

# La grippe aviaire en Asie: quelles sont les démarches au laboratoire?

**L'épidémie d'influenza aviaire touche plusieurs pays de l'Asie du Sud-Est. Les autorités essaient de contrôler l'épidémie en éliminant les poulets infectés, mais pour l'instant de nouveaux foyers ont encore été détectés.**

Werner Wunderli

Les observations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) montrent que la transmission des virus de la grippe aviaire à l'homme n'est pas un phénomène rare (tableau 1). Mais le nouveau type de virus pourrait causer une pandémie, si le virus d'origine aviaire arrive à se «mélanger» avec un virus qui peut infecter l'homme. Durant le 20<sup>e</sup> siècle, nous avons eu quatre pandémies et chaque fois un mélange de ce type en était l'origine (tableau 1). Quelles sont les conditions qui peuvent favoriser un mélange («antigenic shift»)? Un hôte doit être infecté avec deux types de virus différents. Le virus de la grippe possède un génome segmenté, et si une telle infection à double se produit, les différents segments sont distribués d'une manière aléatoire dans la population de virus mélangé. Dans de rares cas, un virus qui a la capacité de circuler dans la population en possédant une ou deux nouvelle(s) protéine(s) de surface est produit. Contre un tel nouveau type de virus, il n'existe pas d'immunité dans la population et sous ces conditions, il peut facilement circuler et devenir la cause d'une pandémie.

Comme les observations le montrent (tableau 1), des transmissions de l'animal à l'homme ont été observées, mais sans cette adaptation. C'est la situation actuelle en Asie. Chez les oiseaux, il existe un immense réservoir de différents types de souches et de variantes des virus d'influenza A. Les oiseaux sauvages sont souvent infectés d'une manière asymptomatique. Les virus possédant le type d'hémagglutinine H5 ou H7 peuvent devenir pathogènes



pour les oiseaux. Tout d'abord, ils infectent des oiseaux sauvages d'une manière asymptomatique. Mais en circulant chez les oiseaux, le virus peut accumuler des mutations qui le rendent très pathogène pour les poulets. Dans la situation actuelle, le virus a circulé depuis quelque temps en Asie. A plusieurs reprises, il est apparu dans les poulets. Sa présence a été découverte seulement après diagnostic de cas humains (tableau 1). Par exemple en 1997, 18 cas ont été prouvés dont 6 personnes sont décédées. Un peu avant la détection du premier malade, des épidémies chez des poulets ont été observées à Hongkong. La transmission du poulet à l'homme avait été interrompue en éliminant rigoureusement tous les poulets. En 2003, des cas humains ont été observés dans une famille, mais à ce moment-là d'autres

observations n'avaient pas été faites sur la circulation de ce virus chez les poulets. En janvier 2004, une nouvelle période d'épidémies a été déclenchée. Apparemment, le virus influenza A (H5N1) n'a pas arrêté de circuler dans un réservoir inconnu ou chez les poulets. Le passage non détecté chez les poulets a permis au virus d'accumuler des mutations pour devenir plus pathogène.

## La transmission

Le virus de la grippe aviaire est sécrété dans les fientes. Le virus d'origine aviaire est plus résistant contre une inactivation que le virus de la grippe adapté à l'homme. A des températures entre 0 °C et 10 °C, il peut résister à une inactivation pendant plusieurs jours. A des températures ambiantes, le virus résiste environ 24 heures. Pour

ces raisons, les contacts directs avec des sécrétions du poulet ou avec des poulets vivants représentent un risque d'exposition à une grande quantité de virus. Dans des cas peu fréquents, la transmission à l'homme et l'infection de celui-ci est possible. Actuellement, le nombre des cas exposés mais non infectés n'est pas connu. Jusqu'à maintenant, chez tous les cas infectés, un contact direct avec des poulets vivants ou avec des sécrétions a pu être mis en évidence. Aucune transmission inter-humaine n'a pu être détectée.

Pourquoi? Le virus influenza A (H5N1) est spécialisé dans l'infection des cellules du poulet. Pour infecter une cellule, le virus doit reconnaître les récepteurs de la cellule hôte (poulet). La structure du récepteur de la cellule

humaine est un peu différente, et pour cette raison l'infection des cellules humaines (du tractus respiratoire) ne fonctionne pas très bien avec les virus d'origine aviaire. A l'heure actuelle, seulement 29 cas ont été confirmés par l'OMS (tableau 2).

#### Caractéristiques cliniques

La grippe aviaire a des caractéristiques cliniques classiques qui sont la fièvre, la sensation de malaise, des céphalées, myalgies et des symptômes respiratoires qui sont une toux et souvent un mal de gorge. La présence d'un état fébrile est une donnée essentielle. Concernant la grippe aviaire chez l'homme, on doit s'attendre à un infiltrat radiologique et des répercussions sensibles sur la fonction respiratoire.

La période d'incubation de la grippe est relativement courte, en moyenne deux jours et parfois jusqu'à cinq jours. Il faut déterminer par l'anamnèse si une personne a séjourné dernièrement dans une région où sévit la grippe aviaire et si elle a eu des contacts étroits avec la volaille malade. Un contact très étroit avec une personne malade vivant dans cette région peut être considéré comme motif de suspicion. Une grippe aviaire peut être considérée comme exclue si la période d'incubation excède 7 jours. Actuellement, le virus qui infecte l'homme en Asie possède les caractéristiques d'un virus aviaire. Aucune séquence nucléotidique du type d'un virus pathogène pour l'homme fut trouvé jusqu'à présent.



Tableau 1: Evénements des infections grippales au 20<sup>e</sup> siècle

Année	Type de virus d'influenza	Origine	Problèmes
1918	H1N1: grippe espagnole	D'origine porcine ou d'oiseau: virus H1N1 portant des mutations	Pandémie: plus que 20 millions de décès
1957	H2N2: grippe asiatique	Probablement une infection mélangée dans un animal avec H1N1 (humain) et H2N2 (aviaire) en Asie	Pandémie importante, H1N1 a disparu
1968	H2N3: grippe de Hongkong	Probablement une infection mélangée d'un animal avec H2N2 humain et H3N? (aviaire) en Asie	Pandémie importante, H2N2 a disparu
1976	H1N1: grippe porcine	Etats-Unis/New Jersey: virus a circulé chez les porcs depuis 1930	Epidémie localisée dans un camp militaire
1977	H1N1: grippe de la Russie	Source inconnue mais le virus est très proche du virus qui a provoqué l'épidémie en 1950	Pandémie modérée
1986	H1N1	Virus porcin d'origine aviaire (Pays-Bas)	1 décès
1988	H1N1: grippe porcine	Etats-Unis/Wisconsin	1 décès après exposition à un porc malade
1993	H3N2	Pays-Bas: réassortiment entre influenza A (H3N2) humain et H1N1 aviaire	2 enfants avec maladie banale
1995	H7N7	Royaume-Uni: virus de canard	Une personne avec conjonctivite
1997	H5N1: grippe du poulet	Hongkong: virus dans les poulets	18 cas confirmés dont 6 décès

#### Détection du virus au laboratoire

Dans le cas d'un sujet présentant une histoire compatible avec une grippe aviaire, il est essentiel d'appliquer des mesures de sécurité pour la manipulation des prélèvements, en accord avec le laboratoire concerné. A ce sujet-là, il est conseillé de suivre les recommandations de l'OFSP et de mettre au courant le médecin cantonal.

Dans un cas suspect, tous les prélèvements comme les frottis nasaux, frottis nasaux profonds, les sécrétions nasopharyngées, lavages nasaux et les frottis de gorge contiennent le virus. Mais le virus peut aussi être détecté dans les lavages bronchoalvéolaires. Les prélèvements venant du nasopharynx contiennent la plus grande quantité du virus.

En ce qui concerne le transport des prélèvements, les recommandations de l'OFSP ([www.bag.admin.ch](http://www.bag.admin.ch)) doivent être suivies.

Concernant les précautions au laboratoire, les manipulations des échantillons doivent être faites avec un niveau de sécurité 3 (BSL3) jusqu'à l'inactivation du virus (par exemple par une extraction de l'ARN virale).

Pour le dépistage de l'influenza A (H5N1) dans les prélèvements, il est indispensable de les récolter dans les trois premiers jours après le début des symptômes. Il y a plusieurs possibilités de détecter ce virus:

Les tests rapides qui sont commercialisés en Suisse sont en principe ca-



pables de détecter ce virus. Par contre la sensibilité de ces tests pour la détection du virus de la grippe aviaire n'est pas connue. La sensibilité de ces réactifs est limitée pour les virus humains, et pour les virus aviaires elle ne sera donc pas meilleure. De plus, ces tests ne peuvent pas distinguer une influenza A (H5N1) des autres virus d'influenza A humains.

Le virus d'influenza A (H5N1) venant des patients peut être cultivé et ensuite détecté par une immunofluorescence. Au Centre National d'Influenza, une première caractérisation (d'inhibition d'hémagglutination) du virus sera possible avec l'aide des réactifs mis à disposition par l'OMS. En tous les cas, les souches détectées doivent être envoyées au centre de référence à Londres.

Le dépistage par RT-PCR («reverse transcription polymérase chain reaction») est une alternative valable et recommandée pour le dépistage du génome viral. Le génome qui code pour l'hémagglutinine du virus circulant actuellement au Viêt Nam a été

#### Tableau 2: Nombre de cas humains avec influenza A (H5N1)

Uniquement les cas confirmés sont comptés.  
Mise à jour: 10 mars 2004

Pays	Nombre total des cas	Décès
Thaïlande	11	7
Viêt Nam	22	15
<b>Total</b>	<b>33</b>	<b>22</b>

L'information a été obtenue à l'adresse suivante:  
[http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/country/cases\\_table\\_2004\\_03\\_10/en/](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2004_03_10/en/)

séquéncé, l'ordre des séquences ayant été mis à disposition par l'OMS. On trouve maintenant les séquences dans les banques de données électroniques. La technique pour le dépistage du virus influenza A (H5) par RT-PCR en temps réel est maintenant disponible au Centre National d'Influenza. Il est possible que d'autres laboratoires mettent des techniques comparables à disposition. En tous cas, il est important

de respecter les recommandations de l'OFSP.

#### Adaptation du virus à l'homme

Nous avons vu que la transmission du virus de la grippe venant d'un réservoir animal n'est pas un phénomène si rare (tableau 1). La transmission de l'animal à l'homme et son infection peuvent apparemment se faire à condition que l'exposition soit intense: les maladies humaines induites ainsi s'appellent zoonoses. Les virus de la grippe (aviaire) utilisant l'homme comme hôte n'ont pas la capacité de passer d'homme à homme (figure 1). Une telle adaptation serait cependant possible: le virus devrait alors acquérir des séquences d'autres types de virus d'influenza A mieux adaptés à l'homme. Une condition qui pourrait favoriser une telle adaptation du virus serait de continuer à laisser sauter le virus aviaire à l'homme ou au porc en même temps que les autres virus d'influenza A (humains) circulent en parallèle (figure 1). Sous ces conditions, le risque

FÜR DIE ZUKUNFT  
DER «PIPETTE»  
WÜNSCHEN WIR VIEL  
ERFOLG.



Diagnostics

Roche Diagnostics (Schweiz) AG  
6343 Rotkreuz  
[www.roche-diagnostics.ch](http://www.roche-diagnostics.ch)

existe qu'un virus s'adapte à l'homme en acquérant un nouveau type d'héماغglutinine. Ce nouveau type de virus aurait ainsi la capacité de causer une pandémie. Le risque qu'une telle adaptation se produise ne peut pas être chiffré. Mais il faut en tous cas éviter que le virus continue à être transmis à d'autres animaux ou à l'homme. Pour cette raison, il est important de supprimer la circulation du virus chez les poulets.

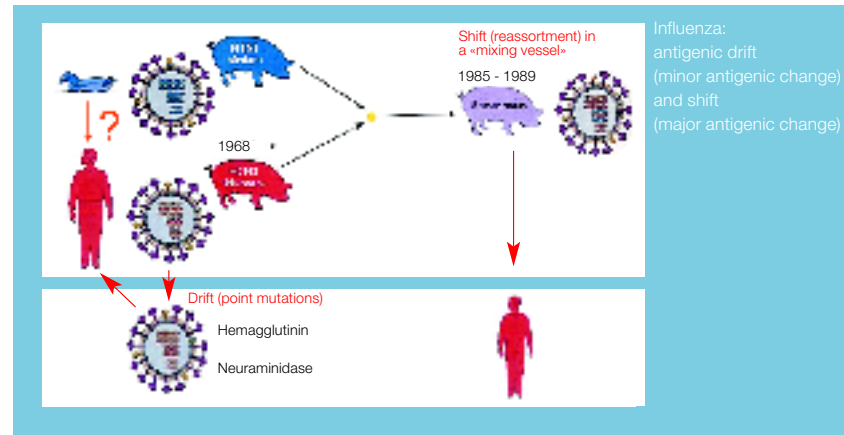
**Vaccin et traitement**

Des laboratoires spécialisés et en étroite collaboration avec l'OMS sont en train de sélectionner des souches du virus d'influenza A (H5N1) qui peuvent être utilisées pour la production d'un vaccin. Il s'agit d'une tâche délicate parce que ce virus est très pathogène pour les poulets et aussi pour les œufs fertilisés qui sont utilisés pour la production du vaccin. Pour l'instant, il est difficile de prédire quand une souche valable sera prête pour une éventuelle production.

Les inhibiteurs de la neuraminidase sont a priori efficaces tant à titre préventif que thérapeutique. Les deux médicaments disponibles en Suisse sont le Tamiflu et Relenza. Ces deux inhibiteurs avaient été testés in vitro contre des influenzas A (H5N1) venant de l'épidémie de 1997 et contre d'autres virus d'influenza d'origine aviaire. Apparemment, les deux médicaments ont inhibé la multiplication de ces

virus. Pour les souches qui circulent actuellement en Asie, des expériences en laboratoire sont en cours. Concernant le Symmetrel, des expériences in vitro ont démontré que le virus qui circule au Viêt Nam porte une mutation qui rend le virus résistant contre ce médicament.

Dr Werner Wunderli  
Responsable du Centre National d'Influenza  
Laboratoire Central de Virologie



**Figure 1: Possibilités d'une adaptation d'un virus d'origine aviaire à l'homme**



**ImmunoCAP™ 250**

*Neue Massstäbe in der Automation für die in-vitro Allergiediagnostik*

**ImmunoCAP™**

Is it allergy?

**ImmunoCAP™**  
Ekzem

**ImmunoCAP™**  
Asthma/Rhinitis perennial

**ImmunoCAP™**  
Asthma/Rhinitis saisonal

*Für eine symptomorientierte Basis-Allergiediagnostik bei Kindern*



**Haben Sie Fragen? Rufen Sie uns an unter 043 343 40 50**  
Lagerstrasse 14, 8600 Dübendorf

**PHARMACIADiagnostics**