

Les virus de la grippe

1° Généralités :

1.1. Structure :

Ce sont des virus enveloppés, à symétrie hélicoïdale, à ARN segmenté négatif (8 segments et possède une ARN répliquase).

Dans l'enveloppe, deux types de spicules de glycoprotéines qui diffèrent à la fois par leur morphologie et par leurs activités biologiques :

- L'hémagglutinine (HA) permet au virus de s'accrocher sur les cellules respiratoires pour les infecter.
- La neuraminidase (NA) permet au virus de se disséminer en fragilisant le mucus protecteur des voies respiratoires et de se décrocher de sa fixation aux membranes cellulaires. Le virus va alors pouvoir disséminer et infecter d'autres cellules.

L'activité hémagglutinante des virus résulte également de l'action de l'hémagglutinine qui s'attache à l'acide neuraminique des glycoprotéines de surface des globules rouges.

1.2. Multiplication :

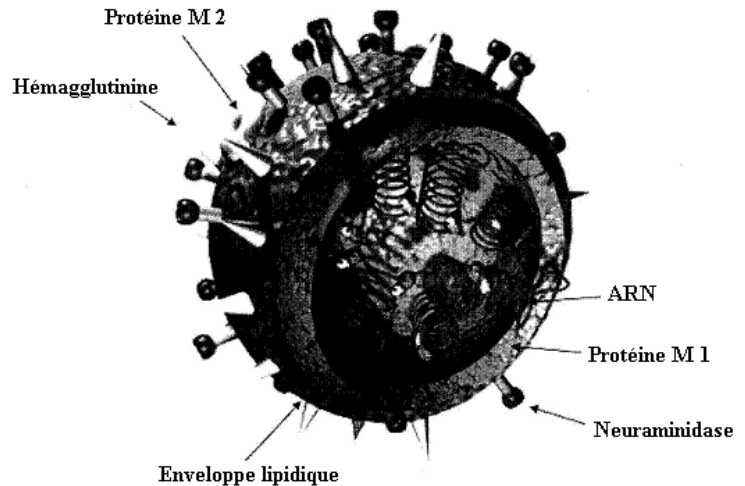
• Fixation :

Les particules virales se fixent par l'hémagglutinine (HA1) aux récepteurs cellulaires pourvus d'acide sialique.

• Pénétration :

Le virus pénètre dans la cellule en empruntant un mécanisme cellulaire physiologique, l'endocytose. Les segments de la nucléocapside se dissocient de la matrice et migrent vers le noyau. Les virus de la grippe sont, avec les rétrovirus, les seuls virus à ARN qui se répliquent dans le noyau.

Virus de la grippe



- **Eclipse :**
 - **Transcription des messagers :**

L'ARN viral à polarité négative, ARN (-), doit être transcrit en ARN (+) pour être lu par les ribosomes. La cellule ne possédant pas d'enzyme capable de réaliser cette action, une enzyme virale la réplicase, est apportée dans la particule virale et synthétise de l'ARN(+) à partir de l'ARN viral.

Ensuite, les ARN messagers viraux rejoignent le cytoplasme et sont traduits en protéines de structure par les ribosomes de la cellule.

- **Réplication du génome :**

Elle se déroule également dans le noyau et débute par la transcription complète de chacun des 8 segments. Elle ne nécessite pas la présence d'une amorce. Les ARN-v sont transcrits en 8 ARN (+) qui serviront de matrice pour la synthèse des nouveaux génomes viraux.

- **Assemblage :**
 - **Dans le cytoplasme :**

La membrane cellulaire est remaniée par l'insertion des glycoprotéines virales HA et NA.

- **Dans le noyau :**

La protéine de capsid gagne le noyau où elle s'associe aux ARN-v formés pour constituer les divers segments de la nucléocapside. Ces segments, assemblés dans le noyau, migrent ensuite vers les régions remaniées de la membrane cytoplasmique.

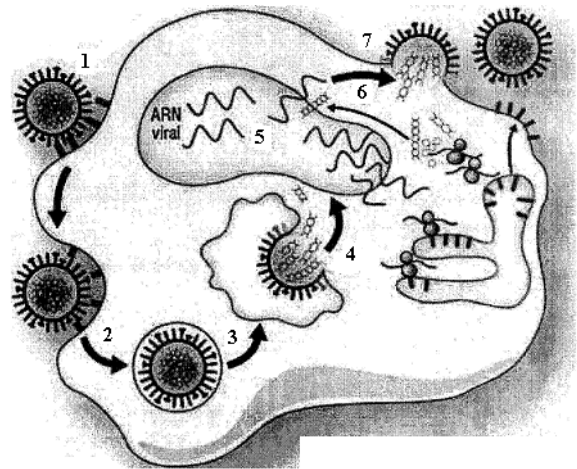
Le bourgeonnement du virus ne s'avère pas létal pour la cellule qui reste normale en apparence mais qui s'épuise et finit par mourir. Toutefois la destruction des cellules est surtout le fait de la réponse immunitaire cytotoxique.

1.3. Classification des virus grippaux :

La famille des Orthomyxoviridae ne regroupait jusqu'à présent que les virus grippaux.

Cette famille comporte 3 genres : Influenzavirus A, B et C.

Un genre est défini par les caractères antigéniques des protéines NP et M1. Les trois genres n'ont aucun caractère antigénique commun.



1. Le virus se lie avec la membrane cellulaire.
2. Le virus entre dans la cellule.
- 3.4. Il y a fusion de la membrane virale et libération de l'ARN viral.
5. Introduction de l'ARN viral dans le noyau de la cellule infectée.
6. Production des particules protéiques virales par la cellule.
7. Assemblage des nouveaux virus et expulsion.

2° Les variations antigéniques :

2.1. Modifications antigéniques mineures (dérive antigénique ou « drift ») :

Elles sont dues à des mutations et concernent aussi bien les virus du genre A que du genre B. Elles sont à l'origine d'épidémies limitées survenant tous les 3 à 4 ans.

Quand une nouvelle espèce du virus apparaît, la population humaine se trouve dépourvue d'anticorps et la première vague épidémique infecte une proportion considérable de la population. La multiplication intensive du virus favorise alors l'apparition de mutants.

Certains de ces mutants sont viables, des variants vont désormais circuler et présenter des communautés antigéniques.

Cependant, au sein des variants qui apparaissent au sein d'un individu, ne peuvent se propager que ceux qui échappent à la neutralisation par les anticorps. La protection croisée diminue donc progressivement car les anticorps protecteurs constituent un facteur de sélection pour les variants qui y échappent. On observe alors une « dérive antigénique » qui au bout de 3 à 4 ans aboutit à l'apparition de nouveaux variants qui échappent aux anticorps protecteurs et une épidémie survient.

2.2. Modifications antigéniques majeures (cassure antigénique ou « shift ») :

Elles surviennent brutalement, à plus de dix ans d'intervalle et sont dues à des recombinaisons génétiques. Elles ne concernent que les virus du genre A.

Les modifications portent sur l'hémagglutinine seule ou simultanément sur l'hémagglutinine et la neuraminidase. Les spicules ont une séquence tout à fait nouvelle. Leur identité antigénique ne montre aucune relation avec les virus précédents (on crée une nouvelle désignation pour l'hémagglutinine : H5N1).

Ce nouveau virus est sans communauté antigénique avec le virus circulant précédent. Il infecte alors une population humaine dépourvue d'anticorps neutralisants (il en résulte une épidémie mondiale ou pandémie qui révèle l'apparition de chaque nouvelle espèce).

	Glissement antigénique	Cassure antigénique
Nature de la modification	Mutation	Réassortiment génétique
Virus concernés	A, B et C	A
Conséquences pour le virus	Nouveaux variants	Nouvelle espèce
Conséquences pour l'homme	Immunité croisée partielle	Pas d'immunité
Conséquences pour les populations	Epidémies	pandémies

2.3. La surveillance épidémiologique :

La surveillance épidémiologique mondiale de la grippe est coordonnée par l'OMS. Il convient de détecter les variants au fur et à mesure de leur apparition afin de pouvoir analyser leur dérive.

Une souche est identifiée d'après les renseignements suivants :

- L'espèce A, B.
- L'origine géographique Johannesburg Beijing.
- Le numéro de la souche 33 184.
- L'année de son isolement 1968 et, pour le virus A.
- L'hémagglutinine H3.
- La neuraminidase N2.

2.3. Conséquence de la dérive (le vaccin antigrippal annuel) :

La composition des souches vaccinales à utiliser dans le vaccin antigrippal est donnée chaque année par l'OMS.

• Préparation :

Les souches virales recommandées par l'OMS sont cultivées séparément dans des œufs incubés de 12 jours (on pratique l'inoculation des virus dans la cavité chorio-allantoïdienne). Un œuf fournit moins d'une dose vaccinnante.

• Indications :

- Les sujets atteints de cardiopathies, de broncho-pneumopathies chroniques, de néphropathie ou de diabète.
- Les femmes enceintes.
- Les personnes âgées de plus de 65 ans.

• Efficacité du vaccin :

La vaccination confère une protection contre la maladie dans 70 à 80 % des cas. L'immunité apparaît en deux à trois semaines et persiste 5 à 6 mois. Elle réduit très significativement la mortalité chez les personnes à risque mais ne contrôle pas de façon tout à fait satisfaisante les épidémies.

Il faut répéter la vaccination chaque année, d'une part car la durée de l'immunité est courte et d'autre part parce que la composition du vaccin est modifiée tous les ans. En effet, chaque année, les modifications antigéniques des virus conduisent à changer la composition du vaccin. Le réajustement ne fait que suivre et non précéder les glissements et les cassures antigéniques et à l'occasion d'une cassure antigénique, le délai nécessaire à la préparation d'un nouveau vaccin risque de ne pas pouvoir empêcher une pandémie.

3° La maladie :

3.1. Contamination :

La contamination se fait par les contacts interhumains rapprochés et l'inhalation des gouttelettes respiratoires projetées par la toux et les éternuements d'un sujet infecté ("les gouttelettes de Fiugge").

3.2. Formes cliniques :

Les formes inapparentes sont fréquentes. La grippe est une maladie habituellement bénigne, de durée limitée à 4 à 7 jours.

L'incubation est très courte car c'est une infection purement locale (1 à 2 jours, parfois moins de 24 heures). Tout dépend de la virulence de la souche et de la dose infectante reçue par le patient.

Le début est brutal (frissons, fièvre instantanée à 39° C, céphalées intenses, courbatures généralisées, douleurs articulaires, asthénie). Les signes respiratoires se limitent généralement à une toux sèche.

La grippe maligne est une pneumonie virale primitive foudroyante, entraînant une sidération des défenses organiques et humorales et souvent un décès en moins de 4 jours. La grippe maligne est habituellement rare dans la majorité des épidémies.

La grippe compliquée d'une pneumonie de surinfection atteint essentiellement les personnes âgées ou des patients fragilisés. Elle est due le plus souvent à des bactéries opportunistes de la flore oro-pharyngée commensale (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus*, *Haemophilus influenzae*). Une reprise de la température témoigne généralement de la surinfection. Les traitements antibiotiques ont réduit la fréquence et la gravité de ces pneumonies.

3.3. Physiopathologie :

Le virus se multiplie dans l'épithélium cilié des muqueuses respiratoires depuis les fosses nasales jusqu'aux bronchioles (il altère l'épithélium cilié et déprime l'immunité).

Toutes ces actions liées à la présence du virus grippal favorisent la colonisation des voies respiratoires par les bactéries commensales qui sont à l'origine des complications pulmonaires.

4° Diagnostic biologique :

Dans la majorité des cas cliniques le diagnostic virologique de la grippe n'est pas utile. Toutefois, on dispose maintenant de techniques rapides et peu coûteuses qui permettent de démontrer l'origine virale d'une infection respiratoire aiguë. Elles sont utilisées en milieu hospitalier, notamment en pédiatrie.

La surveillance épidémiologique de la grippe impose un diagnostic virologique plus complet avec typage du virus.

4.1. Méthodes directes :

- **Prélèvement :**

Il doit être précoce, car le virus ne reste qu'un temps limité dans les voies respiratoires supérieures (les premières 48 heures sont les plus favorables et l'on isole rarement le virus après le quatrième jour). Il doit être amené rapidement au laboratoire (le virus est fragile) ou congelé à - 70°C. On prélève les mucosités nasales postérieures à l'aide d'une petite sonde branchée sur un système d'aspiration.

- **Isolement du virus :**

Par inoculation sur œuf de poule embryonnés ou sur culture de cellules MDCK. La preuve du développement viral est apportée par la mise en évidence de l'hémagglutinine. L'effet cytopathogène est peu caractéristique.

- **Détection directe des antigènes viraux :**

- **L'immunofluorescence directe :**

Les sécrétions rhinopharyngées sont centrifugées.

Le culot cellulaire est étalé sur lame, fixé et recouvert par un mélange d'anticorps monoclonaux anti-Influenza A, anti-Influenza B, anti-parainfluenza 1, 2 et 3, anti-adénovirus marqués à la fluorescéine qui se fixent sur les cellules infectées qui observées au microscope U-V apparaîtront fluorescentes.

- **L'immunochromatographie :**

Des tests de diagnostic rapide permettent par cette technique de mettre en évidence, sur bandelette en 20 minutes, les antigènes viraux des virus A et B.

4.2. Méthodes indirectes :

Ils sont pratiqués à des fins épidémiologiques.

5° Prévention et traitement :

5.1. Prévention :

Il repose sur la vaccination. Les vaccins utilisés sont des vaccins inactivés, trivalents, administré par voie sous-cutanée.

5.2. Traitement :

- Amantadine (agit sur le type A).
- Inhibiteurs de la neuraminidase (agit sur le type A et B).