

Orthomyxoviridae

Ce cours vous permettra de :

- 1- Connaître les caractéristiques virologiques des virus grippaux.
- 2- Comprendre le lien entre les mécanismes de variabilité génétique des virus grippaux et l'épidémiologie de la grippe.
- 3- Connaître les méthodes du diagnostic virologique.
- 4- Comprendre le mode d'action des antiviraux utilisés.
- 5- Savoir communiquer et appliquer les mesures préventives et thérapeutiques.
- 6- Avoir la capacité d'expliquer aux patients les principes de lutte contre une épidémie degrippe.

Plan

- 1- Introduction.
- 2- Classification.
- 3- Structure et cycle de multiplication.
- 4- Variabilité génétique.
- 5- Actions des agents physiques et chimiques.
- 6- Epidémiologie.
- 7- Clinique.
- 8- Diagnostic virologique.
 - 8-1- Indications.
 - 8-2- Diagnostic direct.
 - 8-3- Sérodiagnostic.
- 9- Traitement.
 - 9-1- Traitement symptomatique.
 - 9-2- Traitement étiologique.
- 10- Prévention.
 - 10-1- Isolement du malade et mesures-barrières.
 - 10-2- Vaccination.
 - 10-3- Antiviraux.

1- Introduction

La grippe est une infection virale aiguë et contagieuse. Son épidémiologie est liée à la grande variabilité du virus au cours du temps, nécessitant la mise en place d'un système d'alerte détectant, chaque année, les variants circulants dominant et déterminant la composition vaccinale.

Le pharmacien doit bien connaître cette pathologie afin de décrire ses caractéristiques aux patients et de les informer des risques qu'elle fait courir et des moyens de lutte disponibles.

2- Classification

- Famille : *Orthomyxoviridae*. Elle comprend cinq genres dont *Influenzavirus A*, B et C.

3- Structure et cycle de multiplication

3-1- Structure

- Forme.
- Génome
- Nucléocapside

a- L'enveloppe : constituée d'une bicouche lipidique, de 2 protéines de surface (les spicules H et N) et de la protéine de matrice M1.

*** Les glycoprotéines de surface**

- La plus représentée est, elle est très.....

-La (notée N ou NA), elle favoriserait

au cours de la phase de pénétration du virus et elle clive les acides sialiques permettant

- Il y a 16 sérotypes d'hémagglutinine et 9 de neuraminidase. Les glycoprotéines de surface constituent et déterminent (H1N1, H5N1, etc...).

* L'ensemble repose sur une protéine de matrice, **la protéine**

* Dans le cas des virus de type A, une autre molécule, **la protéine**, traverse l'enveloppe lipidique pour former un, La protéine intervient dans l'entrée des nucléocapsides des virus dans les cellules cibles.

b- A l'intérieur du virus : se trouvent huit à symétrie.....(7 pour le type C), formées chacune de :

*Une molécule d'....., monocaténaire et anti messenger (ARN-).

*Des nucléoprotéines (**NP**), entourant et protégeant l'ARN, constituent des

- La détermine le type viral A, B ou C.

- Un complexe ARN-polymérase (complexe réplique/transcriptase) est associé à la nucléocapside.

- Il faut également noter la présence de deux autres protéines : **NS1 et NS2** codées par le segment N°8 des virus grippaux types A et B.

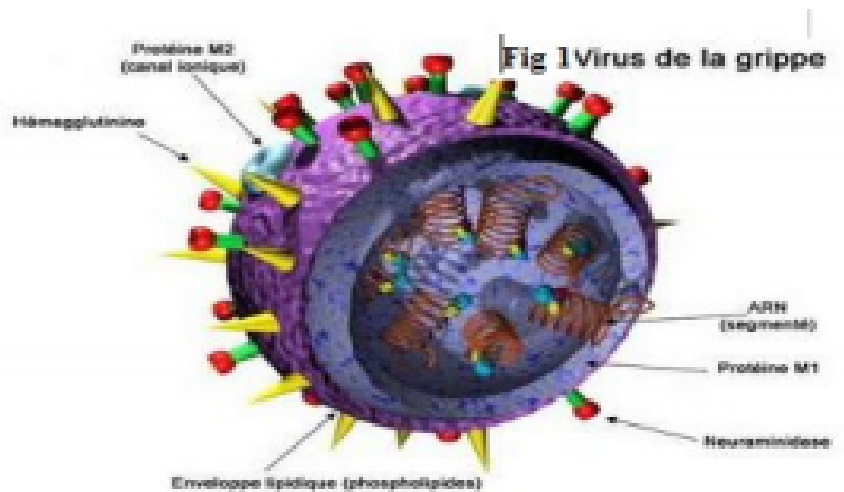


Fig 1 Virus de la grippe

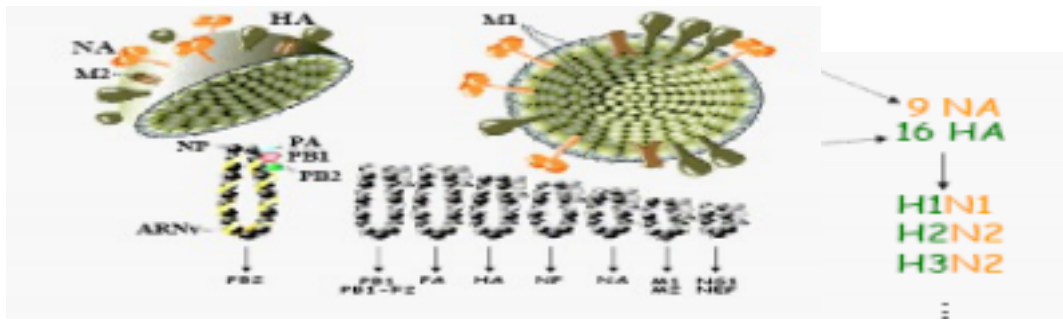


Fig 2 : Structure à l'intérieur de la particule virale

3-2- Cycle de multiplication

a- Attachement

b- Pénétration : par.....

Les nucléocapsides migrentsous l'action de la NP (Une des particularités des virus grippaux parmi les virus à ARN) .

c- Transcription et réplication :catalysée par le

d- Traduction : les 8 ARNm viraux sont traduits dans le

e- Assemblage

f- Libération : par.....

g- Dissémination des nouveaux virus : facilitée par.....

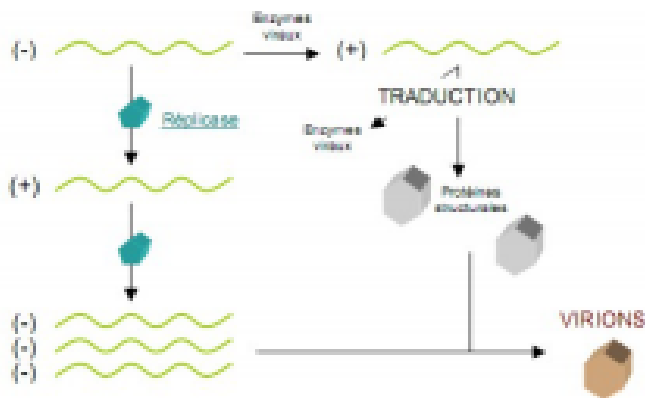


Fig 4: Transcription et réplication

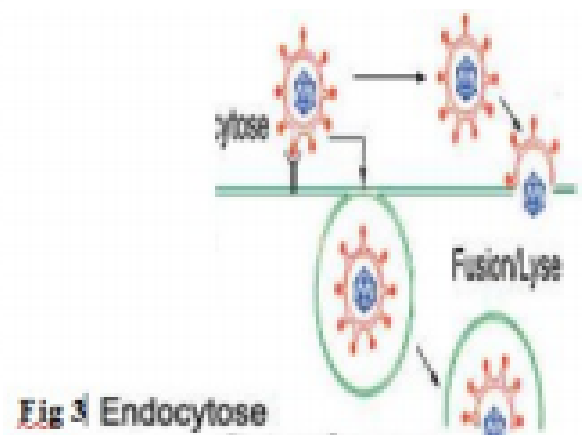


Fig 3 Endocytose

4- Variabilité génétique

Tableau : Modifications antigéniques des virus grippaux : caractéristiques et conséquences

Mécanismes	Glissement antigénique (dérive ou Drift)	Cassure antigénique (saut ou Shift)
Modifications antigéniques	Mutationsportant sur quelques acides aminés de H ou N induites par (= modifications mineures)	Changement complet d'une des dû à un réassortiment (échanges) de gènes avec les virus influenza A des animaux (oiseaux aquatiques) (=modifications majeures)
Fréquence
Types de virus

Conséquences :		
a-Taxonomiques	Apparition de	Apparition de
b-Immunitaires	Immunité croisée partielle entre 2 variants consécutifs	Pas d'immunité croisée entre 2 sous types A
c-Épidémiologiques	Épidémie limitée tous les ans	Pandémie , tous les 10 à 30 ans.
d-Vaccinales

*Phénomène de la cassure antigénique

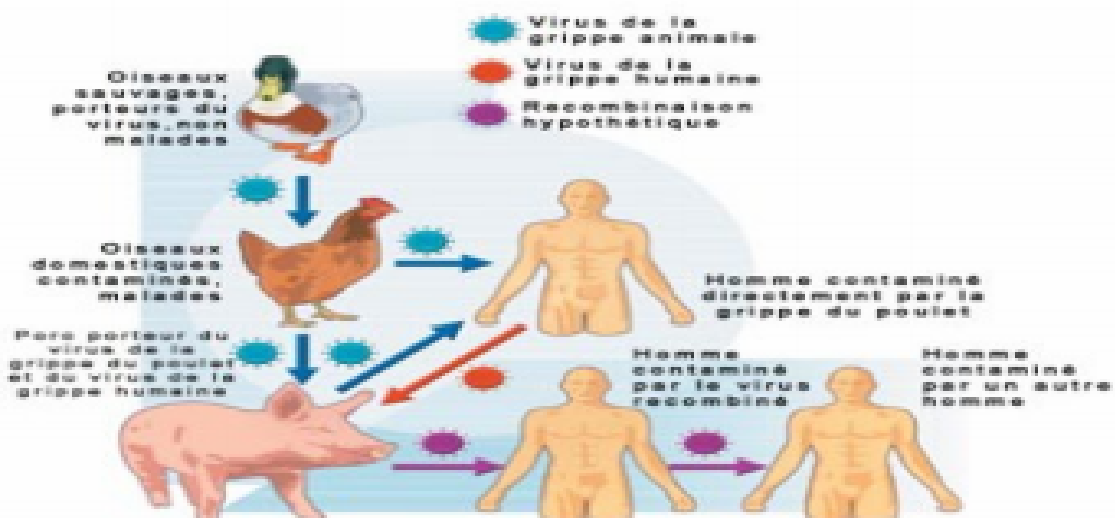


Fig 5 : Réassortiment génétique

5- Actions des agents physiques et chimiques

- * Facteurs physiques :
- * Agents chimiques :
- * Par contre, les conditions froides et humides favorisent la persistance du virus dans l'environnement.

6- Epidémiologie

- * **Réservoir**.....
- * **Transmission d'homme à homme**: voie respiratoire.
- * **Transmission oiseau-homme** : difficile, elle résulte
- * La propagation du virus est rapide et facile dans les endroits clos, les transports en commun.
- * Les virus de type A se manifestent sous la forme de pandémies, d'épidémies ou de cas sporadiques avec une périodicité saisonnière très marquée.
- La grippe cause en moyenne chaque année des milliers de morts (le virus A), atteignant surtout les personnes âgées, les enfants, les immunodéprimés et les femmes enceintes.
- En cas de pandémie, la grippe peut s'étendre sur la quasi-totalité du globe, pouvant toucher plus de 80% de la population. La pandémie la plus dévastatrice fut celle de 1918-1919 due au virus A/H1N1 (la grippe espagnole)) qui tua plus de 20 millions de personnes.
- L'émergence d'un nouveau virus A(H1N1) en 2009, a entraîné la propagation rapide de la grippe et la première pandémie du XXIe siècle (la grippe mexicaine).

7- Clinique

- * Incubation : très courte (1 à 2 jours en moyenne).
- * Début brusque: frissons, hyperthermie, céphalées, asthénie, douleurs musculaires et articulaires.
- * La grippe maligne est rare, sévit surtout lors des pandémies. Elle aboutit à une insuffisance respiratoire aiguë et mortelle en quelques jours.
- * Complications : surinfections bactériennes (dus aux bactéries de la flore oropharyngée *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus*, *Haemophilus influenzae*) et décompensation de maladies sous-jacentes.

8- Diagnostic virologique

8-1- Indications

- * Dans toutes les formes graves.
- * Dans les formes banales, dans une visée épidémiologique, pour étudier les modifications antigéniques éventuelles, et donc pour actualiser les vaccins.
- * Lorsqu'une épidémie de grippe est soupçonnée.

8-2- Diagnostic direct : le prélèvement est réalisé à l'aide d'un

..... Cet écouvillon est transféré dans un milieu de transport additionné d'antibiotiques.

a- Méthodes immunologiques : délai de réponse de 15 à 30 min.

- * **Tests Unitaires Rapides** : immunochromatographie (au lit du malade), mais peu sensibles.
- * **Détection des Ag sur les cellules infectées** : Immunofluorescence et ELISA, sur des prélèvements

frais (<48h), véritable intérêt pour le patient et son entourage.

b- Culture virale: lente mais sensible, 2 méthodes :

* **Inoculation sur œuf de poule embryonné.**

* **Isolement sur cellules canines.**

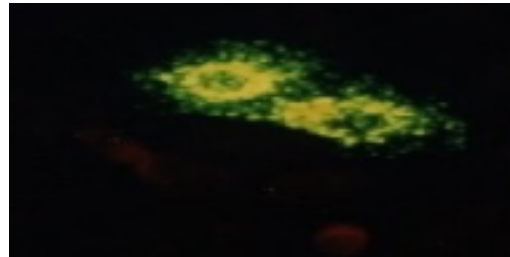
* Après mise en culture, le virus est détecté, puis identifié par

La culture permet de déterminer, et donc d'adapter la composition vaccinale.

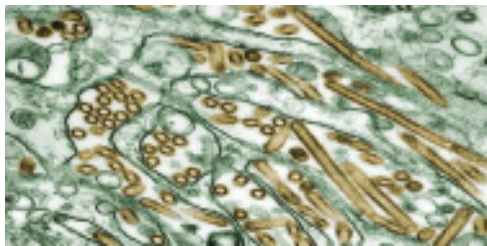
c- Détection du génome par amplification génique (RT-PCR), résultat obtenu en 3h, sensible, permet le typage et sous-typage des virus grippaux.



TUR



Détection du virus grippal par IFD



A/H5N1 (doré) isolé sur cellules sensibles



Détection du génome par PCR

Fig 6 : Techniques du diagnostic direct

8-3- Sérodiagnostic

*2 sérums.

*Intérêt épidémiologique.

*Techniques : **ELISA, IHA.**

9- Traitement

9-1- Traitement symptomatique

- Antipyrétiques, NAC, vitamine D, vitamine C.

- Dans le cas de grippe sévère, lutter contre l'œdème pulmonaire, l'hypoxie et l'insuffisance circulatoire.

- Une antibiothérapie est prescrite si l'on a des signes en faveur d'une surinfection bactérienne.

9-2- Traitement étiologique : les antiviraux

a- Les inhibiteurs de M2 : Amantadine (Mantadix) : actifs sur les virus

* Administrés dans

* Leur effets secondaires et mutants résistants.

b- Les inhibiteurs de la neuraminidase : Oseltamivir (Tamiflu) et Zanamivir

* Ce sont des inhibiteurs compétitifs de.....

* Administrés durant

* Oseltamivir : administré par voie orale dès 1 an.

* Zanamivir : poudre sèche à inhaler, à partir de 12 ans, contre-indiqué chez les asthmatiques.

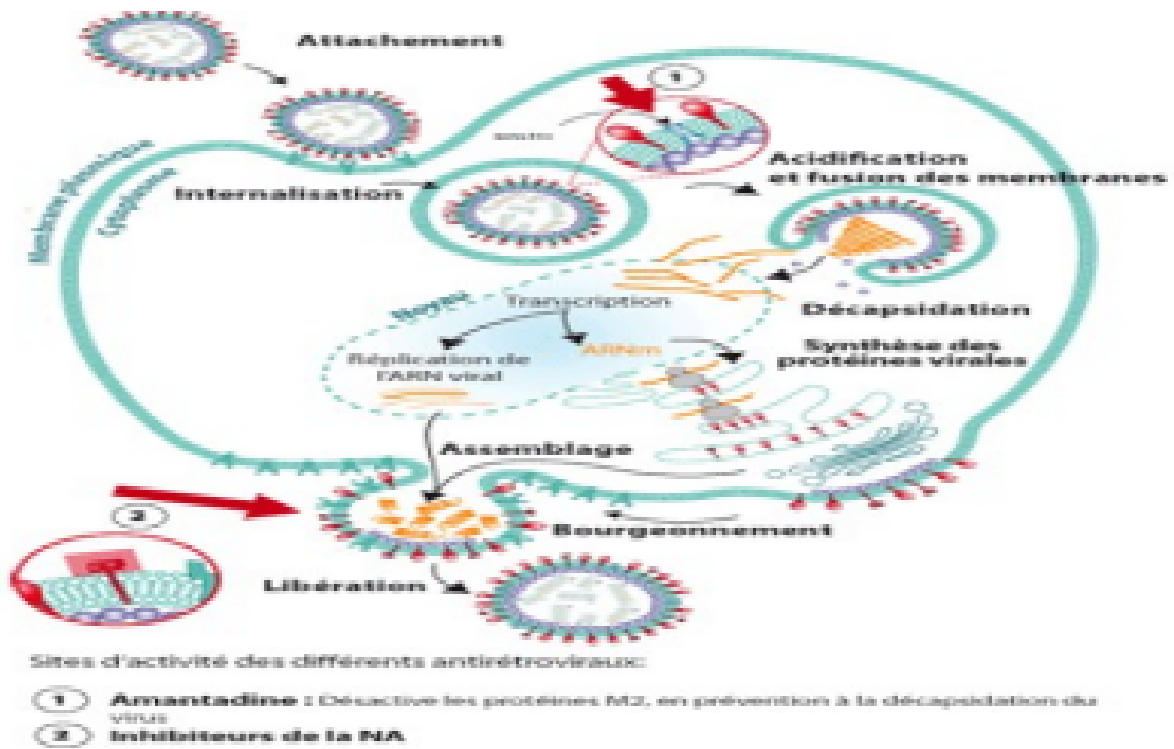


Fig 9 : Niveaux d'action des antiviraux

10- Prévention

10-1- Isolement du malade et mesures-barrières.

10-2- Renforcer l'immunité.

10-2- Vaccination : Chaque année, les souches susceptibles de circuler durant la période attendue sont sélectionnées et mises en culture sur œufs de poule embryonnés. Il assure une protection durant.....

- Composition du vaccin

*Trivalent, se compose de

*Tétravalent, contenant

- Indications du vaccin : chez les personnes âgées, insuffisants respiratoires, insuffisants cardiaques, sujets atteints de certaines affections chroniques (ex : diabétiques), femme enceinte, personnel soignant. L'immunité nécessite un délai de jours pour s'installer après la vaccination, c'est pourquoi dans nos régions, la vaccination doit être réalisée entre et, afin de

10-3- Antiviraux : Seul le tamiflu peut être utilisé en prévention post-exposition (sujets contacts).

Souriez et restez motivés