

VIRUS INFLUENZA

Items de l'ECN concernés

- **N° 151.** Infections broncho pulmonaires communautaires de l'adulte et de l'enfant
- **N° 162.** Grippe
- **N° 143.** Vaccinations

1. Classification

Les virus influenza appartiennent à la famille des *Orthomyxoviridae*, représentés par trois genres, les virus A, B et C. Seuls les virus influenza A et B sont responsables de la grippe. Ce sont des virus **enveloppés** dont le génome est constitué d'un **ARN simple brin négatif segmenté** (8 segments). Les virus influenza A sont également classés en sous-types, selon la nature des glycoprotéines de surface hémagglutinine (HA ou H) et neuraminidase (NA ou N) (Figure 1).

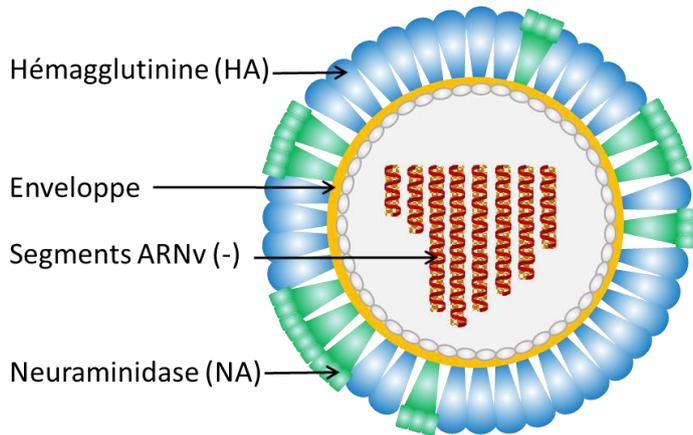


Figure 1 : Schéma d'un virion Influenza A ou B

2. Modes de transmission et épidémiologie

Les virus Influenza induisent une réaction humorale spécifique principalement dirigée contre l'hémagglutinine. Cette réaction protège sur le long terme. Ce sont les variations de la HA et de la NA (modification des sites antigéniques) qui sont à l'origine des réinfections lors des épidémies et des pandémies. Aussi est-il essentiel de bien comprendre les mécanismes de variabilité et l'écologie des virus Influenza pour appréhender leur épidémiologie.

2.1. Réservoir animal

Les virus influenza A et B circulent dans le monde entier. Contrairement à la grippe B qui est strictement humaine, **la grippe A est une anthroponose** dont le réservoir naturel est constitué par les oiseaux aquatiques, et plus particulièrement les canards, oies... Chez ces espèces, migratoires pour la plupart, l'infection est digestive et asymptomatique. La transmission se fait par voie oro-fécale, le virus pouvant perdurer de longue période dans les étendues d'eau douce favorisant la dissémination par les oiseaux migrateurs. Les lacs et étangs situés au niveau des « carrefours » migratoires constituent ainsi des lieux d'échanges importants de virus de différents sous-types entre des espèces provenant de régions éloignées. **La quasi-totalité des sous-types viraux connus** (16 sous-types de HA et 9 de NA) **est retrouvée chez les oiseaux aquatiques sauvages**. Globalement, les virus grippaux ont un spectre d'hôte étroit, limité à une ou quelques espèces. Ainsi les virus Influenza du réservoir aviaire sont en règle générale incapables d'infecter l'Homme. Toutefois on observe régulièrement des événements de franchissement de barrière d'espèces favorisés par la grande variabilité des virus Influenza.

2.2. Mécanismes de variabilité des virus Influenza

La variabilité génétique des virus de la grippe repose sur **deux mécanismes génétiques majeurs : les mutations ponctuelles et les réassortiments.**

-a- Les mutations ponctuelles

Pour les virus de la grippe comme pour les autres virus à ARN, les mutations ponctuelles sont dues à l'absence d'activité correctrice de la polymérase virale. Seules les mutations ponctuelles qui confèrent un avantage aux virus seront sélectionnées. Ces mutations sont à l'origine de **l'adaptation à des hôtes d'espèces différentes**, et à **l'évolution de la virulence** des souches. Les mutations dans les gènes de **l'hémagglutinine** et, dans une moindre part de la **neuraminidase**, sont essentielles, car elles permettent au virus **d'échapper au système immunitaire de l'hôte**. D'un point de vue épidémiologique, les mutations ponctuelles dans les gènes de l'hémagglutinine et de la neuraminidase sont à l'origine d'une **dérive** (ou **glissement**) **antigénique**, à l'origine des **épidémies annuelles de grippe**. Ainsi, l'immunité acquise au cours d'une grippe n'est pas efficace sur les souches des années suivantes du fait de cette dérive antigénique, ce qui explique les réinfections successives au cours de la vie d'un individu.

-b- Les réassortiments génétiques

Le **réassortiment** génétique est un **échange de segments d'ARN entre deux virus lors d'une infection mixte**, c'est-à-dire lorsqu'une même cellule est infectée par deux virus différents, phénomène fréquent chez le canard. Lorsque deux virus différents se répliquent dans une même cellule, l'incorporation des segments génomiques dans les particules virales nouvellement formées est aléatoire (Figure 2). Elle conduit à la production de nouveaux virions dont génome contient des segments d'ARN qui proviennent des deux virus parentaux. Ce processus évolutif est brutal. D'un point de vue épidémiologique, les réassortiments génétiques qui impliquent les gènes de l'hémagglutinine et de la neuraminidase sont à l'origine d'une **cassure antigénique**, qui conduit à des **pandémies de grippe**. La **cassure antigénique** est l'introduction

dans la population humaine d'un virus portant une HA et/ou une NA d'un sous-type nouveau. Il n'y a plus de réactivité antigénique croisée avec les virus antérieurs, l'ensemble de la population humaine est sensible à ce nouveau virus, qui peut donc initier une pandémie. Ces cassures ne concernent que la grippe A, pour laquelle de nombreux sous-types de HA et de NA sont décrits dans le réservoir aviaire.

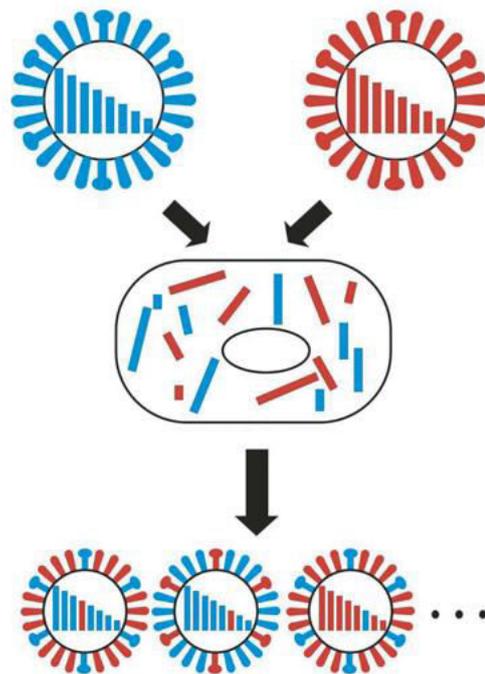


Figure 2 : Représentation schématique du mécanisme de réassortiment génétique.

Ces cassures ne concernent que la grippe A, pour laquelle de nombreux sous-types de HA et de NA sont décrits dans le réservoir aviaire.

2.3. Epidémiologie de la grippe

Les virus Influenza infectent l'Homme par voie respiratoire. Les aérosols produits par les sujets infectés, en particulier lors de la toux, sont responsables d'une transmission par voie respiratoire aux sujets en contact direct, et à l'origine de transmissions manuportées.

Les virus A et B sont à l'origine d'épidémies de grippe saisonnière dans les régions tempérées : de novembre à mars dans l'hémisphère nord et de mai à septembre dans l'hémisphère sud. En effet, des conditions climatiques associant une température froide et une humidité relative faible favoriseraient la propagation du virus. **Une ou deux souche(s) de virus influenza A majoritaires** (auxquelles peuvent s'associer un ou **plusieurs variants minoritaires** qui pourront devenir majoritaires l'année suivante) et une ou deux souche(s) de **virus influenza B** circulent au cours d'une épidémie saisonnière. (A l'heure actuelle, seuls les sous-types H1N1 et H3N2 de la grippe A circulent dans la population humaine. Les virus B circulant chez l'homme appartiennent à 2 lignages différents B Yamagata et B Victoria). **L'émergence de nouvelles souches dominantes** d'une année sur l'autre traduit le phénomène de **glissement antigénique**. Ces épidémies saisonnières touchent 5 à 15% de la population, cette proportion étant encore plus importante chez les enfants. La mortalité imputable à la grippe est importante mais reste difficile à évaluer. Elle touche **essentiellement les patients de plus de 65 ans**.

Lorsqu'émerge une souche provenant d'un **réassortiment génétique**, on parle de **cassure antigénique**. L'ensemble de la population mondiale est réceptive à ce nouveau virus et l'épidémie prend des proportions considérables en termes d'incidence ; on parle alors de **pandémie**. Les pandémies peuvent être à l'origine d'une mortalité très importante au niveau mondial du fait de la très large diffusion du virus dans la population et du pouvoir pathogène parfois important des souches pandémiques. La pandémie de 1918 toujours citée en exemple fut responsable de 20 à 40 millions de morts dans le monde, mais la mortalité associée aux pandémies de 57 et 68 fut nettement plus faible (sans doute de l'ordre de 1 à 2 millions de morts soit 2 à 4 fois plus que la grippe saisonnière).

Pandémies du 20^{ème} et 21^{ème} siècle (Figure 3):

- 1918 : grippe espagnole due à A/H1N1, dont les variants circulent jusqu'en 1957
- 1957 : grippe asiatique due à A/H2N2, dont les variants circulent jusqu'en 1968
- 1968 : grippe de Hong-Kong due à A/H3N2 (dont les variants sont toujours en circulation)
- 1977 : grippe Russe H1N1 (proche des variants H1N1 des années 50)
- 2009 : grippe « mexicaine » H1N1 (proche de la souche de 1918, toujours en circulation)
-

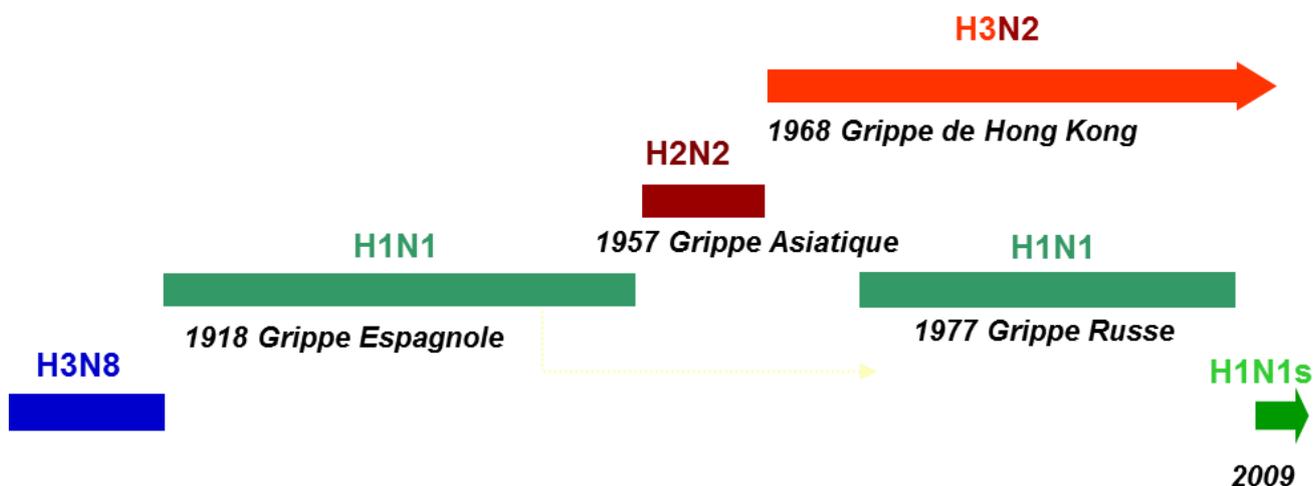


Figure 3 : Représentation schématique de la circulation des Influenza A au cours du 20^{ème} siècle

Les épidémies grippales font l'objet d'une **veille épidémiologique**, qui repose sur des réseaux de praticiens de ville (Réseau Sentinelles en France) et hospitaliers, en association avec des laboratoires de virologie de référence (CNR - centre national de référence). La composition du vaccin est définie chaque année par l'OMS sur la base des données collectées par les centres référents des différents pays.

3. Physiopathologie

Les cellules cibles des virus Influenza sont les cellules épithéliales ciliées de l'arbre respiratoire. Le virus s'y multiplie très activement et diffuse de proche en proche, à partir du rhinopharynx, vers les voies respiratoires inférieures. **L'infection conduit à la nécrose des cellules ciliées et des cellules à mucus favorisant les surinfections bactériennes.** La forte réponse inflammatoire explique les symptômes généraux. L'élimination du virus est rapide (7 à 10 jours). La régénération de l'épithélium respiratoire est en générale complète au bout de quatre semaines. L'infection du parenchyme pulmonaire est une complication rare mais qui conduit à des tableaux cliniques gravissimes. L'existence d'une virémie reste discutée et semble probable dans les formes graves.

4. Clinique

L'incubation est courte (2 jours), puis la maladie se déclare **brutalement** associant des **signes généraux : fièvre (39-40°C), frissons, céphalées, myalgies, et des signes respiratoires** : rhinorrhée, pharyngite, toux, voire dyspnée dans les formes graves. Classiquement, la fièvre baisse transitoirement à J3 et remonte vers J4-J5 (V grippal). L'évolution est spontanément favorable en 1 semaine, mais une asthénie post grippale peut perdurer plusieurs semaines. A côté de ce tableau typique, les formes atténuées sont très fréquentes.

Les complications les plus fréquentes de la grippe sont les complications respiratoires (pneumonie virale ou bactérienne) **et la décompensation de maladies sous-jacentes.** Ce sont ces complications qui sont responsables de la mortalité imputable à la grippe.

Complications respiratoires :

Les surinfections bactériennes surviennent vers J2-J3 dans 1 à 2% des cas sous la forme de **bronchite, pneumonie**, principalement chez les fumeurs et les seniors et **otites chez les enfants.**

Les bactéries le plus souvent en cause sont *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* et *Haemophilus influenzae*.

Les pneumonies virales responsables d'une Insuffisance respiratoire aiguë nécessitant une assistance ventilatoire. Ces formes cliniques gravissimes surviennent essentiellement chez des sujets de plus de 45 ans avec une **pathologie cardiaque et/ou respiratoire chronique, les nourrissons, les femmes enceintes, chez les sujets obèses (IMC>40) ou profondément immunodéprimés**. Elles peuvent toutefois se voir en dehors de tout contexte pathologique et à tout âge. De plus, certains virus présentent des facteurs de virulence qui conduisent à ce type de tableau (souche H1N1 de 1918, souche aviaire H5N1...).

Complications extra-respiratoires

La **décompensation de pathologies sous-jacentes** est la plus importante en termes de morbidité-mortalité. Il faut aussi mentionner chez le jeune enfant les **convulsions hyperthermiques**, classiquement associées au virus influenza B.

Les autres complications extra-pulmonaires sont beaucoup plus rares mais parfois gravissimes : Syndrome de Reye associé à la prise d'aspirine (encéphalopathie avec hépatite aiguë), myocardites, péricardites, rhabdomyolyse, syndrome de Guillain Barré, encéphalomyélites...

5. Diagnostic virologique

5.1. Indications

Le diagnostic virologique de la grippe n'est pas systématique.

Ce diagnostic est en général pratiqué :

- dans les **formes graves** ou chez les **patients à risque**
- devant un tableau **atypique** (ex convulsions hyperthermiques)
- dans le cadre des réseaux de surveillance (**veille épidémiologique**) ou pour limiter la **diffusion nosocomiale** en milieu hospitalier.

5.2. Méthodes

Le diagnostic repose sur des techniques **d'examen direct**, visant à mettre en évidence les protéines ou le génome viral, à partir d'un **prélèvement respiratoire** (aspiration naso-pharyngée, écouvillonnage nasal ou lavage broncho-alvéolaire dans les formes graves). A l'heure actuelle les techniques utilisées en laboratoires reposent essentiellement sur la **mise en évidence du génome viral par des techniques de biologie moléculaire**. Différents tests immunochromatographiques (TRODS) très simples et rapides à mettre en œuvre sont commercialisés mais ils restent très peu sensibles, en particulier chez l'adulte.

L'isolement des virus en culture cellulaire est réservé aux laboratoires de référence.

6. Traitement antiviral

- **Limitier la contagion** en isolant les patients (« isolement gouttelettes » en milieu hospitalier) et en rappelant les mesures d'hygiène élémentaires (lavage des mains, mouchoirs...)

- **Traitement symptomatique** de la fièvre. **ATTENTION**, chez l'enfant, l'administration d'acide acétylsalicylique (aspirine) est strictement contre-indiquée (risque de développer un syndrome de Reye).

- Prise en charge des **détresses respiratoires** en milieu spécialisé dans les formes graves

- **Traitement spécifique** : l'administration **d'inhibiteurs de la neuraminidase** (zanamivir, oseltamivir) **dans les deux jours suivant le début des signes** permet d'atténuer la maladie et d'en raccourcir la durée. Ces médicaments ont peu d'effets secondaires ou de contre-indications. **Leur usage est en général réservé aux formes graves, ou sur terrains fragilisés.** Ils sont peu utilisés dans la grippe commune. L'émergence de résistance sous traitement a été décrite surtout chez les immunodéprimés.

7. Prophylaxie-vaccinations

7.1. Vaccination

Les vaccins contre la grippe actuellement disponibles en France comportent :

- Des **vaccins inactivés trivalents**, qui comportent les trois souches majoritaires : **une souche A/H1N1** (variant pandémique), **une souche A/H3N2** et **une souche B** (Yamagata ou Victoria). **Sa composition virale est adaptée chaque année selon les recommandations de l'OMS**, en fonction des données de la surveillance des variants en circulation, afin de protéger au mieux vis-à-vis des virus épidémiques. La vaccination doit être renouvelée chaque année. La seule contre-indication est l'allergie aux protéines d'œufs ;
- Des vaccins inactivés quadrivalents, qui comportent les souches des deux lignages de grippe B (Yamagata et Victoria) ;
- Des vaccins vivants atténués quadrivalents. Ils s'administrent par voie nasale et sont indiqués à la place du vaccin inactivé chez les enfants et adolescents de 24mois à 17ans.

Cette vaccination n'est pas obligatoire, mais elle est actuellement recommandée chez les sujets à risque, en particulier:

- chez les sujets **âgés de plus de 65 ans**
- chez les patients atteints **de pathologies chroniques**, y compris les enfants à partir de 6 mois et les femmes enceintes, notamment **affections cardio-pulmonaires, rénales, diabétiques, immunodépression...**
- Chez les **femmes enceintes** quel que soit le trimestre de la grossesse
- Chez les **obèses IMC > 40 kg/m²**
- chez les personnes séjournant dans un établissement de long ou moyen séjour
- chez les enfants dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'aspirine
- chez les personnes susceptibles de disséminer le virus (**notamment les personnels de soin et parents d'enfants de moins de 6 mois** présentant des facteurs de risque)

La liste complète recommandations est disponible dans le BEH d'Avril 2012 disponible suivant ce lien : www.invs.sante.fr/content/download/34308/169293/version/3/file/beh_14_15.pdf

7.2. Traitement prophylactique par antiviraux

L'**oseltamivir** est utilisable en traitement prophylactique chez les cas contact. Il permet de prévenir (ou de limiter) les symptômes. Il est indiqué chez les sujets à risque ayant été en contact avec un sujet infecté.

8. Points clefs à retenir

- **Les mécanismes de variabilité génétique des virus influenza A expliquent l'épidémiologie de la grippe**

ARN: mutations fréquentes

↓
Glissement antigénique

↓
Epidémies saisonnières



Segmenté: réassortiment

↓
Cassure antigénique

↓
Pandémies



- Les virus Influenza sont responsables d'**une morbidité et d'une mortalité importantes**
- **Les complications** les plus fréquentes de la grippe sont:
 - pneumonies virales et surinfections bactériennes
 - décompensation de pathologies sous-jacentes
- **Les sujets à risque** sont les nourrissons, les femmes enceintes, les sujets âgés et les sujets ayant une pathologie sous-jacentes (en particulier cardio-respiratoire cardio respiratoire)
- **La vaccination annuelle est la base de la prévention.** Elle est recommandée chez tous les sujets à risque et le personnel de santé !
- **Les antiviraux spécifiques sont utilisables en curatifs et en préventifs chez les sujets à risque.**