

GRIPPE AVIAIRE : UN VIRUS EN EMBUSCADE

H. TOLOU

- Travail de l'unité de virologie tropicale (H.T., Professeur agrégé du Val de Grâce, Chef de service), Institut de médecine tropicale du service de santé des armées, BP 46, 13998, Marseille Armées, France.
- Courriel : imtssa.vro@wanadoo.fr

Med Trop 2005 ; 65 : 25-26

Depuis décembre 2003, le virus grippal H5N1, responsable d'une grippe aviaire ou «grippe du poulet», frappe les élevages de volailles des pays d'Asie. Naturellement très pathogène pour certaines espèces, dont les poulets, il a provoqué une véritable hécatombe dans 8 pays (Cambodge, Chine, Indonésie, Japon, Laos, Corée du Sud, Thaïlande, Viêt-nam) dans les premiers mois de 2004. Mais c'est surtout un abattage systématique qui a éliminé les volatiles par centaines de millions (!) lorsqu'il est apparu que le virus s'étendait rapidement et qu'il pouvait se transmettre à l'homme pour provoquer une infection respiratoire extrêmement sévère, d'évolution mortelle dans la plupart des cas. Du 30 décembre 2003 au 17 mars 2004, 12 cas ont été confirmés en Thaïlande et 23 au Viêt-nam, et on a déploré 23 décès. Pour tous ces cas, on a constaté qu'un contact étroit avec des poulets malades ou morts de grippe était sans doute à l'origine de la contamination, et il semble qu'il n'y ait jamais eu de transmission inter-humaine. Au deuxième trimestre 2004, tous les pays touchés ont déclaré avoir stoppé l'épidémie aviaire, et on n'a plus rapporté de cas humains. La menace semblait écartée, mais le virus a refait son apparition au mois de juin, à nouveau au Cambodge, en Chine, en Indonésie, en Thaïlande et au Viêt-nam, mais aussi en Malaisie. De nouveaux cas sporadiques de transmission à des sujets vivant au contact des oiseaux infectés ont été signalés, toujours avec la même gravité, mais surtout, une mère thaïlandaise s'est contaminée au chevet de sa fille malade hospitalisée. Ce cas, considéré à ce jour comme unique, est venu renforcer la pire crainte conçue depuis l'apparition de ce virus redoutable : celle d'une adaptation le rendant capable d'une transmission inter-humaine efficace.

La grippe est une infection dont les épidémies sévissent avec une grande régularité à la saison froide, partout dans le monde. Malgré sa banalité, elle présente plusieurs caractéristiques importantes. Considérée comme une infection généralement bénigne, elle peut se présenter sous des formes sévères ou compliquées, à l'origine d'une mortalité élevée, en particulier aux âges extrêmes de la vie. Tous les ans, près de 2000 personnes meurent de la grippe et de ses complications en France, alors qu'un réseau de surveillance spécifique et des moyens de prévention et de traitement (vaccin, molécules antivirales) sont disponibles. Généralement, les victimes de la grippe se comptent parmi les sujets aux défenses affaiblies : le terrain joue un rôle prépondérant dans la survenue des complications principalement respiratoires ou cardiaques.

On sait cependant que des facteurs d'origine virale peuvent également contribuer à une aggravation de la maladie. La référence en ce domaine est la pandémie dite de grippe espagnole qui s'est déclarée en 1918-1919, à laquelle on attribue 20 à 40 millions de morts, soit plus qu'à



Figure 1 - Pays concernés par les épidémies de grippe aviaire depuis fin 2003 et pays qui ont déclaré des cas de contamination humaine. Il est probable que plusieurs cas humains n'ont pas été diagnostiqués dans différents pays.

la première guerre mondiale qui s'achevait. Un fait marquant de cette pandémie a été l'importante mortalité constatée chez des sujets jeunes et en bonne santé. L'explication de cette sévérité se trouvait dans l'apparition d'un virus nouveau, très pathogène et présentant peu de communauté antigénique avec ceux qui circulaient auparavant. Ce virus a cessé de circuler depuis, mais les chercheurs ont pu en trouver des fragments dans des cadavres restés congelés dans les terres glacées du grand Nord.

Il existe en effet plusieurs virus de la grippe, très répandus chez l'homme et surtout chez les animaux. Ils appartiennent au genre *Orthomyxovirus*, ce sont des virus enveloppés dont le génome est constitué de 7 à 8 segments d'ARN simple brin. Chaque brin code une protéine virale. Cette structure génétique contribue de façon déterminante aux évolutions imprévues, brutales et importantes du virus (on qualifie ces évolutions de «shifts»), car elle permet des échanges faciles d'information génétique entre virus diffé-

rents. Des réassortiments de segments génomiques sont possibles chaque fois que deux virus infectent simultanément un même hôte, humain ou animal, et ils produisent des virus aux propriétés nouvelles, en partie imprévisibles. Ce phénomène s'ajoute à celui des mutations ponctuelles qui se produisent avec une grande fréquence chez les virus de la grippe, comme chez tout virus à ARN, et sont à l'origine de modifications virales de moins grande ampleur (les « drifts »).

Il existe trois types (A, B et C) de virus grippal, différenciés par leurs antigènes internes (protéine de capside et protéine de matrice), l'organisation de leur génome (8 fragments pour les types A et B, 7 pour C), l'existence dans le type C d'une seule protéine portant les deux activités hématagglutinine (HA) et neuraminidase (NA), séparées dans les autres types. Les virus de type A sont les plus fréquemment rencontrés chez l'homme. Ils sont aussi les plus souvent responsables d'infections sévères. A l'intérieur du type A, les différences de HA et NA définissent des sous-types. Ceux-ci sont ainsi désignés par les lettres H et N assorties d'un numéro. Jusqu'ici, les sous-types rencontrés chez l'homme ont été essentiellement H1N1, H2N2 et H3N2. Les virus portant d'autres types d'hématagglutinine sont connus chez les animaux, en particulier des oiseaux aquatiques. Ceux-ci constituent de ce fait un réservoir de virus qui peuvent un jour muter et se transmettre à l'homme ou céder des fragments de leurs génomes au cours d'événements de réassortiment. Ces événements sont favorisés chez des hôtes intermédiaires susceptibles à la fois aux virus humains et aux virus aviaires. Les cochons et sans doute d'autres mammifères peuvent jouer ce rôle. HA et NA sont les deux protéines antigéniques principales du virus grippal, contre lesquelles se développe l'immunité protectrice après infection ou vaccination. La population humaine n'est pas actuellement immunisée contre HA5 et le pouvoir pathogène de virus portant cet antigène peut ainsi s'exprimer chaque fois qu'il infecte des êtres humains.

Le virus aviaire H5N1 a été isolé pour la première fois en 1961 chez des oiseaux marins en Afrique du Sud. Il est répandu chez de nombreux oiseaux sauvages et il a commencé à provoquer de graves épidémies chez les oiseaux d'élevage. Il n'avait pas été détecté chez l'homme jusqu'en 1997, où il infecta 18 personnes à l'occasion d'une épidémie survenue dans les élevages de poulets de Hong Kong. Malgré la répétition des épisodes aviaires depuis cette date, le virus n'a pas acquis jusqu'ici la capacité de se transmettre efficacement d'homme à homme. Le danger pourrait venir d'un virus aviaire quelque peu modifié, ou à l'inverse d'un virus déjà adapté à l'homme qui ferait l'acquisition de HA5. L'ampleur des épidémies qui se succèdent maintenant dans le sud-est asiatique augmente la probabilité de survenue de ces modifications. Plus le virus se réplique, dans des hôtes de plus en plus nombreux et variés, et plus il peut subir de mutations. Celles-ci peuvent être sélectionnées par un passage chez des hôtes différents ; or on sait que le virus infecte plusieurs races d'oiseaux parfois de façon silencieuse, comme les canards domestiques qui représentent de vastes populations vivant au contact des hommes. Il infecte aussi des mammifères, et particulièrement des félins sauvages et domestiques (1,2). Enfin, on a trouvé des traces d'infection par le virus H5 chez des cochons, qui peuvent simultanément porter des virus humains (3).

La situation est donc préoccupante. Elle a suscité de multiples interventions de l'OMS et une inquiétude amplement relayée par les médias (Fig. 1). Bien que le Cambodge, la Chine, l'Indonésie, la Malaisie et la Thaïlande aient déclaré avoir stoppé l'épidémie fin 2004, on considère aujourd'hui que H5N1 va devenir endémique dans les populations aviaires, au moins en Asie (et au delà si les mesures visant à contrôler les exportations d'animaux contaminés vers les autres régions du globe s'avèrent inefficaces). Depuis le début de 2005, il frappe à nouveau le Viêt-nam, alors que les célébrations du Nouvel An qui ont eu lieu s'accompagnent traditionnellement d'une consommation accrue de viande de poulet. L'élevage et le transport des volatiles se sont donc intensifiés, au moment où près de 200 000 vietnamiens vivant dans des pays étrangers vont retourner auprès de leur famille à l'occasion des fêtes, puis revenir dans leur pays d'adoption. Encouragées par l'OMS, les autorités ont dû intervenir de façon très ferme à l'intérieur et aux frontières du Viêt-nam, contrôlant les transports de volailles et organisant des abattages massifs de poulets, de pigeons et maintenant de canards (on annonce que 210 000 ont été éliminés dans la seule Ho Chi Minh Ville dans la première semaine de février!). Malgré cela, 12 nouveaux malades sont décédés depuis le 30 décembre, et les foyers se développent dans plusieurs provinces du pays. Tout récemment, un autre foyer a été décelé au Cambodge, après qu'une habitante soit décédée de la grippe aviaire dans l'hôpital vietnamien où elle avait été admise (4).

Beaucoup des conditions qui pourraient favoriser l'adaptation du virus H5N1 à l'homme sont réunies, mais le moment où elle se produira reste imprévisible. Dans la pire des hypothèses, le virus pourrait alors s'étendre au monde entier en quelques semaines grâce à la rapidité et à l'intensité des transports actuels, et faire 100 millions de victimes. On ne dispose pas de vaccin spécifique, bien que les fabricants se préparent pour des essais cliniques (3). L'efficacité d'une immunité croisée, développée après infection ou vaccination contre les virus humains qui ont déjà circulé, est discutée. H5N1 s'étant montré résistant à l'amantadine et à la rimantadine, nous ne pourrions sans doute compter que sur l'oseltamivir et le zanamivir pour soigner les malades. Les pays qui en ont les moyens ont déjà pensé à constituer des stocks de ces molécules.

On peut encore espérer que l'adaptation ne se produira pas, ou que le virus « humanisé » ne conservera pas le pouvoir pathogène du virus aviaire. Dans ce cas, la Nature aura « échoué », là où l'Homme, qui vient de reconstituer le virus de 1918 sans prendre la précaution de l'enfermer dans un P4 (5), réussira peut-être ■

RÉFÉRENCES

- 1 - KEAWCHAROEN J, ORAVEERAKUL K, KUIKEN T *et Coll* - Avian influenza H5N1 in tigers and leopards. *Emerg Infect Dis* 2004; **10** : 2189-2191.
- 2 - KUIKEN T, RIMMELZWAAN G, VAN RIEL D *et Coll* - Avian H5N1 influenza in cats. *Science* 2004; **306** : 241.
- 3 - CDC Update, Recent avian influenza outbreaks in Asia, 14 Jan 2005 (www.cdc.gov/flu/avian/outbreaks/asia.htm).
- 4 - PROMED, 5 Feb 2005, 17:01:07 - 0500 (www.promedmail.org).
- 5 - KOBASA D, TAKADA A, SHINYA K *et Coll* - Enhanced virulence of influenza A viruses with the haemagglutinin of the 1918 pandemic virus. *Nature* 2004; **431** : 703-707.