



Grippe aviaire

Agent pathogène: *Virus Influenza*

Les virus Influenza appartiennent à la famille des Orthomyxviridae qui sont subdivisés en types A, B et C. Le type A infecte l'homme et les animaux, les types B et C infectent surtout 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 les huit brins d'ARN négatif 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 l'hémagglutinine à la surface de la cellule hôte et pénètre 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 au moyen 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 16H (H1-H16) et 9N (N1-N9), qui ont toutes été identifiées 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 chez l'homme de petites flambées d'infections dues aux virus aviaires H5N1 et H7N7, bien que les virus d'influenza aviaire 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 une nouvelle infection. 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 ainsi 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 et créent ainsi un virus combiné qui acquiert d'une part les antigènes de surface de l'ancien virus d'influenza aviaire et, d'autre part, les composants internes du virus d'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 d'influenza humaine que pour ceux de l'influenza aviaire. Selon de récentes découvertes, ce processus peut se produire également chez l'homme, bien qu'avec moins d'efficacité. Les virus pandémiques peuvent aussi résulter de la transmission directe d'un virus d'influenza aviaire à l'homme, les virus acquérant la capacité de se transmettre d'homme à homme au bout de diverses mutations adaptatives.

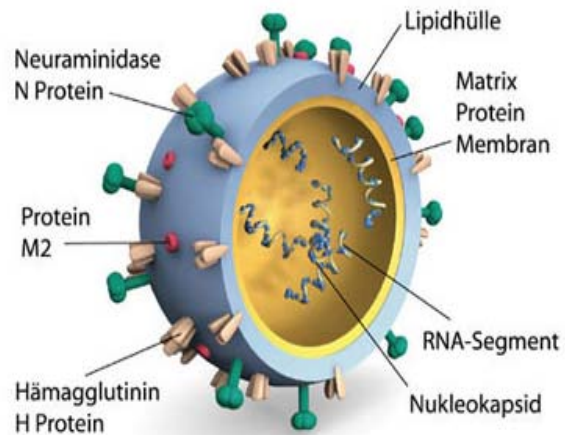


Fig.: Représentation schématique d'un virus Influenza
Source: www.medixtra.de

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 infectent l'homme, le porc et le cheval et sporadiquement 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 identifiés tous les sous-types H et N connus à ce jour. On ne connaît que peu de sous-types concernant l'homme (H1N1, H2N2 et H3N2). Ceux-ci sont probablement passés un jour des oiseaux à l'homme (saut d'espèce).

Les virus de l'influenza A sont répandus **dans le monde entier** et sont en mesure de déclencher une pandémie. Le risque est particulièrement élevé lorsqu'un nouveau sous-type viral se différencie suffisamment des autres virus connus chez l'homme, présente une forte pathogénicité et possède la capacité de se propager rapidement d'homme à homme. 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. Les trois sous-types transmissibles à l'homme ont déjà provoqué des pandémies par le passé: la grippe espagnole (H1N1) en 1918/19, la grippe asiatique (H2N2) en 1957/58 et la grippe de Hong Kong (H3N2) en 1968/69. La plus grave pandémie de l'ère moderne a été la grippe espagnole qui a fait 40 à 50 millions de morts. En ce qui concerne les autres pandémies, le nombre de décès est de l'ordre de 1 à 4 millions. Durant les périodes interpandémiques, des variantes de ces virus (formes modifiées par dérive antigénique) ont déclenché de nombreuses vagues de grippe et épidémies de gravité variable.

Chez les oiseaux, les sous-types de l'influenza A ne provoquent pas tous des infections. Le sous-type H7N7 qui cause la peste aviaire classique est connu depuis longtemps comme agent pathogène responsable de graves flambées épidémiques. Les sous-types H9N2, H5N1 et H5N2 sont connus depuis peu comme agents pathogènes pouvant aussi déclencher des épizooties chez les oiseaux. En 1997, Hongkong connut des flambées d'influenza A/H5N1, mais elles purent être endiguées par l'abattage de tous les volatiles. En 2003, des cas de transmission de l'influenza A/H7N7 à l'homme furent observés aux Pays-Bas. L'influenza A/H5N1 connaît une nouvelle expansion depuis 2003 et a été propagé en 2005/06 dans de vastes territoires de l'Asie, de l'Europe et de l'Afrique par des oiseaux migrateurs. Le virus a développé une pathogénicité accrue pour la volaille au cours du temps. Il a parallèlement amélioré sa capacité à se lier aux récepteurs de cellules de mammifères et peut donc également infecter l'homme. A ce jour (état en mai 2006), 186 personnes ont contracté de façon prouvée une grippe aviaire due au virus H5N1-Virus et 105 en sont mortes. Hormis les cas humains, il y a eu aussi des cas isolés d'infection par le virus H5N1 chez d'autres mammifères tels les chats sauvages et domestiques et les porcs.

Transmission

Il existe deux formes d'influenza aviaire H5N1, l'une causée par un virus peu virulent et l'autre, par un virus extrêmement virulent. La forme faiblement pathogène provoque seulement de légers symptômes chez les oiseaux infectés, tandis que la forme fortement pathogène se propage rapidement, atteint divers organes et présente un taux de mortalité de 90 à 100%. Chez les oiseaux, l'influenza a un caractère systémique et les virus se multiplient dans tous les tissus organiques et spécialement dans l'appareil respiratoire et dans le tube digestif. Les sécrétions des voies respiratoires et les excréments sont donc infectieux. Le sang, la chair et les œufs des oiseaux peuvent être aussi des sources d'infection. Certaines espèces d'oiseaux contractent le virus sans tomber malades et l'excrètent pendant une durée de jusqu'à 17 jours.

Pour qu'il puisse y avoir infection humaine, il faut actuellement encore un contact direct avec des oiseaux ou leurs produits. Les personnes qui vivent en contact étroit avec des volatiles, s'occupent de l'abattage et de la préparation de volailles ou consomment des produits tirés d'animaux infectés, sont plus exposées au risque d'infection. La transmission interhumaine du virus H5N1 se limite pour l'instant à quelques rares cas.

S'il acquerrait la capacité de se reproduire dans les voies respiratoires supérieures de l'homme, comme d'autres virus de l'influenza, le H5N1 pourrait aussi être transmis par les gouttelettes (<5 µm) de mucosité expulsées lorsque le patient tousse et inhalées par d'autres personnes ou par des animaux.

Pathogénèse (symptomatologie)

Après une période d'incubation de 2 à 8 jours, et dans certains cas de jusqu'à 17 jours, l'infection par le H5N1 se manifeste de façon typique par une élévation brutale de la température (38,5 à 40,0°C), accompagnée de maux de gorge, de toux et parfois de troubles respiratoires. Dans quelques cas, apparaissent également des symptômes intestinaux, tels que vomissements et diarrhées, ou encore une encéphalite. L'absence totale de symptômes respiratoires n'a été observée que dans de rares cas. La plupart du temps, les manifestations pulmonaires sont caractérisées par des troubles respiratoires, de l'enrouement et parfois, des crachats sanglants. Presque tous les patients développent une pneumonie virale primaire, généralement sans infection secondaire bactérienne. Des hémorragies massives se produisent dans les voies respiratoires. Outre des pneumonies sévères, l'infection peut également causer des myocardiopathies, de même que des inflammations du foie et du cerveau. Le décès intervient généralement suite à une défaillance organique multiple. On observe une production extrêmement élevée de cytokines inflammatoires. L'infection H5N1 est inquiétante parce qu'elle cause de très nombreuses victimes humaines: le taux de mortalité est d'environ 50%, alors qu'il n'est que de 1% dans le cadre d'une épidémie de grippe normale.

Diagnostic

En cas de suspicion de grippe aviaire humaine, il est important de procéder rapidement à des prélèvements en vue de la culture du virus et de la PCR. Le personnel médical doit se protéger d'une éventuelle infection en prenant des mesures adéquates. Les prélèvements nasaux et pharyngés doivent être analysés au moyen d'un test de détection rapide de l'influenza A. La plupart des tests rapides sont spécifiques, si bien que l'on peut considérer qu'un résultat négatif constitue un indice fiable d'absence du virus de l'influenza A. Les patients négatifs au test rapide devraient être traités conformément au diagnostic clinique et être soumis une nouvelle fois au test au bout de 1 à 2 jours. Si la suspicion d'influenza A subsiste, il convient d'effectuer une RT-PCR (méthode biomoléculaire de détection de l'ARN viral). Les échantillons positifs au test rapide devraient être adressés à un laboratoire spécialisé pour une RT-PCR et le sous-typage des antigènes H et N. L'isolement du virus en culture cellulaire est réservé à des laboratoires hautement spécialisés qui disposent de l'infrastructure et des techniques nécessaires.

La détection des anticorps pour le diagnostic primaire n'a qu'une importance secondaire, vu que les patients décèdent fréquemment avant d'avoir pu développer les anticorps. Elle peut cependant être utilisée dans le cadre d'études épidémiologiques afin d'évaluer le pourcentage de personnes qui ont été infectées par le virus, mais ne sont pas tombées malades.

Traitement

Les patients infectés par le virus de l'influenza aviaire H5N1 doivent être mis en quarantaine et traités en appliquant rigoureusement les techniques de soins en isolement ("barrier nursing"). Ceci comporte l'usage de masques chirurgicaux, de gants et de lunettes de protection, etc. Du Tamiflu (oseltamivir) devrait être administré aussitôt que possible aux patients. Il convient de surveiller l'apport en oxygène et d'administrer de l'oxygène supplémentaire si besoin est. Les patients devraient en outre subir régulièrement des tests de détection d'éventuelles infections bactériennes et être traités aux antibiotiques en cas de résultat positif. Les inhibiteurs de la neuraminidase, tels le Relenza (zanamivir) et le Tamiflu (oseltamivir), empêchent la libération des virus de l'influenza A hors des cellules et peuvent endiguer leur propagation dans l'organisme à condition d'être administrés dans les premières heures suivant le début de l'infection. Les inhibiteurs M2 (amantidine et rimantadine) qui sont habituellement 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.

Prophylaxie

La principale mesure préventive contre l'influenza A est normalement la vaccination. Il n'y aurait toutefois probablement pas de vaccin disponible contre l'influenza aviaire H5N1 pendant la première vague épidémique, étant donné que la souche virale responsable doit d'abord être isolée et cultivée pour la production du vaccin. Les capacités de production des fabricants sont actuellement trop réduites pour couvrir les besoins de la totalité de la population. Étant donné la forte variabilité des plus récents virus H5N1, la fabrication de vaccins à partir des souches déjà connues n'est justifiée que pour la prophylaxie des personnes directement exposées au virus de l'influenza aviaire A H5N1. On peut toutefois craindre qu'un virus, qui a le potentiel de déclencher une pandémie, s'est déjà tellement éloigné, par dérive antigénique, des souches jusqu'ici connues, que le vaccin n'offrirait aucune protection. Afin de détecter le plus précocement possible le début d'une pandémie et d'isoler rapidement le virus responsable, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a créé un réseau de 112 centres nationaux et internationaux qui surveillent l'activité des virus de l'influenza et effectuent des analyses de virus sur tous les continents.

Pour ne pas contracter l'influenza aviaire, il faut éviter le contact avec les oiseaux, les animaux domestiques et les personnes, infectés, malades ou morts de la grippe aviaire. Il convient de consommer uniquement des mets cuits à point lorsqu'ils sont confectionnés à base de produits de volaille (viande et œufs). Durant une pandémie, il faut éviter tout séjour inutile dans des lieux de concentration humaine. De surcroît, les animaux domestiques, tels les chats et les chiens, devraient être gardés autant que possible à l'intérieur.

Les virus influenza en tant qu'armes biologiques

Les virus de l'influenza représentent un risque considérable pour la santé, en particulier les sous-types très pathogènes pour l'homme et contre lesquels il n'existe pas de protection immunitaire dans la population humaine, tel le virus H5N1. Lorsque le virus de l'influenza A s'est adapté à l'homme, il peut être assez facilement transmis par voie aérogène et il se dissémine ensuite rapidement. De nombreux sous-types d'influenza A encore inconnus dans la population humaine ont été identifiés chez les oiseaux. 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 des animaux. Le virus est facile à propager et survit assez longtemps à basse température: pendant 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 nécessitant près de six mois, une grande partie de la population serait déjà tombée malade dans l'intervalle. Le virus de l'influenza pourrait donc être utilisé comme arme biologique dans le cadre d'un conflit ou d'un attentat terroriste, surtout si l'agresseur a la possibilité de se protéger par un vaccin.

Littérature

LANGHE W.: Humanmedizinische Bedeutung der Aviären Influenza; Grosstierpraxis 7:02 (2006), 11-25

WHO: Avian Influenza ("bird flu"), Fact sheet (online publication)