

Orthomyxoviridae : Les Virus de la Grippe

1. Introduction- Historique :

La grippe : Maladie infectieuse virale à tropisme respiratoire, très contagieuse

- « grippe » ←← « greifen » = saisir
- «Influenza di freddo»: maladie sous l'influence du froid

03 pandémies mondiales :

- Grippe espagnole A (H1N1) de 1918
- Grippe asiatique A(H2N2) de 1957
- Grippe de Hong Kong A(H3N2) de 1968
- Grippe A(H1N1) v de 2009 : pandémie ou épidémie ??

2. Classification :

Famille : **Orthomyxoviridae**

Genres : **Influenzavirus A, Influenzavirus B, Influenzavirus C**

Trois types de virus grippaux : A, B et C selon la **nucléoprotéine**

Un grand nombre de **sous-types viraux (et de variants)** du virus de type A

- **Type A :**
 - chez l'homme et d'autres espèces animales
 - oiseaux: réservoir naturel du virus
 - épidémies et pandémies
 - atteint tous les groupes d'âges
- **Type B :**
 - uniquement chez l'homme
 - épidémique
 - affecte essentiellement les enfants
- **Type C :**
 - Rarement observé
 - non épidémique

3. Structure du virus :

Virus enveloppés de forme sphérique de 80-120 nm de diamètre portant deux types de spicules formés par des glycoprotéines virales membranaires : **l'hémagglutinine et la neuraminidase** qui sont présentes à la surface des virus de type A ou B alors que les virus grippaux de type C n'en comportent que l'hémagglutinine estérase.

Les antigènes de surface hémagglutinine et neuraminidase déterminent le sous type viral.

Hémagglutinine HA : 16 types antigéniques décrits (H1 à H16) : rôle dans :

- Attachement au récepteur cellulaire (acide sialique)
- Activité fusogène
- Potentiel d'héماغglutination (diagnostic)
- Liaison à la mucine (tractus respiratoire)
- Induction d'anticorps neutralisants et protecteurs

Neuraminidase NA : 09 types antigéniques décrits : N1 à N9 : rôle dans :

- Destruction du récepteur cellulaire
- Hydrolyse de l'acide sialique et de la mucine
- Aide à la libération des virions nouvellement formés
- Induction d'une immunité partielle

L'enveloppe virale comporte également **une protéine** intégrée dans la membrane **M2** pour le type A ou NB ou CM2 pour les types B et C respectivement.

La capside est tubulaire à **symétrie hélicoïdale**.

Le génome est une **ARN simple brin de polarité négative segmenté**. On dénombre 08 segments pour les virus de type A et B et 07 segments pour les virus de type C. Les segments d'ARN sont associés aux nucléoprotéines (NP) et au complexe de transcription réplication du virus formé des protéines PB1, PB2 et PA (ou P3 pour les virus de type C).

4. Nomenclature des virus grippaux :

Type / (Origine) / Localisation / N°isolat / Année d'isolement / Sous-type HA et NA

Exemple: **A/California/7/2009/ (H1N1)**

5. Multiplication du virus :

Les virus grippaux infectent de **nombreuses espèces animales** : les oiseaux +++, les mammifères terrestres (porc, cheval) et marins (baleine, phoque). Mais aussi l'homme.

Culture cellulaire :

Principalement deux systèmes d'isolement de virus grippaux :

- **La lignée continue MDCK** : cellules épithéliales de rein de chien
- **Œufs de poule embryonné** (11 jours) par voie amniotique ou allantoïque : c'est le système de choix pour l'isolement **des virus grippaux aviaires**. Les vaccins antigrippaux humains actuels sont produits sur œufs de poule embryonnés.

6. Épidémiologie :

Les virus grippaux se transmettent efficacement par voie respiratoire.

La transmission est **aérienne directe** lors de toux ou d'éternuement.

Mais une **transmission indirecte** par voie manuportée ou par le biais d'objets contaminés est également possible.

Dans les pays tempérés, la grippe survient sous forme d'épidémies annuelles entre la mi-automne et la mi-printemps alors que dans certains pays tropicaux la grippe peut sévir toute l'année.

La grippe évolue sous forme d'**épidémies annuelles** ou sous forme de **pandémies**.

Les épidémies annuelles peuvent être le fait de la circulation exclusive ou prédominante d'un seul type ou sous type viral ou à la circulation concomitante de virus A (H1N1) et A (H3N2) voire de virus A et B.

Les pandémies sont le fait exclusif de virus de type A et il est impossible à l'heure actuelle de prédire la fréquence de leur survenue.

Variabilité génétique des virus grippaux :

L'enchaînement des cycles épidémiques et la survenue des pandémies grippales sont liées à la **variabilité génétique des virus grippaux**.

Cette variabilité génétique leur permet d'échapper à la réponse immunitaire de l'hôte suite à des variations antigéniques des glycoprotéines de surface.

Deux types de variations antigéniques ont été décrits :

❖ Le glissement antigénique ou dérive antigénique ou drift :

C'est un phénomène constant qui résulte de l'accumulation de mutations ponctuelles du génome viral et qui affecte les virus de type A et B. Le glissement antigénique est à l'origine de l'apparition de nouveaux variants (sans changements de sous types viraux déjà existants) et **est à la base de la reformulation annuelle du vaccin antigrippal**.

❖ La cassure antigénique ou shift :

Ne s'observe que pour les virus de type A. C'est le résultat de l'échange de segments de gènes entre sous types de virus de type A. Elle conduit à **l'émergence d'un nouveau sous type viral** vis-à-vis duquel la population humaine n'est pas immunisée (absence de vaccin disponible du moment que la souche n'a pas encore été caractérisée). Les cassures antigéniques ont été à l'origine des **pandémies grippales** (grippe espagnole en 1918-1919, grippe asiatique en 1957, grippe de Hong Kong en 1968 avec l'émergence des sous types A(H1N1), A(H2N2) et A(H3N2) respectivement).

Les réassortiments génétiques des virus grippaux :

Echanges génétiques de segments entre virus affectant des espèces différentes avec **recombinaison génétique** et émergence de nouveaux virus portant les gènes des espèces d'origine.

Réassortiment virus porcins-humains

Réassortiment virus aviaires-humains

Réassortiment virus aviaires-porcins-humains

Le virus de la grippe A(H1N1) v de 2009 : épidémie ou pandémie :

- Nouveau virus A/California/7/2009 (H1N1)
- 1^{re} apparition: 18 Avril 2009 au Mexique
- Extension : USA, reste du monde
- 11 juin 2009 : la pandémie est reconnue par l'OMS
- résultat d'une triple combinaison: aviaire, humaine et porcine

7. Virus de la grippe aviaire chez l'homme :

Virus H5N1, H7N7, H9N2 : virus aviaires ayant réussi à franchir la barrière d'espèce et infecté l'homme (risque d'épizooties mortelles)

8. Diagnostic au laboratoire :

Indications:

- Surveillance épidémiologique
- Atteintes respiratoires sévères ou compliquées en milieu hospitalier

8.1. Diagnostic virologique direct :

Prélèvement :

Doit être précoce (phase aigüe, riche en virus). Les prélèvements à effectuer sont :

- **Aspiration nasopharyngée +++**
- Ecouvillonnage nasal ou nasopharyngé
- Aspirations trachéale ou bronchique.
- Lavage broncho-alvéolaire LBA

Qui prélever?

Le prélèvement nasopharyngé en vue de la réalisation d'un diagnostic virologique de confirmation doit être restreint :

- ✓ aux patients présentant des signes de gravité
- ✓ aux patients traités et présentant une aggravation clinique
- ✓ à trois patients au moins au sein d'un foyer de cas groupés
- ✓ **aux nourrissons et aux femmes enceintes aux soignants en contact avec des sujets à risque**

Techniques :

❖ Détection des antigènes viraux:

Typage des virus grippaux par détection des antigènes conservés tels que la NP ou la M1 à l'aide d'anticorps monoclonaux :

- ✓ Immunofluorescence (IF): 2-3H

- ✓ Immunoenzymatique (EIA): 1-4H.
- ✓ **Immunochromatographie (TDR)** : résultat en 20-30 minutes, détection d'influenza A et B virus

✓

❖ Détection du génome viral par RT-PCR:

Intérêt : typage, sous typage, identification des variants.

❖ **Isolement du virus sur culture cellulaire: méthode de référence:**

Systèmes d'isolement :

- Lignée cellulaire MDCK
- Œufs de poule embryonnés

Intérêt :

Typage et sous typage (IHA)

Obtention de la souche : caractérisation moléculaire, production de vaccin

Inconvénient majeur : délai de rendu du résultat trop long : 2 à 10 jours

La multiplication virale est détectée par un test **d'hémagglutination** avec des globules rouges de différentes espèces (coq, dinde, cobaye, homme).

L'identification est faite par inhibition de l'hémagglutination (IHA) à l'aide d'une batterie de sérums de référence spécifiques des différents types, sous types et variants.

8.2. Diagnostic virologique indirect : la sérologie :

Les examens sérologiques n'ont qu'un intérêt rétrospectif et n'ont aucun intérêt dans le diagnostic de l'infection aigue.