

La Grippe

Orthomyxoviridae

4^{ème} Année Pharmacie
2019/2020

Dr M. MAKHLOUFI
MAHU Microbiologie
Faculté de Médecine
Université Batna2
meriem.makhloufi@uiv-batna2.dz

INTRODUCTION

- La grippe est une infection virale banale mais non bénigne, très fréquente, très contagieuse, cependant elle peut être mortelle surtout pour les patients à risque.
- **Virus: influenzae**
- Trois type de virus: A,B et C.

STRUCTURE VIRALE

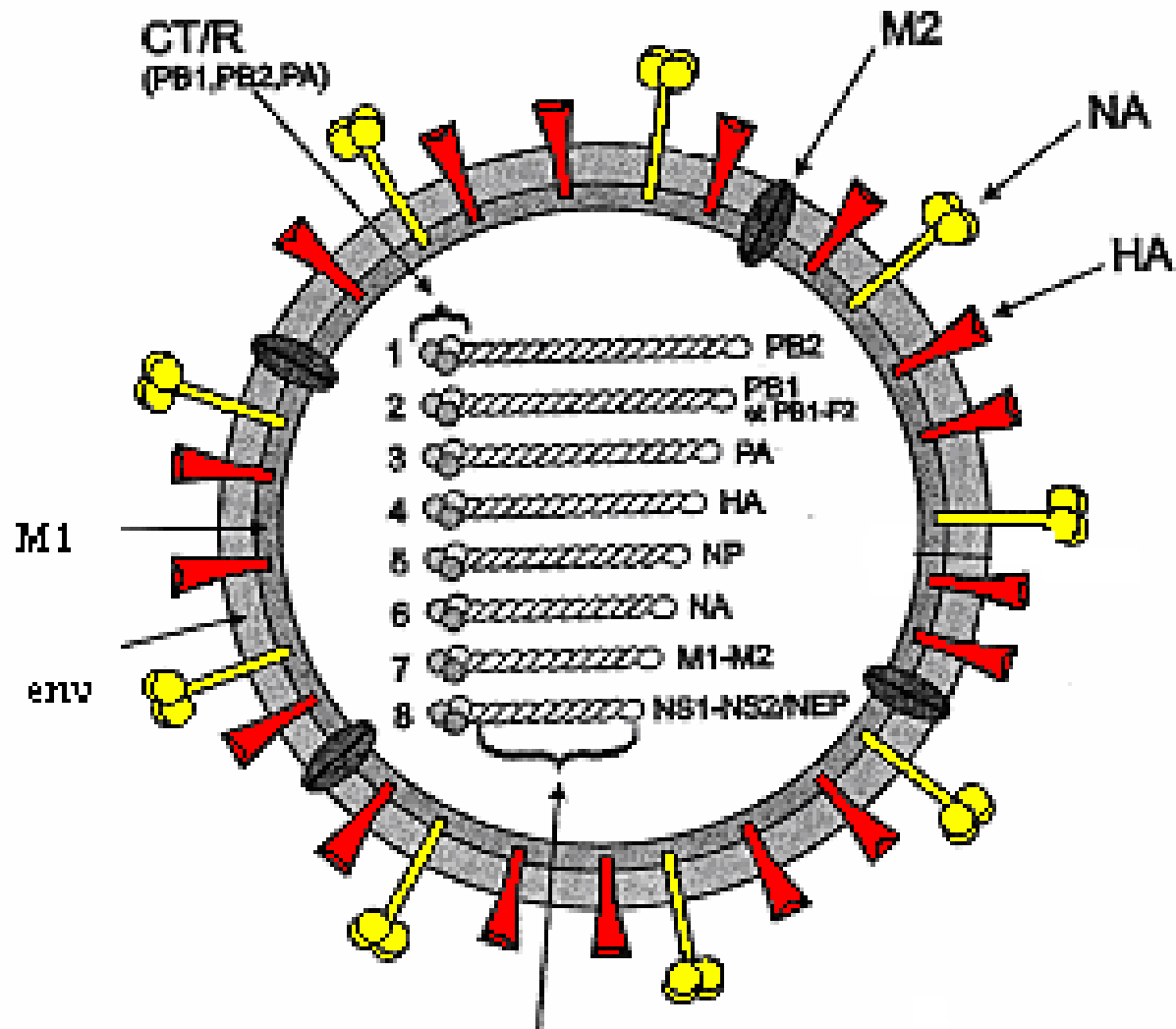
- Famille: **Orthomyxoviridae**
- **Enveloppé** (dérive de la membrane cytoplasmique)
- L'enveloppe porte **deux sortes de spicules**, qui sont des glycoprotéines virales :
L'hémagglutinine (HA) et neuraminidase (NA)
=> Antigènes viraux=> Rôle ds la multiplication virale.
- On décrit plusieurs sous types d'HA ou de NA selon les virus, à ce jour **16 sous types d'HA et 9 sous types de NA** sont connus.

STRUCTURE VIRALE

- La face interne de l'enveloppe est tapissée d'une membrane interne composée de deux protéines de membrane **M1 et M2**.
- **Génome segmenté** : 8 ARN simple brin de polarité négative, de symétrie hélicoïdale.

Cette fragmentation du génome viral favorise les réassortiments génétiques.

VIRUS GRIPPAL



Antigènes Grippaux

1-L'hémagglutinine:

- **Attachement** du virus sur la membrane cytoplasmique des cellules à infecter et **fusion** de l'enveloppe à la membrane cytoplasmique.
- Est très immunogène => **Anticorps neutralisants** le pouvoir infectieux du virus.
- Ces **anticorps protecteurs sont spécifiques de sous-types** et de variants, se maintenant pendant des années.
- Lors des réinfections par des virus apparentés, on observe une réponse immunitaire de type rappel.

Antigènes Grippaux

2-La neuraminidase :

- ✓ Joue un rôle au moment du **détachement** des bourgeons lors de la formation des nouveaux virus et d'autre part elle **lyse le mucus bronchique** qui a des propriétés antivirales.
- ✓ Est moins immunogène que l'HA.
- ✓ Elle induit des anticorps non neutralisants mais qui protègent contre les manifestations cliniques de la grippe sans inhiber l'infection biologique.

CYCLE DE MULTIPLICATION

1. Attachement et endocytose (phases 1 et 2)

Une protéase spécifique du tractus respiratoire qui va cliver
l'hémagglutinine en HA1 et HA2

l'attachement du virus à la surface cellulaire par l' HA → endocytose

2. Libération des segments ribonucléoproteiques (phases 3 et 4)

fusion des membranes de l'endosome et de la membrane qui enveloppe
la particule virale → libération des segments ribonucléoproteiques dans
le cytosol.

3. Migration des huit segments d'ARN vers le noyau (phase 5)

La migration des segments ribonucléoprotéiques est possible grâce à la
protéine NP qui recouvre les ARN viraux, puis les ARN passent par les
pores nucléaires de la cellule hôte.

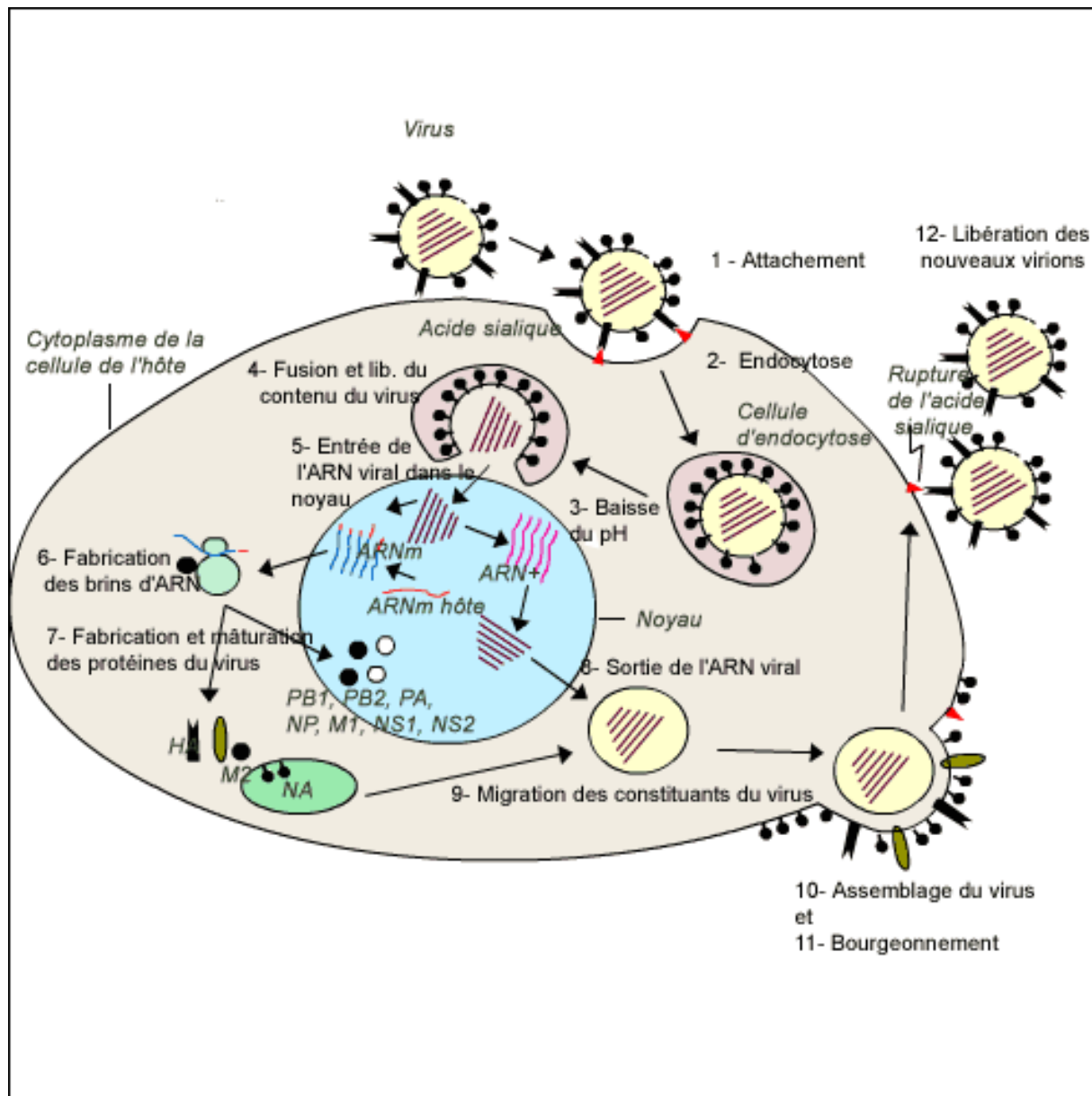


Schéma du cycle viral des Orthomyxoviridae (type H5N1) dans une cellule de Mammifère

4. Transcription et traduction (phases 6 et 7)

Transcription des ARNs viraux à polarité négative en ARNs à polarité positive.

La synthèse des ARNm complétés d'une queue polyA, ainsi maturés, et exportés dans le cytoplasme pour être traduits en protéines.

D'autres protéines virales synthétisées dans le cytoplasme de la cellule hôte sont acheminées vers le noyau.

Les protéines de l'enveloppe HA, NA et M2 sont exportées vers la membrane de la cellule hôte.

Les ARN+ non adenylés serviront de matrice pour synthèse des nouveaux génomes ARN- qui s'associeront aux protéines pour former les ribonucléoprotéines.

5. Encapsidation et bourgeonnement (phases 8, 9, 10 et 11)

6. Libération des nouveaux virions

Les nouveaux virions formés par bourgeonnement, se détachent de la cellule par clivage de l'hémagglutinine par la neuraminidase. Une fois libérées les particules virales diffusent à travers la couche de mucus et vont infecter d'autres cellules de l'épithélium respiratoire.

EPIDEMIOLOGIE

- 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.

EPIDEMIOLOGIE

Réservoir animal

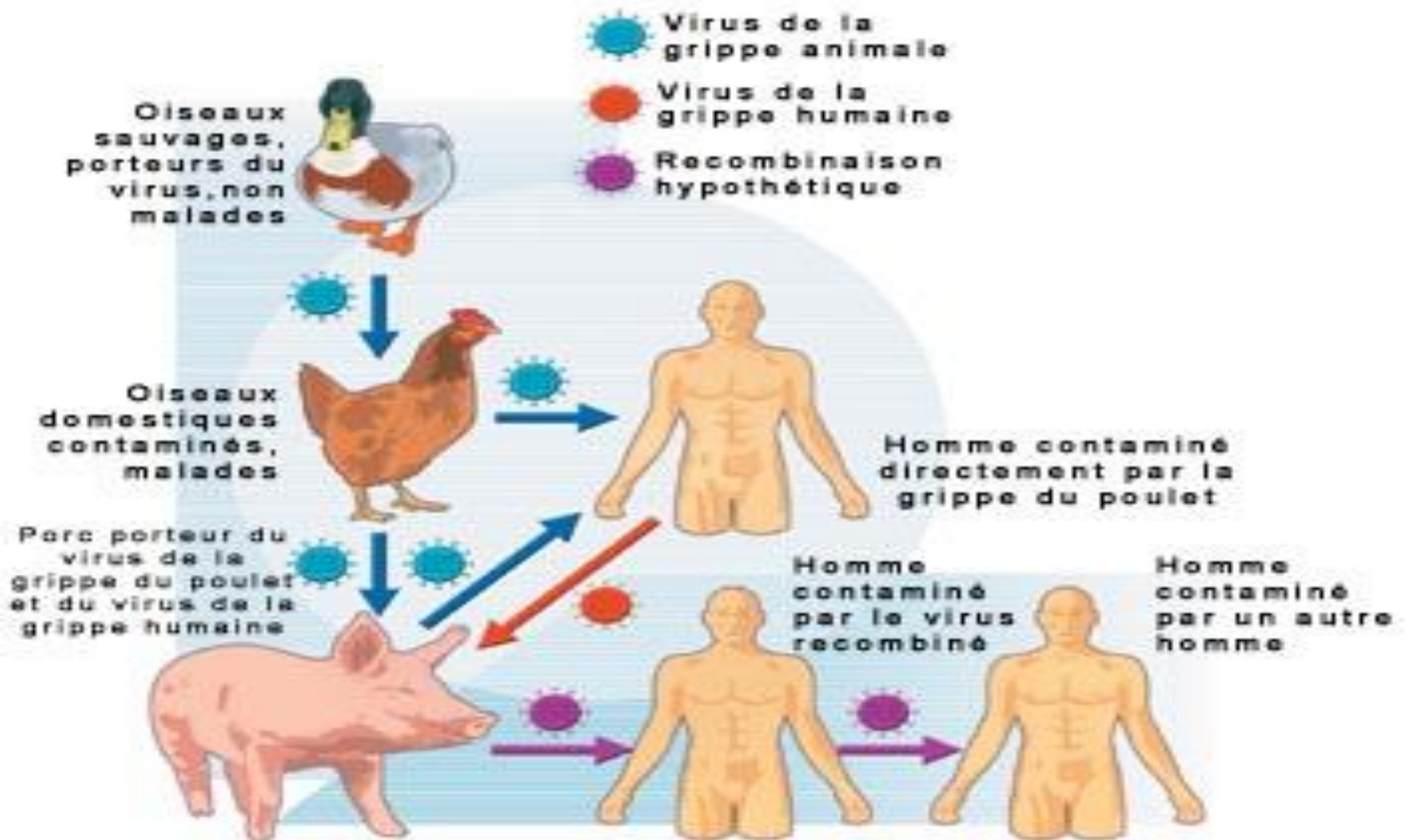
- La grippe B qui est strictement humaine
 - Mais la grippe A est une anthroponose dont le réservoir naturel est constitué par les oiseaux aquatiques migrateurs (les canards, oies...)
 - Ces espèces font une infection digestive asymptomatique (transmission oro-fécale)
- ➔ le virus persiste de longue donc de longue période dans les étendues d'eau: 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.

Les virus grippaux ont un spectre d'hôte étroit, limité à une ou quelques espèces.

Mais on observe régulièrement des événements de franchissement de barrière d'espèces favorisés par la grande variabilité des virus Influenza.

EPIDEMIOLOGIE



Mécanisme de Variabilité Génétique

- La variabilité génétique des virus de la grippe repose sur deux mécanismes génétiques majeurs :
 - les mutations ponctuelles DRIFT
 - les réassortiments SHIFT

1) les mutations ponctuelles: Glissement ou DRIFT

- Comme pour les autres virus à ARN, ces mutations sont dues à l'absence d'activité correctrice de la polymérase virale.
 - ➔ l'adaptation à des hôtes d'espèces différentes
 - ➔ évolution de la virulence des souches.
- Les mutations dans les gènes de l'hémagglutinine et, dans une moindre part de la neuraminidase ➔ 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 ➔ 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.
- Survient tout les 3 à 4 ans

2) Les réassortiments génétiques: ou SHIFT

- C'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)
→ l'incorporation des segments génomiques dans les particules virales nouvellement formées. → production de nouveaux virions dont le génome contient des segments d'ARN qui proviennent des deux virus parentaux.
- D'un point de vue épidémiologique, les réassortiments génétiques qui impliquent les gènes de l'HA et de la NA sont à l'origine d'une cassure antigénique → l'introduction dans la population humaine d'un virus portant une HA et/ou une NA d'un sous-type nouveau → plus de réactivité antigénique croisée avec les virus antérieurs → l'ensemble de la population humaine est sensible à ce nouveau virus → ce qui peut 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.
- Survient tous les 10 ans

Variations Antigéniques

	<u>GLISSEMENT ANTIGÉNIQUE</u> (Dérive antigénique - Drift)	<u>CASSURE ANTIGÉNIQUE</u> (Cassure antigénique - Shift)
NATURE DE LA MODIFICATION GÉNÉTIQUE	Mutation	Réassortiment génétique (virus animaux). Changement majeurs de H et N.
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	épidémies	pandémies

EPIDEMIOLOGIE – Transmission

Transmission interhumaine:

- Inhalation de fines gouttelettes projetées dans l'air:
 - **Essentiellement de façon directe** par la toux, les éternuements ou les postillons.
 - **Accessoirement** par contact cutané rapproché avec une personne infectée ou avec des objets touchés et contaminés par une personne malade.
- 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.
- Facteurs favorisants: T° basse et une humidité faible

EPIDEMIOLOGIE

Pandémie de 1918 : grippe espagnole due à A/H1N1

- la plus meurtrière de tous les temps **20 à 40 millions de morts** (létalité de 2,5% contre 0,1% au cours des épidémies classiques)
- **pic chez les jeunes adultes**

Autres Pandémie Majeurs:

- 1957 : grippe asiatique due à A/H2N2
- 1968 : grippe de Hong-Kong due à A/H3N2
- 1977 : grippe Russe H1N1
- 2009 : grippe « mexicaine » H1N1 (proche de la souche de 1918, toujours en circulation)

PHYSIOPATHOLOGIE

- Cellules cibles: les cellules épithéliales ciliées de l'arbre respiratoire
- 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 4 semaines.
- L'infection du parenchyme pulmonaire est une complication rare → tableaux cliniques graves.
- L'existence d'une virémie reste discutée et semble probable dans les formes graves.

Clinique

- Incubation courte (2 jours)
- Début brutal: fièvre (39-40°C), frissons, céphalées, myalgies, et des signes respiratoires : rhinorrhée, pharyngite, toux, voire dyspnée dans les formes graves.
- L'évolution spontanément favorable en 1 semaine, mais une asthénie post grippale pendant plusieurs semaines
- Les formes atténuées très fréquentes.
- Les complications respiratoires: (pneumonie virale ou bactérienne)
- De plus, certains virus présentent des facteurs de virulence qui conduisent à ce type de tableau (souche H1N1 de 1918, souche aviaire H5N1...).

Clinique

Complications extra-respiratoires:

- La décompensation de pathologies sous-jacentes est la plus importante en termes de morbidité et 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 graves : Syndrome de Reye associé à la prise d'aspirine (encéphalopathie avec hépatite aiguë), myocardites, péricardites, rhabdomyolyse, syndrome de Guillain Barré, encéphalomyélites...

Diagnostic Biologique

- 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.

Diagnostic Biologique

1- Le diagnostic direct :

a- Prélèvements respiratoires :

- **Sécrétions nasales** prélevées au tout début de l'évolution, par **aspiration naso-pharyngée** ou à défaut par **écouvillonnage** de la paroi nasale.
- **Lavage broncho-alvéolaire** dans les formes graves.
- Ces virus sont fragiles (Milieu de transport)
- Conservation à 4°C ou -70°C

Diagnostic Biologique

b- Isolement viral : Technique de référence réservée aux laboratoires de référence

1- L' œuf de poule embryonnée, inoculé dans la cavité **amniotique** => 3 à 7j à 35°C d'incubation.

✓ La multiplication virale est décelée par l'**apparition d'une hémagglutinine** dans le liquide amniotique par un test d'hémagglutination .

✓ Les virus influenza sont **typés** ensuite en inhibition de l'hémagglutination **(IHA)** à l'aide d'une batterie d'anticorps spécifiques de souches de référence , ou par **IF**.

Diagnostic Biologique

2- Culture cellulaire :

- Cellules MDCK, délai de réponse = 4 à 6 jours.
- Même identification que pour l'œuf de poule embryonnée (dans le liquide de culture)



Diagnostic Biologique

C- Détection des antigènes viraux:

- ❖ Techniques immunologiques rapides et simples.
- ❖ Détection des antigènes conservés, à l'aide d'anticorps monoclonaux.
- ❖ Soit directement sur les échantillons ,soit après 12à 48h de culture.

C1/ Méthodes d'immunocytdiagnostic rapide: Chercher dans les cellules desquamées du tractus respiratoire l'existence d'une **fluorescence à l'aide d'immun sérums** antiviral influenza A ou B conjugués à la fluorescéine: **2-3h**.

C2/ Technique immunoenzymatique: Soit classique sur support solide (**ELISA**), soit ultrarapide sur une membrane filtrante ("**savonnette**") : sur sécrétions respiratoires : **1-4h**

Diagnostic Biologique

d- Biologie moléculaire : RT- PCR

- ❖ Technique de détection de l'ARN viral.
- ❖ Méthode **très sensible** mais encore réservée actuellement à des laboratoires très spécialisés.
- ❖ Discrimine les virus selon le type A,B ou C avec des amorces ciblant les segments génomiques conservés (NP,M).
- ❖ Détermination du sous type: à l'aide d'amorces ciblant les segments de l'HA ou de la NA.

Diagnostic Biologique

2- Le diagnostic indirect :

- Le sérodiagnostic porte sur une paire de sérums :S1 prélevé le plus tôt possible et **S2 prélevé trois semaines plus tard** =>Elévation du taux des anticorps d'au moins 1 à 4 à l'examen simultané des deux sérums.
- **Pas d'intérêt pour le patient.**
- **Intérêt épidémiologique.**
- Inhibition de l'hémagglutination (IHA)+++, ELISA;
Dans le cas de la grippe il faut privilégier l'isolement et le diagnostic rapide.

TRAITEMENT

- **Limiter 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 surtout 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

- **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.

Vaccination

- Les vaccins contre la grippe actuellement disponibles : **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
- Non obligatoire mais conseillé chez les sujets à risque (>65ans, maladies cardiovasculaire, diabétiques...)

Prophylaxie

- Cette vaccination n'est pas obligatoire, mais elle est recommandée chez les sujets à risque, en particulier chez les sujets âgés de plus de 65 ans et chez les patients atteints de pathologies chroniques
- **En plus des mesures d'hygiène** : se laver les mains, ne pas trop s'approcher d'une personne infectée et rester chez soi si l'on est malade, éviter toute atmosphère confinée ,renforcement de l'immunité

CONCLUSION

- La grippe est une infection **très contagieuse** responsable d'un grand absentéisme au travail en hiver.
- **Peut être épidémique ou pandémique.**
- Diagnostic essentiellement clinique mais peut être biologique.

Références

- Virologie Médicale , A. Mammette
- « *La grippe en face* » , Y. Buisson 2007 Edition Xavier Montauban
- *Rémic 5^{ème} édition 2015*