



Influenza-A

Agent pathogène: *virus Influenza*

Les virus Influenza appartiennent à la famille des Orthomyxviridae qui sont répartis en types A, B et C. Le type A infecte l'homme et l'animal, les types B et C infectent essentiellement l'homme.

L'influenza type A, dont la grippe aviaire fait partie, est la forme la plus dangereuse pour l'homme.

Les virus influenza ont un diamètre d'environ 100 nm et possèdent une enveloppe lipidique dans laquelle sont ancrées les protéines de surface, hémagglutinine (H) et neuraminidase (N). Sous l'enveloppe se trouve l'antigène de matrice (M1), qui forme une capsid et contient huit brins d'ARN négatifs recouverts par des nucléoprotéines (NP). Chez les virus Influenza-A, la protéine M2 forme en outre des canaux à travers l'enveloppe virale. Les brins d'ARN contiennent l'information génétique pour 3 protéines non structurales (enzymes) et 8 protéines structurales entrant dans la constitution du virus. Le virus se lie à la surface de la cellule hôte par l'intermédiaire de l'hémagglutinine, puis s'introduit à l'intérieur de la cellule où les 8 brins d'ARN sont libérés et répliqués par des protéines cellulaires et virales. Les virus répliqués sont expulsés de la cellule par le biais de la neuraminidase virale et peuvent aller infecter de nouvelles cellules.

Alors que les protéines internes sont largement stables, les antigènes de surface hémagglutinine (H) et neuraminidase (N) varient en fonction des sous-types et des souches d'influenza A. Il existe au moins 16 antigènes H (H1-H16) et 9 antigènes N (N1-N9), qui ont tous été identifiés chez des oiseaux. Chez l'homme, on n'a généralement trouvé que 3 antigènes H (H1, H2 et H3) et 2 antigènes N (N1 et N2). Les virus actuellement en circulation dans la population humaine sont les sous-types A/H1N1 et H3N2. Au cours de ces dernières années, on a également observé de petites flambées d'infections dues aux virus aviaires H5N1 et H7N7 dans la population humaine, bien que ces virus ne se multiplient d'ordinaire que très difficilement dans les cellules épithéliales de mammifères.

Les antigènes de surface H et N étant très instables, il se produit souvent un échange d'acides aminés par mutations ponctuelles (**dérive antigénique**). Ceci donne lieu à l'apparition chaque année de virus influenza légèrement modifiés que notre système immunitaire n'est pas capable de neutraliser efficacement et qui peuvent donc causer de nouvelles infections. La création de nouveaux sous-types viraux est le résultat de l'échange de gènes entiers (**effet fondateur**) entre deux virus différents d'influenza A. Par recombinaison des segments génétiques est produit un virus totalement inconnu contre lequel il n'existe aucune immunité et qui peut donc se propager dans le monde entier (**virus pandémique**). Cela peut par exemple se produire lorsqu'un virus d'influenza aviaire et un virus d'influenza humaine infectent la même cellule donnant lieu à la formation d'un virus combiné qui acquiert d'une part les antigènes de surface du virus de l'influenza aviaire et, d'autre part, les composants internes du virus de l'influenza humaine, de même que sa faculté de se propager rapidement d'homme à homme. La recombinaison génétique peut avoir lieu chez le porc qui possède des récepteurs aussi bien pour les virus de l'influenza humaine que pour ceux de l'influenza aviaire. Selon de récentes découvertes, ce processus peut également se produire chez l'homme, bien qu'avec moins d'efficacité. Les virus pandémiques peuvent aussi résulter de la transmission directe d'un virus de l'influenza aviaire à

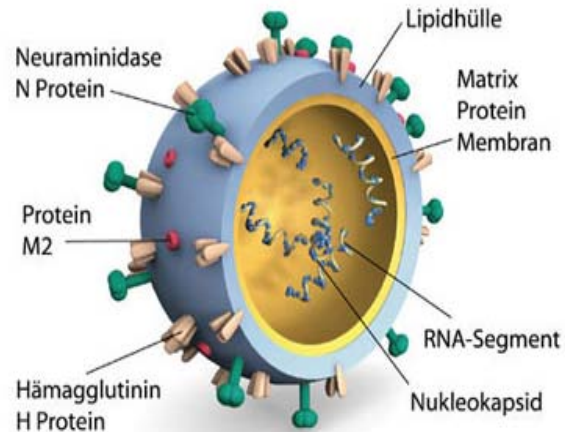


Fig.: Représentation schématique d'un virus influenza
Source: www.medixtra-de

l'homme, les virus acquérant la capacité de se transmettre d'homme à homme au bout de diverses mutations adaptatives.

Le troisième mécanisme envisageable de propagation d'un virus pandémique est la résurgence à partir du réservoir aviaire d'un sous-type qui avait disparu de la population humaine.

Occurrence

Les virus de l'influenza A sont présents chez l'homme, le porc et le cheval et rarement chez d'autres mammifères (p. ex. les chats et les chiens). Le principal réservoir des virus de l'influenza A sont néanmoins les oiseaux, en particulier les oiseaux aquatiques, chez lesquels ont été découverts tous les sous-types H et N connus à ce jour.

Le virus de l'influenza est répandu dans le monde entier. Des vagues de grippe surviennent régulièrement en hiver, tant dans l'hémisphère nord que dans l'hémisphère sud, mais peuvent aussi se produire en dehors de la saison froide. Dans les pays tropicaux, l'influenza peut se manifester durant toute l'année avec un taux élevé d'infection et de mortalité. On estime que 5 à 20% de la population est infectée pendant les flambées de grippe annuelles. On parle d'épidémie lorsque le nombre de malades est supérieur à la moyenne des autres années. Les pandémies se caractérisent par une extension mondiale ainsi que par une morbidité (nombre de malades) et une mortalité (nombre de morts) extrêmement élevées. Alors qu'une vague normale de grippe cause le décès de 200'000 à 500'000 personnes dans le monde, une pandémie cause des millions de morts. La plus grave pandémie de l'ère moderne fut la grippe espagnole (1918/19) qui fit 40 à 50 millions de morts. Les autres pandémies ont fait de 1 à 4 millions de victimes.

Les virus de l'influenza humain et aviaire se lient à des récepteurs cellulaires différents, si bien que les virus de l'influenza aviaire peuvent difficilement se multiplier dans les voies respiratoires de l'homme. Le porc possède par contre des récepteurs aussi bien pour le virus humain que pour le virus aviaire de l'influenza.

Transmission

Le virus est assez facilement transmis d'homme à homme par les gouttelettes ou les fines particules qui sont expulsées lorsqu'on parle, tousse ou éternue. Le virus de l'Influenza A pénètre dans l'organisme humain à travers les muqueuses nasales et pharyngées. Les premiers symptômes apparaissent au bout de 1 à 4 jours. Cela dit, la personne infectée peut être déjà infectieuse un jour avant l'apparition des premiers symptômes. La transmission peut être également causée par des personnes, qui après avoir touché des surfaces contaminées (par des sécrétions infectées), serrent la main à d'autres qui portent ensuite la main à la bouche ou au nez.

L'Influenza A étant un virus enveloppé, il est peu sensible aux effets environnementaux nocifs. Il est capable de survivre assez longtemps en dehors de l'organisme même lorsqu'il fait froid. Cela explique pourquoi, dans les régions tempérées, les flambées de grippe se produisent surtout en hiver.

Pathogénèse (symptomatologie)

La période d'incubation, de l'infection à l'apparition des premiers symptômes, est de 1 à 4 jours. Elle est suivie par une symptomatologie grippale typique, caractérisée par une brusque élévation de la fièvre ($\geq 38,5$ °C), une toux irritative et des douleurs musculaires et/ou des céphalées. D'autres symptômes, tels qu'affaiblissement général, sueurs profuses, maux de gorge et, dans de rares cas, douleurs gastriques et intestinales, peuvent également se manifester. La maladie dure d'ordinaire environ une semaine. Lors de formes évolutives graves, il peut se produire une pneumonie et dans de rares cas, une encéphalite ou une myocardite. Des complications surviennent surtout chez les personnes d'un certain âge atteintes d'une maladie primaire (cardiopathie ou pneumopathie chronique, maladies du métabolisme tel le diabète, déficits immunitaires, etc.) ou chez de jeunes enfants. En cas de surinfection bactérienne (infections à pneumocoques, *Haemophilus influenzae*, ou infections à staphylocoques dans les poumons déjà endommagés par les virus Influenza), ces patients peuvent développer des pneumonies. Les enfants font assez souvent une otite moyenne.

Diagnostic

Il est difficile de distinguer une infection influenza d'autres infections respiratoires sur les seuls symptômes. Durant une vague de grippe, on part du principe que la majorité des patients qui consultent en raison d'infections des voies respiratoires supérieures ont contracté l'influenza A. Il est indiqué d'effectuer un test de confirmation en laboratoire si le patient tombe malade entre deux vagues de grippe ou s'il faut s'attendre à des complications graves. Pour que l'on puisse prendre une décision thérapeutique, le diagnostic doit être effectué rapidement. La détection directe d'antigènes viraux par le test rapide (Lateral Flow Assay = immunochromatographie sur membrane), l'immunofluorescence ou le test ELISA, à partir de prélèvements provenant des voies respiratoires supérieures (nez, gorge) ou inférieures, constitue donc une méthode appropriée. L'essentiel est que le prélèvement soit effectué dans les deux premiers jours suivant le début de la maladie. La mise en évidence par RT-PCR (méthode de biologie moléculaire pour l'identification de l'ARN viral) et l'isolement de virus dans des cultures sont en principe réservés aux laboratoires spécialisés. Le sous-typage des virus de l'influenza A et l'identification des variantes en circulation sont, tout particulièrement, des opérations délicates.

La détection d'anticorps au moyen du test ELISA ou du test d'immunofluorescence n'est pas d'une importance primordiale pour le diagnostic primaire. La détermination des anticorps peut cependant être utilisée dans le cadre d'études épidémiologiques afin de calculer le pourcentage de personnes qui ont été infectées, mais ne sont pas tombées malades.

Traitement

Le traitement des personnes infectées qui n'appartiennent pas aux groupes à risque de complications est avant tout symptomatique, c'est-à-dire qu'il vise uniquement à atténuer ou à éliminer les symptômes. Les antibiotiques sont indiqués en cas de surinfection bactérienne. L'administration de salicylates (p. ex. acide salicylique) aux enfants est contre-indiquée en raison du risque d'apparition d'un syndrome de Reye (encéphalopathie aiguë associée à une dégénérescence graisseuse du foie). Les inhibiteurs de la neuramidase, le Relenza (zanamivir) et le Tamiflu (oseltamivir) empêchent la libération des virus de l'influenza A hors des cellules infectées et peuvent enrayer la propagation du virus, à condition d'être administrés dans les premières 48 heures après le début de la maladie). Les inhibiteurs M2, comme l'amantadine et la rimantidine, qui sont normalement utilisés contre l'influenza A et empêchent la libération du matériel génétique viral à l'intérieur des cellules sont notoirement inefficaces contre la variante H5N1. Le développement de résistances est plus fréquent dans le cas des inhibiteurs M2 que dans celui des inhibiteurs de la neuraminidase.

Prophylaxie

La vaccination est l'une des mesures préventives les plus efficaces contre l'influenza. La formule du vaccin est modifiée chaque année en fonction des souches virales en circulation. Il faut compter près de deux semaines pour le développement d'une protection vaccinale. Chez les personnes saines, la vaccination confère une protection de jusqu'à 90%, alors que chez les personnes âgées, la protection est nettement moins efficace. La vaccination est néanmoins particulièrement recommandée aux personnes âgées, souvent sujettes à des complications dues à l'influenza. Les inhibiteurs de la neuraminidase virale et les inhibiteurs M2 sont également utilisables pour le traitement prophylactique des personnes en contact avec des patients infectés. Pendant une épidémie d'influenza, il convient d'observer strictement les règles d'hygiène élémentaires, comme se laver régulièrement les mains et éviter de tousser ou d'éternuer en direction d'autres personnes (projection de gouttelettes). Lors d'épidémies de grande ampleur, il faut envisager des mesures ciblées visant à limiter le risque de contagion (p. ex. fermeture d'écoles et de jardins d'enfants ou annulation de grandes manifestations). Pour assurer le monitoring virologique et épidémiologique et évaluer l'ampleur des vagues de grippe saisonnières, il est indispensable de disposer d'un système de surveillance efficace. En Suisse, la surveillance de la grippe repose sur les annonces hebdomadaires de cas d'influenza par les médecins et sur l'analyse de prélèvements pharyngés d'une partie des patients au Centre National Influenza (CNI), à Genève. Au plan européen il existe le *Réseau européen de surveillance de la grippe* (EISS) et le *Centre européen de contrôle des maladies* (ECDC), qui

assurent la surveillance internationale de la grippe conjointement à d'autres organisations internationales spécialisées, principalement l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Les virus influenza en tant qu'armes biologiques

Les virus influenza représentent un risque considérable pour la santé, en particulier les sous-types contre lesquels il n'existe pas de protection immunitaire dans la population humaine et qui sont très pathogènes pour l'homme, comme le virus H5N1. Lorsque le virus de l'influenza A s'est adapté à l'homme, il se transmet facilement par voie aérogène et se dissémine ensuite rapidement. Chez les oiseaux ont été identifiés de nombreux sous-types d'influenza A encore inconnus dans la population humaine. Les techniques modernes de biologie moléculaire permettent de construire des virus influenza A humains à antigènes de surface modifiés. Ceux-ci peuvent être ensuite répliqués dans des cultures cellulaires, dans des embryons de poulets ou dans l'organisme d'autres animaux. Le virus est facile à propager et survit assez longtemps à basse température: 35 jours à 4°C et jusqu'à 6 jours à 37°C dans les excréments aviaires.

On dispose certes d'un moyen de traitement avec l'oseltamivir, mais il produit des effets secondaires relativement sévères. De plus, des virus résistants au médicament ont déjà fait leur apparition. Par ailleurs, la fabrication d'un vaccin nécessite près de six mois. Le virus aurait le temps de contaminer une grande partie de la population dans l'intervalle. Le virus de l'influenza pourrait par conséquent être utilisé comme arme biologique dans un conflit ou dans un attentat terroriste, surtout si l'agresseur a la possibilité de se protéger par un vaccin.

Littérature

RKI-Ratgeber: Infektionskrankheiten-Merkblätter für Ärzte (online publication)

WHO: Influenza, Fact sheet (online publication)

CDC: Pandemic Flu: key Facts (online publication)