car il a depuis 24 heures une fièvre à 40°C, des myalgies, une toux sèche. Il se dit très fatigué. L'examen clinique est strictement normal par ailleurs.
- Votre principale hypothèse diagnostique est un syndrome grippal. Vous suspectez fortement un virus Influenza
- Luis vous demande pourquoi ?

Le Syndrome grippal



- **Signes fonctionnels important**

- Malaise général fébrile d'apparition brutale :

- Fièvre $\geq 39^{\circ}$ C
- Frissons
- Myalgie
- Céphalée

- Signes fonctionnels respiratoires :

- Congestion nasale
- Rhinorrhée
- Toux sèche
- Dysphonie
- Dysphagie

- **Examen clinique pauvre**

- **Prévalence/Epidémiologie**

GRIPPE
SACHEZ RECONNAÎTRE LA MALADIE



FIG. A - LA GRIPPE



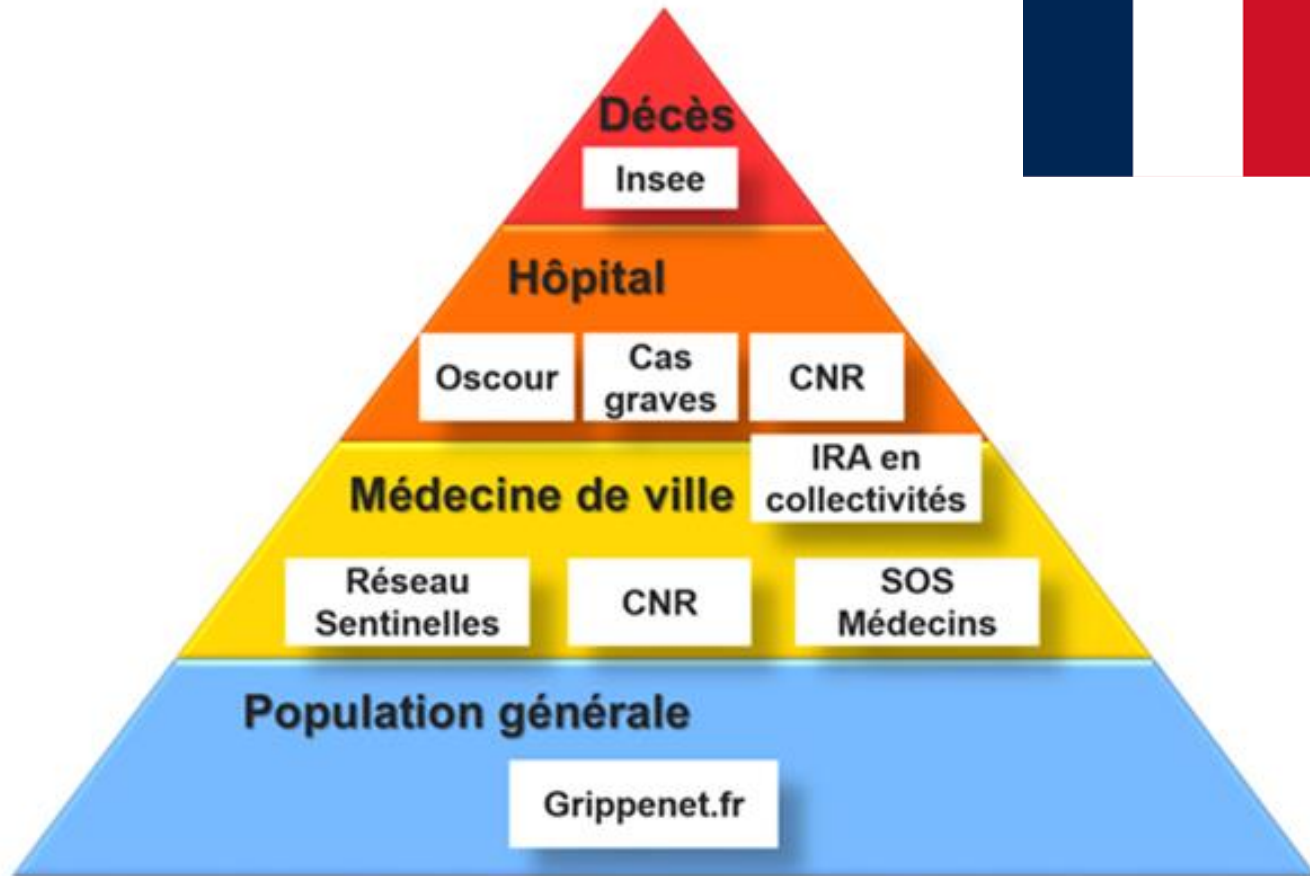
FIG. B - L'ALCOOL

bobette.com/blog.com

Comment ?



Systeme de surveillance de la grippe



Surveillance de la grippe en France

Pourquoi ?



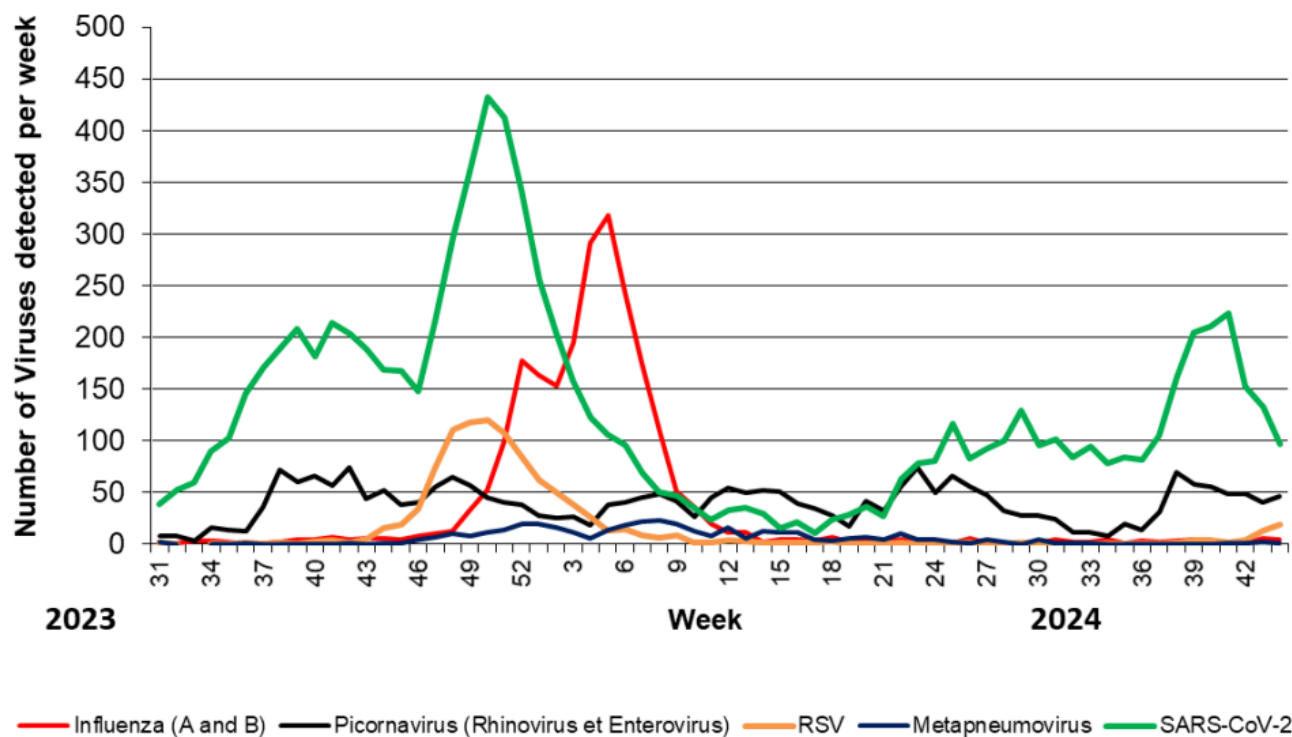

Hospices Civils de Lyon

BULLETIN EPIDÉMIOLOGIQUE
HEBDOMADAIRE
LABORATOIRE DE VIROLOGIE, HCL



Source: BEHcl

IAI, Centre de Biologie et Pathologie Nord, LYON.



2023

Week

2024

— Influenza (A and B) — Picornavirus (Rhinovirus et Enterovirus) — RSV — Metapneumovirus — SARS-CoV-2

Contexte épidémique

Où trouver l'information ?



☰ Bulletin



Infections respiratoires aiguës

Source: spf

Indicateurs clés

Indicateurs syndromiques

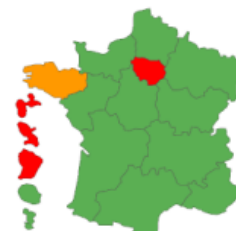
Part de la pathologie parmi	IRA basses		Syndrome grippal		Bronchiolite (moins de 2 ans)		COVID-19	
	S43	S43 vs S42	S43	S43 vs S42	S43	S43 vs S42	S43	S43 vs S42
Actes médicaux SOS Médecins	11,4%	-0,5 pt	3,0%	-0,1 pt	4,3%	+0,8 pt	1,3%	-0,5 pt
Hospitalisations après passage aux urgences (OSCOUR®)	7,0%	-0,2 pt	0,1%	0 pt	16,3%	+3 pt	1,1%	-0,4 pt
Passages aux urgences (OSCOUR®)	3,3%	+0,1 pt	0,2%	0 pt	7,0%	+0,7 pt	0,5%	-0,1 pt

Niveau d'alerte régional*

Grippe^{1,2,3}

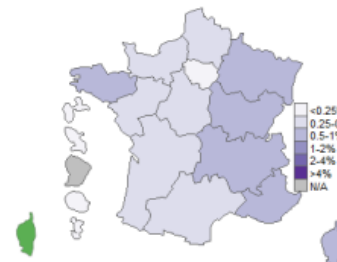


Bronchiolite^{1,2}



Taux de passages aux urgences**

COVID-19¹



■ Pas d'alerte ■ Pré-épidémie ■ Epidémie

* Méthodologie en [annexe](#). Antilles : niveau d'alerte pour S42. ** Données non disponibles pour Mayotte.
Source : ¹ réseau OSCOUR®, ² SOS Médecins, ³ réseau Sentinelles

Retrouvez la situation épidémiologique de chaque région dans les [bulletins régionaux](#) de Santé publique France.



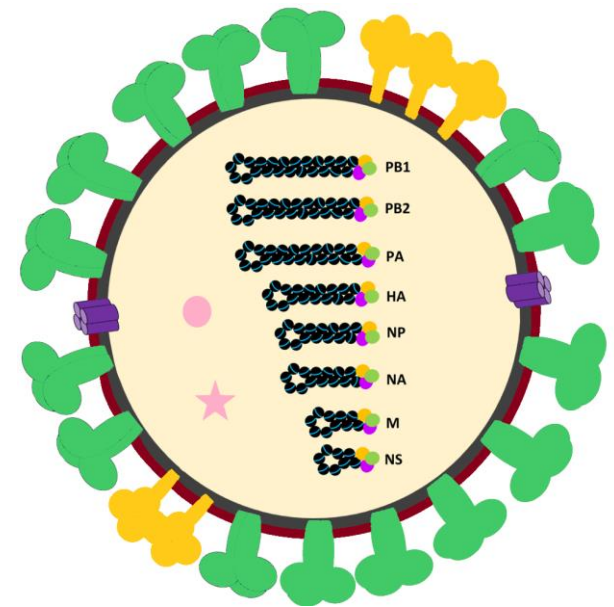
Luis

- Mais Luis a déjà fait un syndrome grippal l'année dernière et on lui a déjà dit que c'était la grippe.
- Luis vous demande pourquoi il n'est pas protégé depuis ?

Les virus Influenzae



- 4 types de **virus grippaux A, B, C et D**
- Structure :
 - génome viral : **ARN / segmenté**
 - ARN polymérase (mutations)
 - réassortiment génétique
 - enveloppe :
 - bicouche lipidique
 - 2 protéines de surface
 - **Hémagglutinine (HA)**
 - **Neuraminidase (NA)**

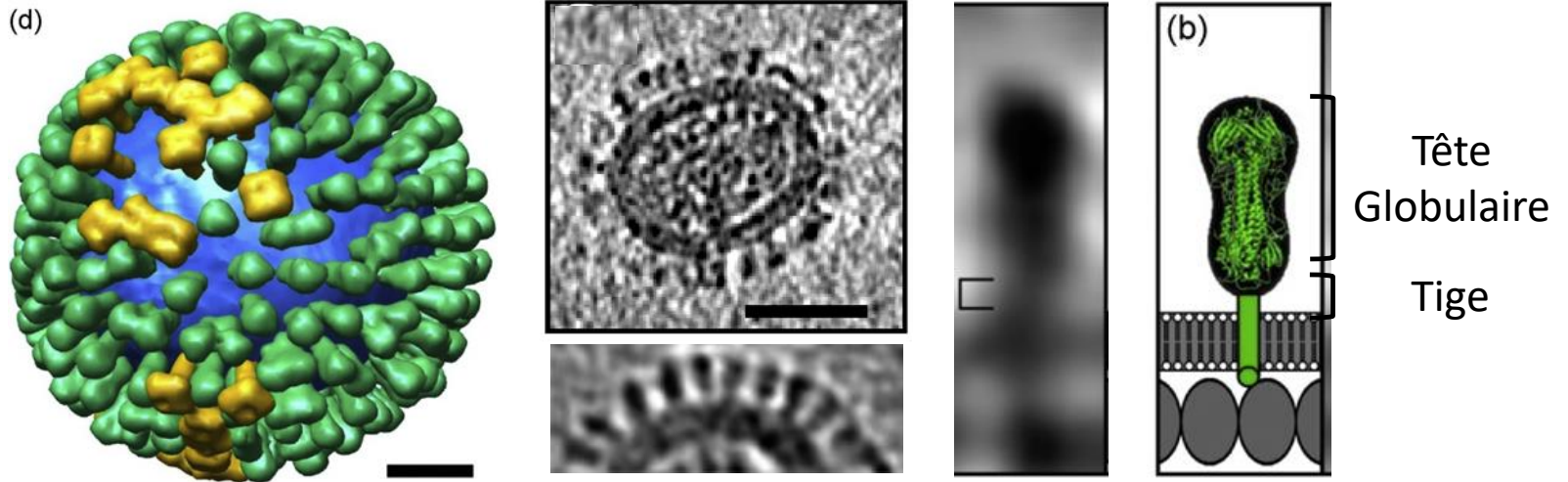


Références : Traité de virologie 2019

Hémagglutinine



- Glycoprotéine (75% protéines de surface)
- Rôle :
 - protéine de liaison au récepteur cible (Acides sialiques)
 - fusion cellule cible
 - **antigène principal**

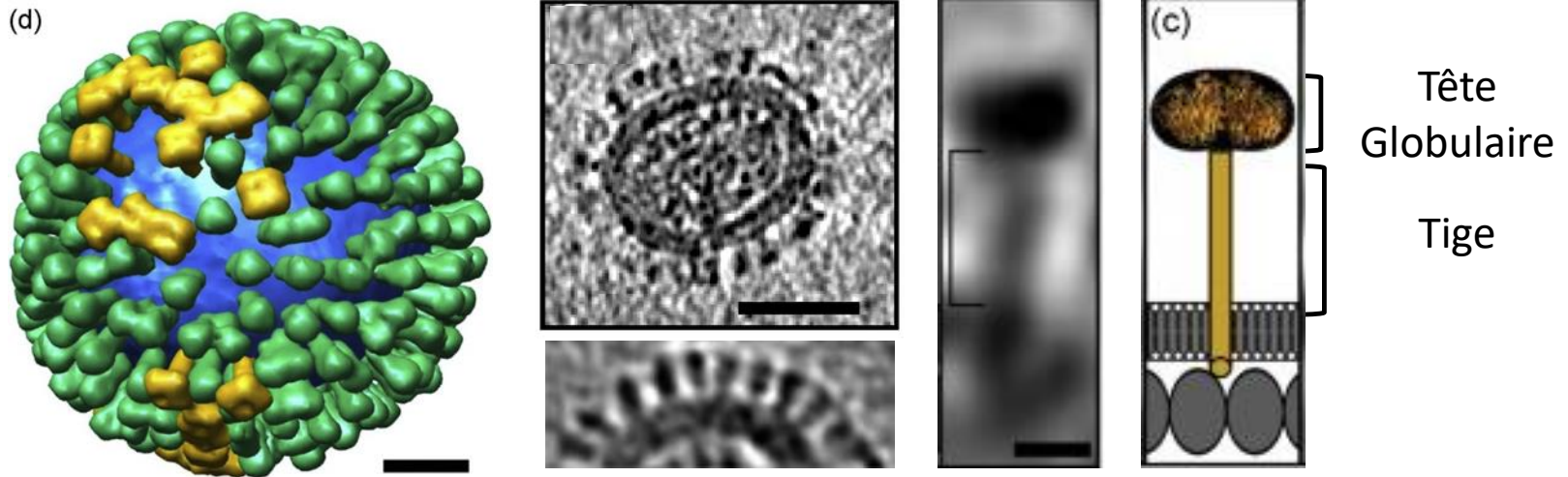


Références : Nayak et al., 2008.

Neuraminidase

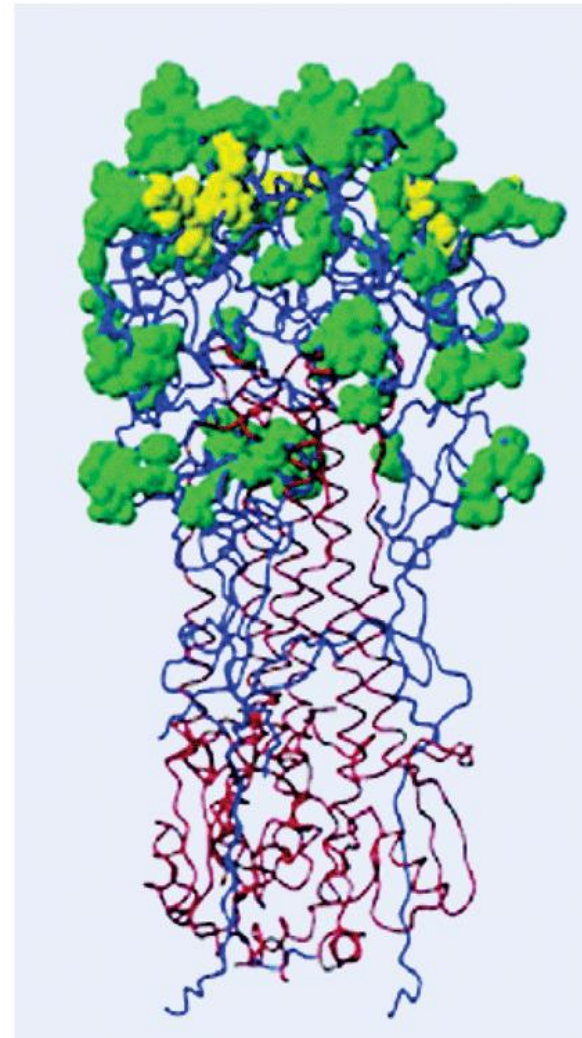
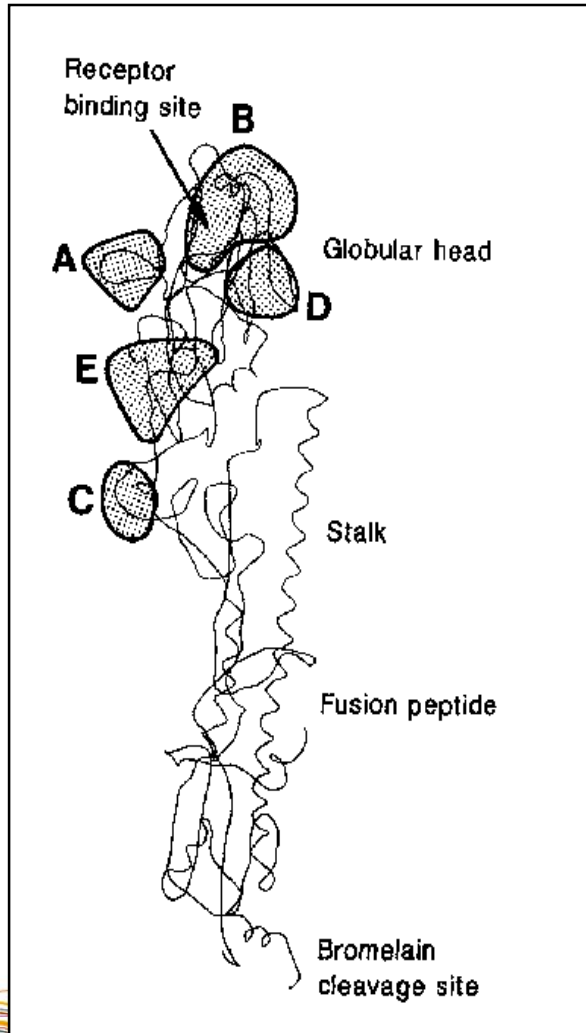


- Glycoprotéine (**25% protéines de surface**)
- Rôle :
 - protéine coupant la liaison au récepteur cible (Acides sialiques)
 - Libération des virions néoformés
 - **Cible des antiviraux**



Références : Nayak et al., 2008.

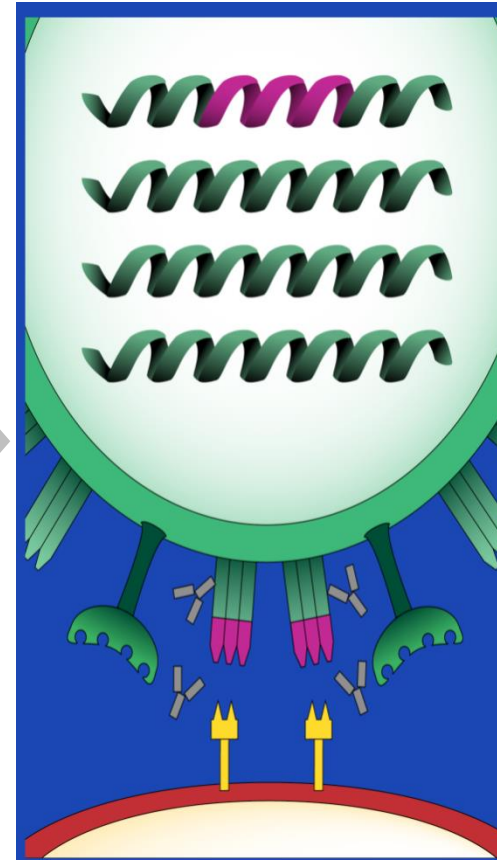
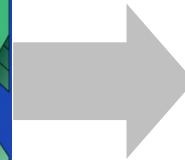
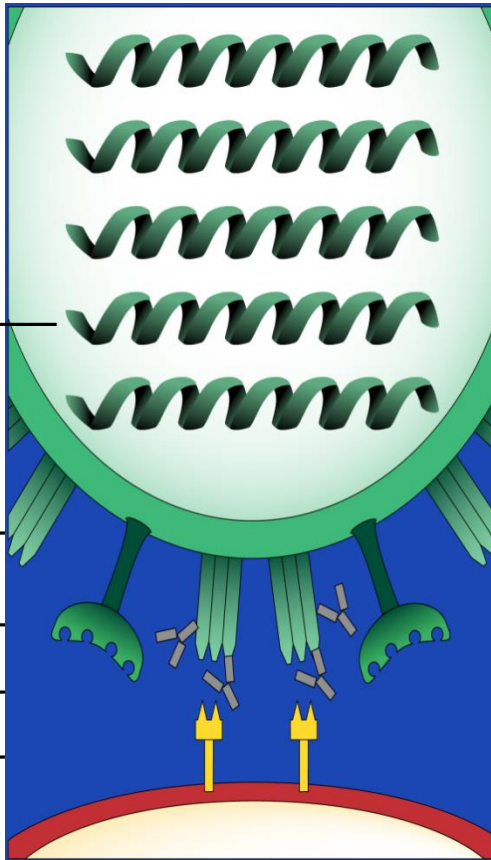
Sites antigéniques majeurs



Glissement antigénique



ARN



Hémagglutinine

Neuraminidase

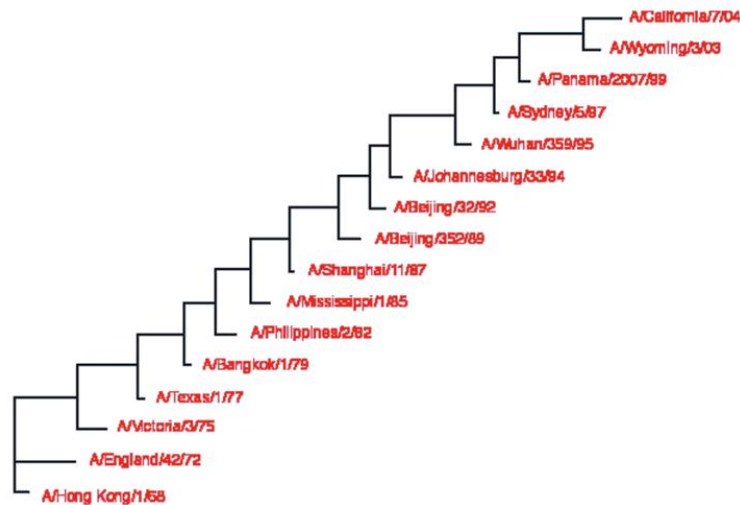
Anticorps

Acide sialique



Glissement antigénique (drift)

- Tous les sous-types (A,B,C) et à chaque saison
- Mutations ponctuelles du génome viral
- Sélection des variants échappant au système immunitaire
- Nécessite d'adapter la souche vaccinale saisonnier



Phylogenetic relationships showing the changes in HA sequences of A(H3N2) vaccine strains from 1968 to 2005

Antigenic Drift of Influenza A (H3N2) Viruses

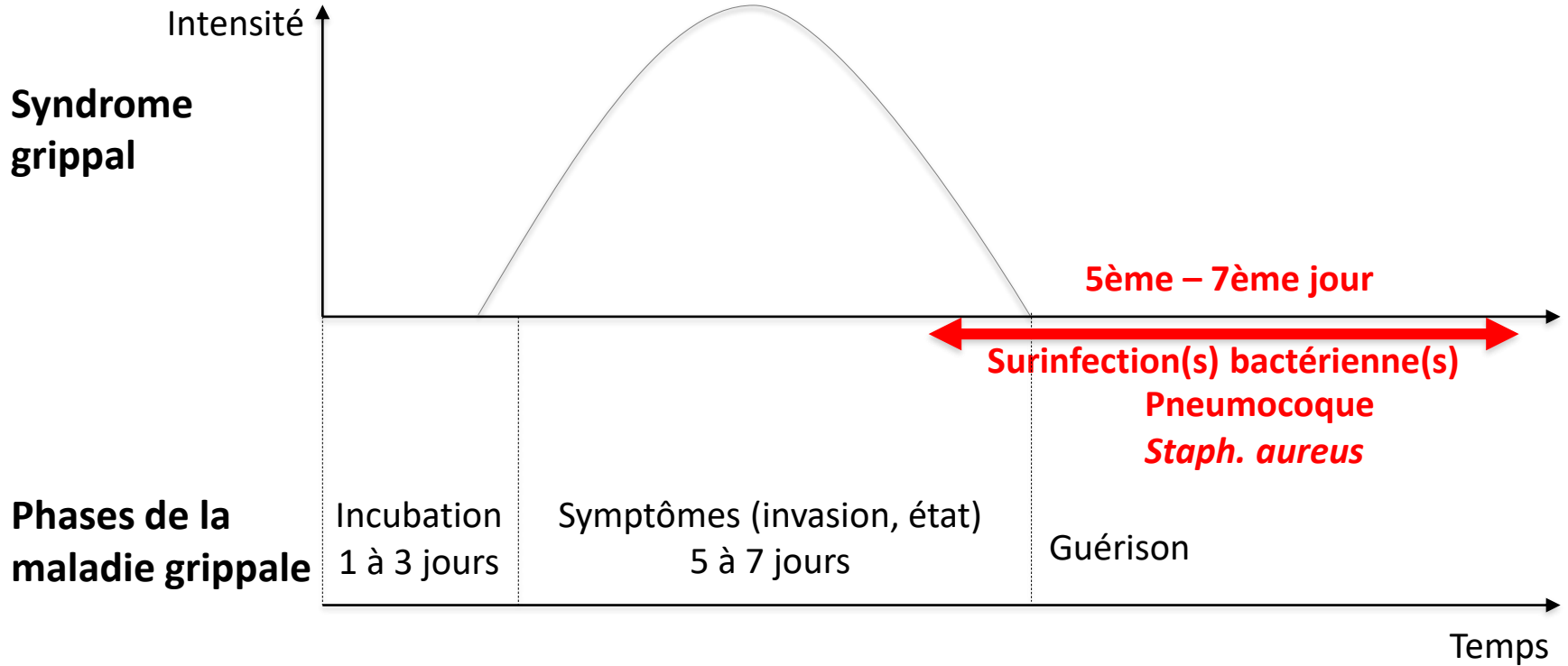
	Haemagglutination-Inhibition Titre															
	(Post-infection ferret sera)															
	A/HK 1/68	A/Eng 42/72	A/Vic 3/75	A/Tex 1/77	A/BK 1/79	A/Phil 2/82	A/Mis 1/85	A/Shan 11/87	A/Beij 352/89	A/Beij 32/92	A/JHB 33/94	A/Wuh 359/95	A/Syd 5/97	A/Pan 2007/99	A/Wy 3/03	A/Cal 7/04
A/Hong Kong/1/68	1280	320	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<
A/England/42/72	40	640	40	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<
A/Victoria/3/75	<	<	640	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<
A/Texas/1/77	40	40	80	1280	320	160	<	40	<	<	<	<	<	<	<	<
A/Bangkok/1/79	<	40	40	320	1280	160	<	80	40	<	<	<	<	<	<	<
A/Philippines/2/82	<	<	40	80	80	640	80	160	80	<	<	<	<	<	<	<
A/Mississippi/1/85	<	<	<	40	80	80	1280	160	80	<	<	<	<	<	<	<
A/Shanghai/11/87	<	40	<	40	80	80	40	640	80	<	<	<	<	<	<	<
A/Beijing/352/89	<	<	<	<	<	<	<	80	2560	<	<	<	<	<	<	<
A/Beijing/32/92	<	<	<	<	<	<	<	<	80	640	80	<	<	<	<	<
A/Johannesburg/33/94	<	<	<	<	<	<	<	40	80	640	80	<	<	<	<	<
A/Wuhan/359/95	<	<	<	<	<	<	<	<	40	40	1280	160	80	<	<	<
A/Sydney/5/97	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	160	2560	2560	40	<	<
A/Panama/2007/99	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	40	1280	5120	320	80
A/Wyoming/3/03	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	40	640	5120	640
A/California/7/04	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	80	160	1280

<= 40

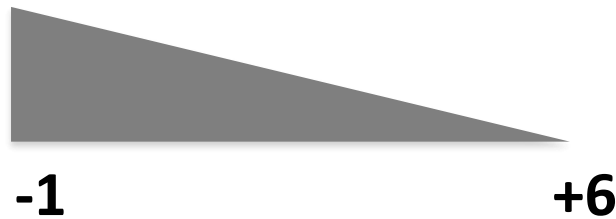
Luis

- Luis a vu le reportage sur les pandémies de 1918 à 2020 il y a une semaine.
- Il a retenu que les personnes mourraient surtout d'infections bactériennes donc il aimerait être sûr que son tableau est dû à un virus et pas une bactérie
- Comment pouvez-vous décrire l'évolution de l'infection grippale et les complications possibles ?

Evolution clinique syndrome grippal



Contagiosité (jours)



Principales complications



- **Complications en lien avec le virus grippal**
 - Pneumonie virale: Pneumopathie alvéolaire interstitielle > SDRA (grippe maligne)
 - Troubles digestifs (diarrhée)
 - Rhabdomyolyse
 - Myocardite/Péricardite
 - Syndrome de Reye: Encéphalite aigue + Hépatite Fulminante suite à une prise d'aspirine au cours d'une grippe
- **Complications bactérienne secondaire:**
 - Pneumopathie bactérienne secondaire
 - Otite moyenne aigue
 - Sinusite aigue

Décompensation de comorbidités

Terrains à risque



- **Immunodéprimés** : (cancer, hémopathies malignes, transplantés cellules hématopoïétiques, transplantés d'organes solides, VIH), drépanocytose)
- **Grossesse** : risque maternel et fœtal
- **Nourrisson** : de moins de 6 mois
- **Sujet âgé**
- **Insuffisances** : cardiaque, respiratoire, rénale
- **Diabète**
- **Obésité**

Luis

- Il n'est pas tout à fait rassuré
- De plus, il travaille en indépendant et voudrait reprendre son travail au plus vite.
- Luis vous demande si vous pouvez lui prescrire un traitement anti-grippe ?

- **Traitement symptomatique suffisant :**
 - Repos
 - Antalgiques, antipyrétiques (paracétamol)
- **Ne pas prescrire de salicylés (aspirine++) patients < 18 ans**
 - Risque de syndrome de Reye : Association entre certaines infections virales (grippe, varicelle, oreillons) et prise de salicylés
 - Hépatomégalie (stéatose, cytolyse), vomissements, encéphalopathie
 - Mortalité importante autour de 20%

Traitement antiviral



- **Indications**

- **Molécules**

TUE6-162-2 : Indications des INA en période de circulation des virus de la grippe saisonnière

Règle : efficacité corrélée à la précocité d'administration = démarrer le plus tôt possible, au mieux sous 48 heures (suivant le début des symptômes, en curatif ; suivant le contact, en préventif)

Traitement curatif de personnes symptomatiques

- Personnes > 1 an à risque de complications, y compris femmes enceintes (= personnes relevant d'une indication vaccinale)
- Grippe grave d'emblée
- Grippe requérant une hospitalisation.

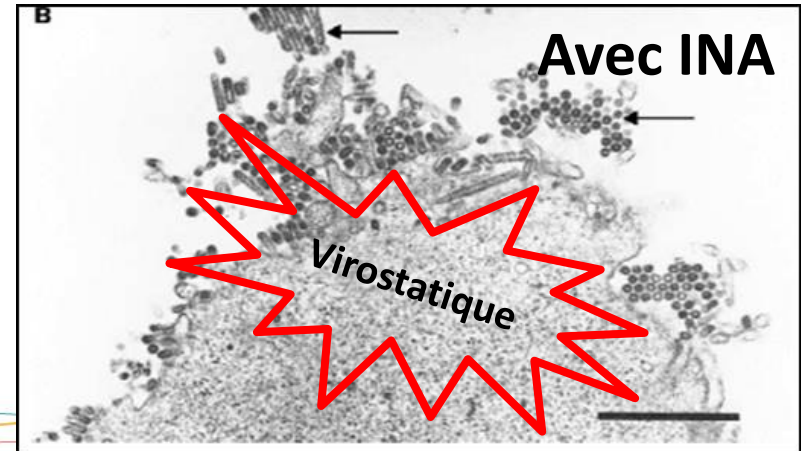
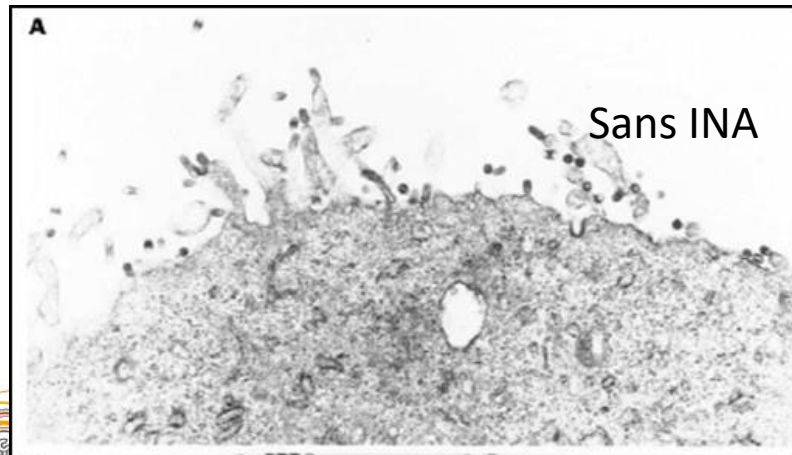
Traitement préemptif curatif = contact étroit avéré + pas de symptômes + haut risque de complications

- Patients avec comorbidité(s)
- Immunodéprimés

Traitement prophylactique post-exposition

- Personnes > 1 an à risque de complications, y compris femmes enceintes
- Collectivités de personnes à risque (personnes âgées institutionnalisées)

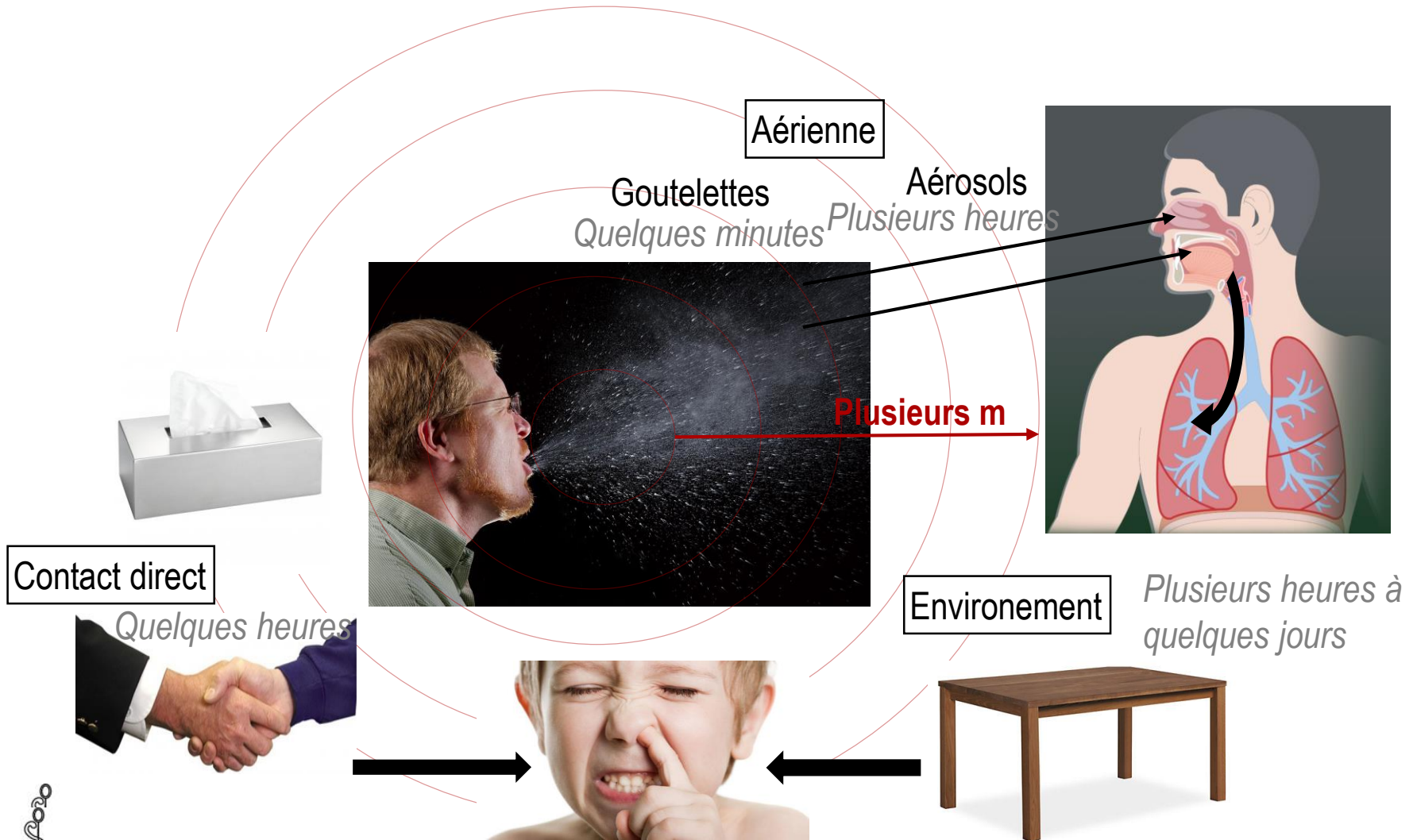
- Inhibiteurs de la neuraminidase (INA) : Oseltamivir Per Os /Zanamivir IV
- A commencer dans les 48h suivant l'apparition des symptômes



Luis

- Luis vous donne des nouvelles de sa femme qui est suivie par un confrère pour une insuffisance cardiaque grave
- Quelle questions posez vous ? Sinon que faut il faire ?

La transmission



Mesure de prévention de la transmission

- **Ambulatoire:** Arrêt de travail / repos à la maison) / hygiène
- **Hospitalisé:** Précautions complémentaires **Gouttelettes** jusqu'à 7 jours après début des signes cliniques



Le protocole complet est disponible sur la GED au lien suivant : <http://ged.chu-lyon.fr/silverpeas/Publication/1579>

Hospitalisation d'un patient suspect ou atteint de grippe : précautions complémentaires de type Gouttelettes pendant 7 jours après le début des signes cliniques :

- > Chambre individuelle
- > Masque chirurgical dès l'entrée dans la chambre pour **les professionnels et les visiteurs**
- > Désinfection des mains avec un produit hydro-alcoolique systématique à la sortie de la chambre après le retrait du masque
- > Lors de ses déplacements en dehors de sa chambre, en consultation, en imagerie ..., le patient devra porter un masque chirurgical.

- **Vaccination annuelle**

- Protection 10-15 jours après injection (protection : 60/70%)
- Bénéfice attendu : diminution du nombre de formes graves et décès
- Limite : immunité médiocre chez la personne âgée



- Vaccin inactivé sans adjuvant tétravalent (A/H1N1, A/H3N2 et 2 B)
- Réactualisé chaque hiver du fait de la modification des virus (glissement antigénique)
- Seule contre-indication : allergie aux protéines d'œuf. Possibilité de vaccin à l'hôpital
- Ciblage principalement vers les personnes fragiles (voir les recommandations vaccinales = patients remboursés)

Vacciner avant l'arrivée de l'épidémie

Vaccins protéiques:

Fluarix Tetra, Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra (à partir de 6 mois) ;

Vaccins vivant atténué

Fluenz Tetra (2-17 ans) recommandé non remboursé

Les patients remboursés en France



- Les personnes de **65 ans et plus.**
- les personnes, y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois, atteintes des pathologies suivante (Liste complète dans le **calendrier vaccinale 2020**) :
 - affections broncho-pulmonaires chroniques (asthme et BPCO)
 - insuffisances respiratoires chroniques obstructives ou restrictives quelle que soit la cause
 - dysplasies broncho-pulmonaires¹⁹
 - mucoviscidose
 - cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une HTAP et/ou une insuffisance cardiaque
 - insuffisances cardiaques graves / valvulopathies graves
 - troubles du rythme graves justifiant un traitement au long cours
 - maladies des coronaires
 - antécédents d'accident vasculaire cérébral
 - formes graves des affections neurologiques et musculaires
 - paraplégies et tétraplégies avec atteinte diaphragmatique
 - néphropathies chroniques graves / syndromes néphrotiques
 - drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso-drépanocytose
 - diabètes de type 1 et de type 2
 - maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose
 - déficits immunitaires primitifs ou acquis
- Les **femmes enceintes**, quelque soit le trimestre de la grossesse
- Les personnes **obèses** présentant un **IMC>40**
- **l'entourage** des nourrissons de moins de 6 mois à risque de grippe grave (dans l'objectif de protection des nourrissons qui ne peuvent pas être vaccinés) et des personnes immuno-déprimées.

Luis

- Suite à la pandémie de COVID-19
- Luis aimerait bien avoir la certitude qu'il s'agisse bien d'un virus Influenza.
- Il vous demande comment faire pour en voir la certitude ?

Diagnostic



- **Prélèvements respiratoires hauts**

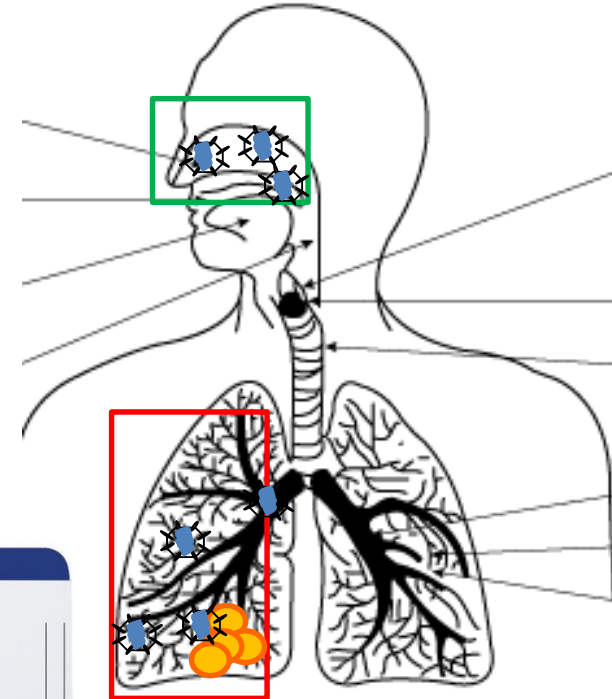
- Grippe : patients hospitalisés ou à risques
- Ecouvillons Naso-pharyngée
- Aspiration Naso-pharyngée

- **Prélèvements respiratoires bas**

- Patients hospitalisés en réanimation
- Aspiration trachéo-bronchique
- Liquide Broncho-Alvéolaire (LBA)

- **Diagnostic direct**

- Détection rapide (15 -30min) d'antigènes viraux : peu sensible mais spécifique
- Détection du génome viral par RT-PCR : sensible et spécifique. **Technique de référence** (1-6h)





A RETENIR

Les 10 points importants

- 1. *Myxovirus influenzae*
- 2. Epidémicité : rythme saisonnier automne-hiver
- 3. Très contagieuse, transmission interhumaine, gouttelettes > manuportage
- 4. Infection virale aiguë des voies respiratoires
- 5. Diagnostic clinique
- 6. Technique d'identification de référence : PCR
- 7. Complications fréquentes sur certains terrains = impact sanitaire
- 8. Traitement essentiellement symptomatique
- 9. Traitement antiviral sur indications
- 10. La prévention primaire individuelle et collective par la vaccination est essentielle

