



3 → Le point sur le virus de la nouvelle grippe A(H1N1)v

[Update on the new A\(H1N1\)v influenza virus](#)

Introduction

Les virus influenza A sont classés en sous-types sur la base de leurs deux glycoprotéines d'enveloppe, l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA). Chez les oiseaux aquatiques, qui constituent le réservoir de la diversité génétique des virus influenza A, 16 espèces d'hémagglutinine (H1 à H16) et neuf espèces de neuraminidase (N1 à N9) ont été répertoriées à ce jour. Chez différentes espèces de mammifères domestiques comme le porc ou le cheval, certains sous-types de virus influenza A se sont établis, donnant lieu à une transmission au sein de l'espèce et à des foyers d'infection et des épizooties. L'adaptation à l'espèce humaine de nouveaux sous-types viraux est à l'origine des pandémies de grippe. Ainsi, des virus de sous-type H1N1, H2N2 et H3N2 ont été introduits dans la population humaine respectivement en 1918 (grippe espagnole), 1957 (grippe asiatique) et 1968 (grippe de Hong Kong). Depuis la réintroduction, lors de la grande épidémie de grippe Russe russe, de virus H1N1 qui circulaient chez l'homme dans les années 1950, deux sous-types de virus grippaux A(H3N2) et A(H1N1) sont responsables des épidémies de grippe saisonnière.

Virus grippal chez le porc

Chez le porc, les premiers virus isolés en 1930 par Robert Shope sont de sous-type H1N1 et constituent le lignage dit « porcin classique » [1]. Ces virus ont vraisemblablement été introduits chez le porc à partir de l'homme lors de la pandémie de 1918. D'autres virus d'origine humaine ou aviaire, notamment de sous-type H3N2 et H1N1, ont été introduits chez le porc, établissant des lignages de virus porcins dits d'origine « humaine » ou « aviaire », respectivement. Du fait d'une évolution indépendante des virus porcins selon la localisation géographique, on distingue également des lignages nord-américain ou eurasiatique. La co-circulation de virus de différentes origines chez

le porc a donné lieu à des événements de réassortiment par échange de segments génomiques dérivés de différents lignages. Ainsi, différents virus de sous-type H1N1, H1N2 et H3N2 co-circulent aujourd'hui chez le porc tant sur le continent nord-américain qu'en Europe et en Asie [2-4].

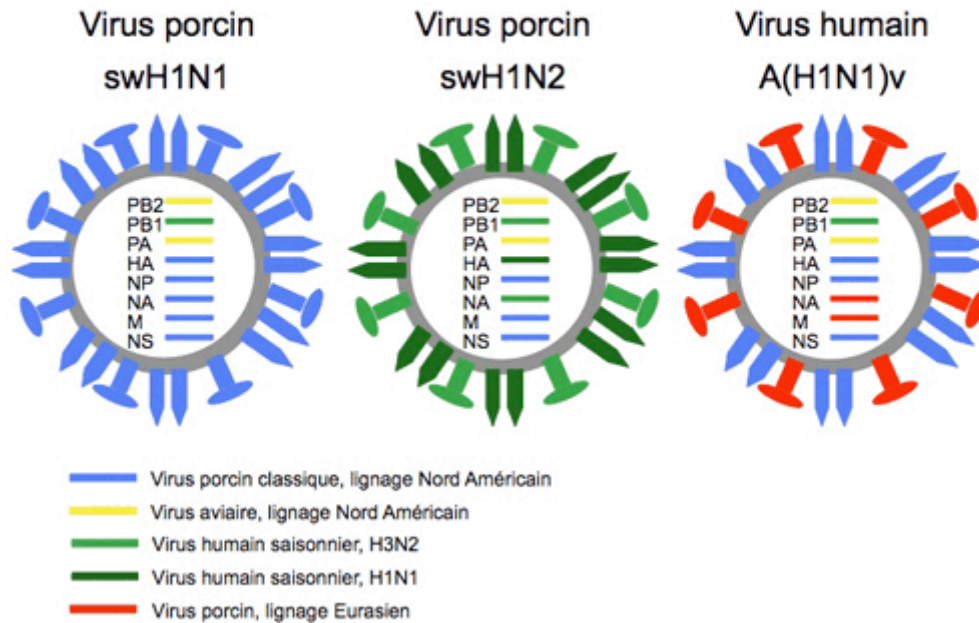
Transmission de virus porcins à l'homme

Des cas de transmission de virus porcins à l'homme, pour la plupart de sous-type H1N1 et plus rarement de sous-type H3N2, ont été rapportés à de multiples reprises [5]. Tous avaient pour origine un contact avec des porcs, et des analyses sérologiques ont mis en évidence un risque accru chez les professionnels en contact avec les porcs [6,7]. Ces cas sporadiques, généralement bénins, n'ont pas donné lieu à l'établissement d'une transmission interhumaine. La seule exception concerne l'épisode survenu en 1976 à Fort Dix, New Jersey, États-Unis, au cours duquel une transmission interhumaine significative d'un virus porcin H1N1 a donné lieu à 230 cas d'infection dont 12 hospitalisations et un décès, bien qu'aucun contact avec des porcs n'ait été documenté [8]. Aux États-Unis, entre décembre 2005 et février 2009, 11 cas humains sporadiques d'infection respiratoire par un virus porcin ont été détectés dont un sans lien établi avec des porcs [9]. Les virus en cause, dits « triple réassortants » prédominants dans la population porcine aux États-Unis, possèdent des segments dérivés du lignage porcin classique nord-américain (segments NP, M, NS), du lignage aviaire nord-américain (segments PB2, PA) et du lignage humain H3N2 (segment PB1), associés aux segments H1 et N1 du lignage porcin classique pour les virus H1N1 (10 cas) ou aux segments H1 et N2 des lignages humains H1N1 et H3N2, respectivement pour les virus H1N2 (1 cas).

Figure : Origine des segments génomiques des virus porcins à l'origine de cas d'infection chez l'homme aux États-Unis et du nouveau virus A(H1N1)v

Pasteur, Paris,
France
4/ Plateforme de
génotypage des
pathogènes et santé
publique (P50)

Virus Triple réassortants



Origine porcine des nouveaux virus A(H1N1)v

Des nouveaux virus A(H1N1)v d'origine porcine, identifiés initialement aux États-Unis chez deux patients de retour du Mexique, se sont avérés également responsables d'une épidémie atypique de grippe au Mexique. Dotés d'une capacité de transmission interhumaine avérée, ils ont diffusé au Canada, en Europe, en Amérique latine, au Japon et en Australie et sont aujourd'hui **détectés dans 69 pays**. L'analyse génétique des nouveaux virus A(H1N1)v a révélé qu'ils partagent les segments des virus porcins H1N1 « triple réassortants », mais qu'ils dérivent leurs segments NA et M de virus porcins appartenant au lignage eurasiatique (figure). Cette combinaison inédite de segments n'a jamais été identifiée auparavant chez les virus porcins ou humains.





3 → Le point sur le virus de la nouvelle grippe A(H1N1)v

[Update on the new A\(H1N1\)v influenza virus](#)

Détection et isolement des virus A(H1N1)v en France

En France, la recherche de virus A(H1N1)v est réalisée pour les cas classés comme possibles ou probables selon des critères clinico-épidémiologiques. Sur la base de la détection d'un virus influenza A par RT-PCR ciblant le gène M, les cas classés comme probables ont fait l'objet d'analyses virologiques complémentaires. Ainsi, par RTP-PCR en temps réel, parmi les 2 124 signalements, 11 et 7 prélèvements ont été trouvés positifs pour les virus grippaux saisonniers A(H1N1) et A(H3N2) respectivement, et la présence du nouveau virus A(H1N1)v a été confirmée pour 58 cas à l'aide d'une RT-PCR spécifique du gène H1v du nouveau virus développée par les CNR (données au 5 juin 2009).

Analyse génétique et antigénique des virus A(H1N1)v

L'analyse des séquences nucléotidiques disponibles pour l'ensemble des segments des virus isolés de cas français (4 génomes complets, et 3 génomes partiels) comme des virus isolés ailleurs dans le monde ne révèle pas de différences significatives (identité > 99%). Par ailleurs, il n'y a aujourd'hui aucune évidence de l'existence de réassortiments du nouveau virus A(H1N1)v avec des virus saisonniers ou des virus d'autres sous-types tels que les virus de grippe aviaire A (H5N1) [10].

Les analyses antigéniques par tests d'inhibition de l'hémagglutination à l'aide de sérums de furet post-infectieux indiquent que les virus A (H1N1)v sont antigéniquement très proches [11]. Ils ne réagissent pas avec des sérums post-infectieux dirigés contre les virus A(H1N1) saisonniers. Une étude menée aux États-Unis a montré que 6 à 9% des adultes de 18 à 64 ans et 33% des personnes de plus de 60 ans présentent des anticorps neutralisant le nouveau virus A(H1N1)v, alors qu'aucun enfant de moins de 18 ans ne présente de réactivité croisée

[12]. La présence d'anticorps capables de neutraliser le virus A(H1N1)v chez les personnes de plus de 60 ans pourrait refléter l'existence d'une mémoire immunitaire vis-à-vis des virus A(H1N1) ayant circulé dans les années 1950, antigéniquement proches des virus du lignage porcine classique. Néanmoins, en dépit de la présence d'un composant A(H1N1) dans le vaccin contre la grippe saisonnière, ce vaccin ne permet pas d'induire une protection contre le nouveau virus A(H1N1)v et l'utilisation d'un vaccin spécifique du virus A(H1N1)v sera nécessaire pour protéger la population. Un tel vaccin est en cours de développement et ses modalités d'utilisation restent à évaluer lors d'essais cliniques appropriés.

Sensibilité aux antiviraux des virus A(H1N1)v

Pour l'ensemble des virus A(H1N1)v, l'analyse des séquences disponibles montre la présence dans la protéine M2 d'une substitution Ser31Asn connue pour conférer la résistance aux inhibiteurs du canal à protons, l'amantadine et la rimantadine. L'analyse des séquences du gène N1v pour l'ensemble des virus A(H1N1)v ne montre la présence d'aucune mutation connue associée à une résistance ou à une réduction de la sensibilité vis-à-vis des inhibiteurs de neuraminidase, l'oseltamivir ou le zanamivir. En particulier, la présence d'une His en position 275 de la N1v indique une sensibilité à l'oseltamivir, contrairement à la grande majorité des virus A(H1N1) saisonniers qui possèdent dans leur N1 une Tyr275 associée à une résistance à l'oseltamivir, mais non au zanamivir. Ces analyses génétiques sont corroborées par des données d'analyses phénotypiques [10,13].

Conclusion

L'émergence d'un virus antigéniquement nouveau à capacité de diffusion rapide laisse craindre l'initiation d'une nouvelle pandémie grippale. Même si aujourd'hui la sévérité apparaît modérée et que le virus ne présente aucun des déterminants de virulence connus, l'acquisition d'une virulence accrue par mutations ou par des événements de réassortiment à l'occasion de co-infections avec des virus saisonniers ou encore avec des virus A(H5N1) est une possibilité qui nécessite une surveillance attentive de l'évolution de ce nouveau virus.●

2007;38(2):243-60.