

# La grippe aviaire : quelle menace pour la santé publique ?

**R. Snacken<sup>1</sup>, G. Hanquet<sup>2</sup>, S. Maes<sup>2</sup> et B. Brochier<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Département d'Epidémiologie et Toxicologie, <sup>2</sup>Section d'Epidémiologie, <sup>3</sup>Section de Virologie, Institut Scientifique de Santé Publique, Bruxelles

Les gripes humaines saisonnières sont provoquées par des dérives antigéniques des virus influenza A/H3N2 et/ou A/H1N1 et/ou B. Ce phénomène de dérive antigénique nécessite une adaptation annuelle de la composition du vaccin trivalent. A côté des gripes saisonnières, le risque d'émergence d'un virus influenza réassortant issu d'une recombinaison génétique entre un virus aviaire et un virus humain a toujours existé. Les pandémies de 1957 (A/H2N2) et de 1968 (A/H3N2) sont expliquées par ce phénomène. Par contre, l'émergence d'un virus pandémique par adaptation *in toto* à l'homme d'un virus aviaire a aussi été évoquée comme mécanisme alternatif, et semble devenir une hypothèse plausible pour expliquer l'apparition de la grippe espagnole de 1918. L'extension géographique récente et l'évolution moléculaire du virus influenza A/H5N1, responsable d'épizooties sévères de grippe aviaire chez les oiseaux domestiques et sauvages, sont devenues une source d'inquiétude pour l'Organisation Mondiale de la Santé. Ces épizooties qui ont jusqu'ici touché 16 pays d'Eurasie comportent deux risques majeurs pour la santé publique: l'infection humaine par le virus influenza aviaire A/H5N1 et l'émergence possible d'un virus pandémique, soit par adaptation de ce dernier à l'homme, soit par réassortiment avec un virus ayant déjà une affinité limitée pour l'homme.



## LE VIRUS

Les virus influenza sont des virus enveloppés appartenant à la famille des orthomyxoviridés. Leur génome est constitué de 8 segments d'ARN et leur enveloppe présente à sa surface trois types de protéines : l'hémagglutinine (HA), la neuraminidase (NA) et la protéine M2. Les virus influenza sont classés en types (A, B et C) selon la nature antigénique de la nucléocapside. Seuls les influenza de type A sont classés en sous-types en fonction de la nature antigénique des HA et NA de surface. Actuellement, 16 HA (H1 à H16) et 9 NA (N1 à N9) ont été identifiées chez les oiseaux. Les oiseaux sauvages aquatiques

constituent le réservoir des nombreux sous-types d'influenza et sont en général porteurs asymptomatiques. La majorité des cas cliniques de grippe aviaire a été enregistrée chez la dinde et la poule pour lesquelles les sous-types H5 et H7 sont les plus pathogènes. Seules les H1, 2 et 3 ainsi que les N1 et 2 sont communément isolées chez l'homme. Lors de

l'infection, la partie distale de l'HA des virus influenza se lie à un récepteur sialylé présent à la surface des cellules épithéliales du tractus respiratoire. Les virus influenza humains ont une affinité particulière pour ces récepteurs porteurs d'acides sialiques de type  $\alpha$  2,6 prépondérants à la surface des cellules humaines alors que les virus aviaires s'attachent préférentiellement aux récepteurs de type  $\alpha$  2,3 plus abondants à la surface des cellules aviaires. Cette différence suffit probablement pour expliquer l'affinité d'un sous-type viral pour une espèce-hôte. Un changement par mutation de la séquence en acides aminés de ce site de liaison de l'HA pourrait suffire pour qu'un virus aviaire s'adapte à l'homme. L'espèce porcine possède les deux types de

récepteurs et peut de ce fait être infectée par les virus aviaires et humains. La co-infection de cellules porcines par des particules virales d'origine différentes peut engendrer des virus de nouvelle génération pouvant acquérir des segments génomiques de l'un des virus parentaux et le reste des segments de l'autre (phénomène de réassortiment génétique). D'où l'hypothèse que le porc pourrait jouer un rôle d'intermédiaire pour des réassortants entre sous-types humains et aviaires et faciliter leur transmission dans la population humaine.

L'hémagglutinine de surface doit être clivée par des protéases cellulaires pour être fonctionnelle. La séquence en acides aminés du site de clivage de l'HA constitue un critère d'évaluation de la virulence des sous-types H5 et H7 chez les oiseaux. L'HA des virus H5 et H7 faiblement pathogènes (LPAI) ne contient qu'un seul résidu basique au niveau de son site de clivage. Par contre, celle des sous-types H5 et H7

hautement pathogènes (HPAI) possède des acides aminés basiques répétés. L'HA du virus A/H5N1 actuel possède bien ce site de clivage multi-basiques. En revanche, le virus A/H1N1 responsable de la grippe espagnole de 1918 ne le possédait pas. Il semble donc que la pathogénicité d'une souche virale chez l'homme n'est pas uniquement déterminée par la séquence de l'hémagglutinine. Le complexe polymérase PB1, PB2 et PA du virus joue également un rôle dans la réplication et la spécificité de l'hôte. Une dizaine d'acides aminés seulement distingue la séquence du complexe PB1, PB2 et PA des virus A/H1N1 humain et aviaire de 1918. Des mutations similaires à celles observées dans la souche H1N1 humaine de 1918 ont été identifiées dans les souches HPAI des virus aviaires H5N1 et H7N7 qui ont causé des décès humains. Ceci était l'hypothèse que le virus pandémique de 1918 n'est pas issu d'un réassortiment génétique mais est bien un virus aviaire qui s'est adapté à l'homme *in toto*.

### INFECTION HUMAINE PAR LE VIRUS AVIAIRE

C'est en 1997 que l'infection humaine par le virus A/H5N1 a été rapportée pour la première fois à Hong Kong (18 cas dont six décès) suite à un épisode de grippe aviaire. Un abattage systématique de la volaille sur l'île ainsi que des mesures hygiéniques de désinfection mirent fin à l'épizootie et donc à toute transmission de l'infection à l'homme. Le virus émergea à nouveau chez l'homme en 2003 avec deux cas dont un décès, suite à un nouvel épisode de grippe aviaire à Hong Kong.

Depuis lors le virus A/H5N1 a évolué et des souches antigéniquement différentes de celle identifiée à Hong Kong furent responsables en 2004 d'épizooties de grippe aviaire au Sud Viêt-nam et en Thaïlande. Ces épizooties se propagèrent dans une grande partie du Sud Est asiatique où le virus, devenu enzootique chez la volaille dans au moins cinq pays, est responsable de l'apparition régulière de nouveaux foyers épizootiques (novembre 2005). Le virus A/H5N1 ne possédant pas la structure moléculaire de surface lui permettant de se lier aisément aux récepteurs des cellules épithéliales respiratoires humaines, pourrait entrer de force dans l'arbre respiratoire, comme d'autres virus à ARN avec un taux de réplication élevé. Ceci expliquerait les cas actuels d'infection humaine en Asie du Sud-Est (132 cas dont 68 décès au 25 novembre 2005) qui résultent presque tous d'un contact très étroit avec de la volaille malade ou morte et d'une exposition à une charge virale très élevée.

Le tableau clinique de l'infection chez l'homme est particulièrement sévère et grevé d'une mortalité importante (52 %). Les personnes jeunes semblent plus susceptibles d'être atteintes d'une forme pulmonaire évoluant rapidement en détresse respiratoire et d'une atteinte systémique marquée par une insuffisance rénale et circulatoire. Au point de vue hématologique, la lymphopénie est la découverte la plus fréquente et est associée à un pronostic sombre. Cette sévérité clinique serait due à une première réaction immunitaire

disproportionnée, à savoir la réponse immunitaire innée non spécifique, chargée de contrôler la réplication virale par la production de cytokines (" *cytokines storm* ").

L'infection humaine par le virus de la grippe aviaire est donc sévère mais ne pose pas de problèmes de contagiosité, même si quelques cas secondaires anecdotiques ont été décrits. La sérologie négative du personnel soignant est à cet égard rassurante, surtout si des mesures de protection sont correctement appliquées. En cas de grippe aviaire en Europe, le personnel chargé d'éliminer la volaille malade disposera d'une protection mécanique et médicamenteuse (oseltamivir pendant toute la durée du contact). Ce personnel sera aussi vacciné contre la grippe saisonnière pour éviter le risque théorique de réassortiment génétique suite à une co-infection par les sous-types viraux humain et aviaire.

### EMERGENCE D'UN VIRUS INFLUENZA PANDEMIQUE

Plusieurs épidémies clairement liées à l'influenza sont décrites depuis le douzième siècle. Il n'est pas aisé de faire la distinction entre épidémies saisonnières majeures et pandémie d'influenza, signifiant l'apparition d'un tout nouveau virus contre lequel la population n'a aucune protection immunologique. Toutefois, certaines caractéristiques sont indicatrices d'une pandémie de grippe (début au printemps ou en été, vagues successives, début en Afrique). Au siècle dernier par contre, trois pandémies ont été clairement documentées, avec confirmation virologique. La plus sévère fut sans conteste la grippe espagnole de 1918 responsable de 20 à 40 millions de décès de par le monde. Il n'a jamais été documenté qu'une pandémie de grippe soit précédée d'épizooties de grippe aviaire. Un autre constat intéressant est que le sous-type viral pandémique remplace les sous-types d'influenza A responsables des épidémies saisonnières qui précèdent (" *vanishing trick* "), à l'exception du virus A/H1N1 qui réapparut en 1977, probablement accidentellement, sans disparition concomitante du virus A/H3N2 circulant. Si l'O.M.S. déclare une pandémie de grippe, la production par l'industrie des vaccins humains saisonniers multivalents sera remplacée par celle d'un vaccin pandémique monovalent, afin d'augmenter la capacité et la rapidité de production.

Avant l'épisode asiatique actuel, le candidat le plus probable pour une émergence pandémique était le virus A/H2N2 disparu en 1968 et contre lequel tous les individus nés après cette date ne sont pas immunisés.

Depuis l'émergence, à la fin de 2003, du virus A/H5N1 au Sud Viêt-nam responsable de nombreux foyers de grippe aviaire, plusieurs cas d'infection humaine ont été décrits. Ces foyers n'ont jamais été éteints et se sont dispersés à l'heure actuelle dans 16 pays d'Eurasie, et des cas humains ont été décrits dans cinq pays (Viêt Nam, Thaïlande, Cambodge, Indonésie et Chine). Cette endémicité entrecoupée de foyers épidémiques est accompagnée de plusieurs

observations inattendues qui sont source d'inquiétude : la distribution géographique sans précédent du virus, le passage plus ou moins aisé de la barrière des espèces (hommes, chats, tigres, léopards, civettes), la pathogénicité chez les oiseaux sauvages qui sont normalement porteurs sains, la résistance primaire aux antiviraux inhibiteurs de la pompe à protons (amantadine et rimantadine), la dispersion géographique sur une large échelle du virus par les oiseaux migrateurs et le commerce ou le trafic illégal d'oiseaux.

D'autres faits sont inquiétants : par rapport au virus humain H3N2, il n'y a que deux acides aminés de différence dans le site de liaison du virus H5N1 et il ne faudrait donc que quelques mutations pour que le tropisme du virus n'évolue vers les récepteurs  $\alpha$  2,6 de type humain. Une étude fait même mention d'une affinité modérée de deux souches virales A/H5N1 toute récentes pour les récepteurs humains en raison d'un seul acide aminé de différence.

Plus le virus circule abondamment, plus la probabilité est grande de voir apparaître des mutations permettant l'adaptation du virus A/H5N1 à l'homme. En outre, la circulation de virus humains hivernaux H3N2 et/ou H1N1 augmente également la probabilité de réassortiment avec le virus A/H5N1.

A côté de cette augmentation du risque d'un réassortiment génétique ou d'une adaptation *in toto* du sous-type A/H5N1, il convient également de considérer les cas d'infection humaine par le sous-type aviaire A/H9N2 rapportés dans le sud de la Chine et à Hong Kong. Ce virus, réassortant multiple du virus A/H5N1 pour d'autres segments génomiques, circulant

chez le porc et particulièrement commun parmi la volaille domestique, aurait des capacités de liaison aux récepteurs humains. Tous ces facteurs font de ce sous-type A/H9N2 un candidat non négligeable pour une prochaine pandémie.

## CONCLUSION

La grippe aviaire due au virus influenza A/H5N1 qui sévit actuellement en Eurasie peut infecter l'homme si des conditions de promiscuité avec des oiseaux infectés sont présentes. Le risque de transmission secondaire pour le personnel soignant et les travailleurs du secteur de la volaille est actuellement très faible et ne nécessite que des mesures de précaution limitées (chimio prophylaxie à l'oseltamivir et protection vestimentaire). Aujourd'hui, le risque est donc essentiellement vétérinaire et économique. Toutefois, la durée des épizooties et leur extension géographique alourdissent le risque déjà préexistant d'émergence d'un virus pandémique. Plusieurs conditions moléculaires et environnementales sont réunies pour qu'un réassortiment génétique, phénomène à l'origine des deux dernières pandémies, ou une adaptation du virus A/H5N1 à l'homme ne s'opère. Dans les pays industrialisés, les plans de préparation et de riposte à une pandémie semblent adaptés la situation, mais la grande priorité reste l'extinction des foyers aviaires asiatiques. Si ces derniers ne sont pas éliminés, l'émergence d'un virus grippal pandémique semble hautement probable.

Bibliographie disponible sur simple demande

\* \* \*

## LES REMERCIEMENTS DU COMITE DE REDACTION AUX REVIEWERS

Nous tenons à remercier vivement les collègues qui, au cours de l'année 2005, ont remarquablement analysé les **articles** et les **livres** soumis à leur expertise.

M. ABRAMOWICZ, M. ADLER, Y. ANDRIANNE, Th. APPELBOOM, F. AVNI, J. AZAGRA, D. BAEYENS-VOLANT, D. BALERIAUX, P. BARLOW, P. BERGMANN, J. BERRE, J.M. BOEYNAEMS, Th. BOSSCHAERT, M. BOSSENS, J. BREMEN, D. BRON, J. BROTCHE, M. Buset, M. CORDONNIER, B. CORVILAIN, F. COTTON, J.M. CUVELIER, B. DACHY, Ch. DANGOISSE, A. DANGUY, J.C. DAUBRESSE, G. DECAUX, P. DECOODT, J.P. DEGAUTE, A. DELBAERE, M. DELHAYE, V. DELVENNE, A. DE MEY, J.A. DE MUYLDER, L. DEVOS, D. DEVRIENDT, J. DEVRIENDT, P. DE VUYST, A. DE WEVER, O. DE WITTE, M. DRAMAIX-WILMET, J. DUCOBU, P. DUPONT, A. EHONGO, W. FEREMANS, J.M. FOIDART, A. FRIART, J.M. GERARD, P.A. GEVENOIS, B. HANSON, S. HASSID, M. HEENEN, F. HUT, J. HUTSEBAUT, K. ISMAILI, F. JACOBS, J. KERGER, M. KUTNOWSKI, R. LAGASSE, O. LE BON, P. LECLERCQ, J. LECOMTE, C. LEDENT, M. LEEMAN, Ph. LHEUREUX, M. LIBOTTE, A. LINET, P. LINKOWSKI, D. LOSSIGNOL, F. LOTSTRA, H. LOUIS, S. LOURYAN, J.M. MAES, S. MAES, M. MALARME, F. MASCART, N. MAVROUDAKIS, C. MELOT, P. MENDES DA COSTA, E. MOLS, F. NEF, P. NOEL, J. NORTIER, C. NOUWYNCK, A. PERETZ, M. PICCART, Ph. PUTZ, E. QUOIX, M. RENARD, M. ROLAND, M. ROOZE, S. ROZENBERG, M. SCHETGEN, M. SCHITTECATTE, Ph. SIMON, M. SONG, D. SOUERY, M. STRUELENS, B. SWENNEN, E. THIRY, J.M. THOMAS, J.L. VACHIERY, J. VAN CAUTER, F. VAN DEN BRULE, J. VAN GEEL, A. VAN GOSSUM, J.L. VANHERWEGHEM, Y. VAN LAETHEM, C. VAN PACHTERBEKE, O. VAN REETH, R. VAN VELTHOVEN, J.P. VAN VOOREN, Th. VELU, P. VERBANCK, J.L. VINCENT, E. WESPES, M. WISSING, D. ZEGERS DE BEYL