

Grippe porcine et virus influenza porcins

Chez le porc, la grippe est une maladie virale respiratoire contagieuse, devenue enzootique dans toutes les régions du monde à forte densité porcine. Elle a en outre gardé un caractère épizootique, principalement lié aux mouvements d'animaux. Bien que peu souvent notifiés, les syndromes grippaux sont à l'origine de pertes économiques importantes en élevage, notamment lorsque l'infection par le virus influenza porcine (SIV pour swine Influenza virus) survient en association avec d'autres pathogènes à tropisme respiratoire. Les virus influenza sont des virus génétiquement instables et la variabilité antigénique résultant des modifications génomiques peut avoir des conséquences sur la clinique de l'infection, sur la sensibilité des tests de diagnostic et sur l'efficacité des protocoles de vaccination. Quelques cas graves de transmission de virus influenza porcins à l'Homme ont conféré à la grippe porcine un caractère zoonotique. L'émergence chez l'Homme d'un nouveau virus réassortant A/H1N1, renfermant des gènes de virus influenza préalablement adaptés à

l'espèce porcine, et aujourd'hui responsable de la première pandémie du XXI^e siècle, confirme la nécessité de surveiller et d'étudier les virus en circulation chez le porc, tant d'un point de vue de la santé animale que de la santé publique.

LA GRIPPE CHEZ LE PORC

La maladie développée par le porc après infection par un virus influenza est similaire à la grippe humaine, bien que moins marquée [1]. La période d'incubation varie de 1 à 3 jours. Les manifestations cliniques les plus évidentes sont l'hyperthermie (40,5-41 °C), l'apathie et l'anorexie. Les symptômes associés sont la dyspnée, la polypnée et la discordance. La toux peut apparaître dans les stades tardifs. D'autres signes moins fréquents sont l'éternuement, le jetage nasal et la conjonctivite. Le rétablissement est généralement effectif 5 à 7 jours après le début des symptômes. Les taux de mortalité sont d'ordinaire faibles mais la morbidité peut toucher 100 % des individus d'une salle.

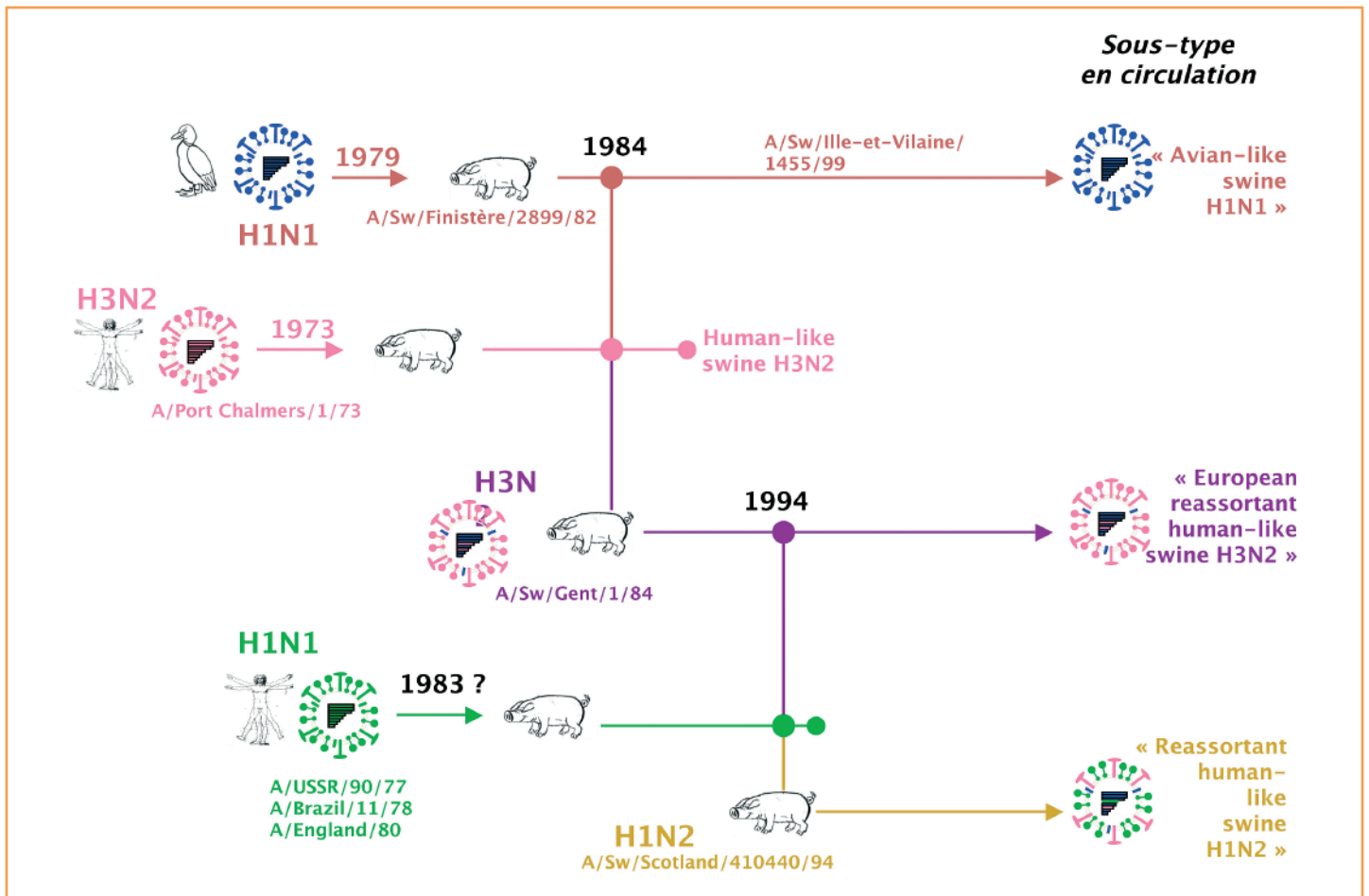


Figure 2: Historique (simplifié) des sous-types de SIV actuellement en circulation en Europe.

Source: Kuntz-Simon G.

LES VIRUS INFLUENZA PORCINS

Les SIV sont des influenzavirus de type A, de la famille des *Orthomyxoviridae*. Leur génome est composé de 8 segments d'ARN monocaténaire de polarité négative, codant entre autres deux glycoprotéines de surface, l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA), dont la nature définit les sous-types viraux. Il existe 16 HA et 9 NA différentes chez les influenzavirus A. HA et NA sont les antigènes viraux les plus variables et, comme pour les autres espèces cibles des influenzavirus A, l'émergence de nouveaux variants antigéniques chez le porc peut résulter de divers mécanismes :

- le transfert d'un virus d'une autre espèce animale, en l'occurrence des espèces d'oiseaux ou l'Homme, l'épithélium de la trachée du porc exprimant à la fois les récepteurs des virus influenza aviaires et les récepteurs des virus influenza humains (Figure 1) ;
- le glissement antigénique, l'ARN polymérase ARN dépendante virale étant un enzyme peu fidèle dépourvu d'activité de correction. L'ARN viral étant monocaténaire, il est impossible de réparer les erreurs réalisées lors de la réplication du génome. Les modifications non silencieuses introduites dans les séquences des gènes (i.e. se répercutant au niveau des séquences protéiques) peuvent, si elles affectent un site antigénique, contribuer à l'échappement du virus à l'immunité antivirale de l'hôte ;
- le réassortiment génétique: lorsqu'une cellule est co-infectée par deux virus de sous-types différents, il peut, lors de l'assemblage et du bourgeonnement, se former un virus hybride ayant emprunté des segments génomiques à l'un et l'autre des virus originaux. Quand le réassortiment concerne les gènes codant HA ou NA, il entraîne une cassure antigénique (remplacement des antigènes majeurs) correspondant, bien souvent, à l'émergence de souches de pathogénicité accrue.

Tous ces mécanismes ont contribué à la situation épidémiologique actuelle du SIV. Des virus des sous-types H9N2, H4N6, H1N7, H5N1, H3N1 ou encore H2N3 ont ponctuellement été isolés chez le porc, mais ne se sont pas adaptés à l'espèce et n'ont donc pas diffusé dans la population porcine [5]. En revanche, les sous-types H1N1, H3N2 et H1N2 circulent simultanément depuis plusieurs années chez le porc dans toutes les régions du monde à forte densité porcine, régions où la grippe est devenue enzootique. Cependant, la nature et l'origine de ces trois sous-types varient en fonction des continents et il faut distinguer les souches circulant en Europe de celles affectant les porcs des continents Nord américain et asiatique.

En Europe, le virus H1N1 majoritairement rencontré actuellement est entièrement d'origine aviaire (« avian-like swine H1N1 »), depuis l'introduction chez le porc en 1979 d'un virus de canard sauvage [6] (Figure 2). Le virus H3N2 est un hybride (« human-like reassortant swine H3N2 ») ayant émergé en 1984 suite à un réassortiment entre le virus « avian-like swine H1N1 » et un virus H3N2 d'origine humaine transmis au porc dans les années 1970 suite à la pandémie de Hong-Kong et ayant circulé à bas bruit dans l'espèce pendant plus d'une dizaine d'années. Ce nouveau variant H3N2 a ainsi acquis des gènes HA et NA d'origine humaine, tandis que ses 6 gènes internes sont d'origine aviaire. Enfin, le virus H1N2 actuellement prédominant en Europe (« human-like reassortant swine H1N2 ») a émergé en 1994 au Royaume-Uni. Il est issu d'un réassortiment entre le virus « human-like reassortant swine H3N2 » et une souche H1N1 d'origine humaine, s'étant probablement adaptée au porc après l'épidémie russe de 1977 et ayant circulé à bas bruit dans l'espèce.



Les prévalences respectives des trois sous-types varient fortement d'un pays européen à l'autre [7]. En France, des enquêtes de séroprévalence sur les porcs en engraissement ont révélé que 50 à 60 % des élevages de Bretagne (zone de forte densité porcine) sont touchés par la grippe [8]. La prévalence du sous-type H3N2, très forte au début des années 1990, est aujourd'hui nulle en France, où aucune souche H3N2 n'a plus été isolée depuis 1999. Le virus H3N2 serait également en voie d'extinction en Grande-Bretagne, mais sa prévalence reste élevée en Italie, Espagne, Belgique et Allemagne. La prévalence du sous-type H1N2, par contre, n'a cessé d'augmenter au cours des dernières années, principalement dans les pays où le virus H3N2 tend à disparaître. En France, les prévalences des sous-types H1N1 et H1N2 sont aujourd'hui équivalentes. La surveillance sérologique a permis de mettre en évidence que 40 % des élevages touchés par la grippe sont positifs vis-à-vis des deux sous-types, illustrant leur co-circulation au sein des élevages. Des co-infections ont également lieu, illustrées par l'isolement de nouveaux virus réassortants. Ainsi, un virus H1N2 portant une HA d'origine aviaire proche de celle des virus H1N1 a été identifié en 1998 en Italie, où il a circulé pendant quelques années. Le même genre de virus H1N2 réassortant a par contre investi la population porcine au Danemark. En France, 2 isolats de ce type ont également été ponctuellement isolés au cours des dernières années. Inversement, 5 isolats de virus H1N1 ayant acquis une HA d'origine humaine proche de celle des virus H1N2 ont été caractérisés en Bretagne entre 2001 et 2008, leur diffusion restant pour le moment limitée dans deux élevages [9]. Enfin, un virus H3N1 a été isolé en Italie en 2006.

POTENTIEL ZONOTIQUE

Le porc est le seul mammifère domestiqué à la fois susceptible aux infections par les influenza virus humains et aviaires. Il peut donc servir d'hôte intermédiaire pour l'adaptation de virus aviaires à l'hôte mammifère ou pour la génération de nouveaux virus réassortants, pouvant par la suite être retransmis à l'Homme, voire même aux oiseaux (canard sauvage, ou, plus fréquemment, à la dinde).

La transmission du SIV à l'Homme est généralement bénigne et donc souvent inapparente. Il est de ce fait assez difficile de déterminer sa fréquence. Les quelques rares études sérologiques menées aux USA ont montré une plus forte prévalence d'anticorps anti-SIV chez les personnes travaillant régulièrement au contact des porcs par rapport à une population citadine [10]. 76 % des personnes ayant visité un élevage au moment où les porcs étaient en plein syndrome grippal ont été détectées séropositives vis-à-vis de la souche incriminée. Les jeunes seraient les plus exposés.

Quelques cas aux conséquences plus graves (grippe sévère, voire pneumonie aigüe) ont conféré à la grippe porcine son caractère zoonotique. Quelques décès ont été répertoriés sur le continent Nord Américain. On relèvera que les cas humains pathologiques ont, pour la plupart d'entre eux, été identifiés « par hasard », lors de consultations chez des médecins sentinelles appartenant à des réseaux de surveillance de la grippe humaine. Les personnes touchées font généralement partie d'une population dite « à risque » (éleveurs, vétérinaires...) mais il n'a pas toujours été possible de déterminer la source de l'infection. Les virus transmis n'ont généralement pas acquis de capacité de transmission inter-humaine. Celle-ci a cependant pu être mise en évidence à quelques occasions, par exemple lors d'une épidémie dans un fort militaire à Fort Dix dans le New Jersey en 1976, ou en 1989 en milieu hospitalier après prise en charge d'une femme enceinte affectée. Les SIV isolés chez l'Homme jusqu'à présent étaient de sous-type H1N1 et de sous-type H3N2. Les cas d'infections humaines par un virus « triple réassortant swine H1N1 » (voir plus loin) se sont multipliés ces dernières années aux États-Unis, les premiers ayant été relevés simultanément à l'identification de ce nouveau réassortant dans l'espèce porcine.

ORIGINES DU NOUVEAU VIRUS A/H1N1 PANDÉMIQUE ET RISQUES DE TRANSMISSION AU PORC

En avril 2009 ont été déclarés les premiers cas pathologiques d'infections humaines par un nouveau virus influenza A de

sous-type H1N1, présentant une constellation de gènes inédite (Figure 3). Ce virus possède 8 segments génomiques provenant d'influenzavirus préalablement adaptés à l'espèce porcine. Les reconstructions phylogénétiques montrent que 6 segments génomiques sont proches d'un virus dit « triple réassortant H1N1 » apparu il y a quelques années aux Etats-Unis. Ce virus triple réassortant H1N1 serait lui-même issu d'un réassortiment entre le virus dit « classical swine H1N1 » (premier virus influenza isolé chez le porc en 1930 et descendant du virus responsable de la pandémie de 1918) et un virus triple réassortant, H3N2 ou H1N2, en circulation chez les porcs du continent Nord Américain depuis 1998-1999. Ceux-ci étaient eux-mêmes issus de réassortiments entre le virus « classical swine H1N1 », un virus humain H3N2 saisonnier (de l'époque) et un virus aviaire (probablement H9N2). Ainsi, le virus porcin triple réassortant H1N1 Nord-Américain aurait fourni au nouveau virus A/H1N1 les gènes codant HA, NP et NS, initialement d'origine « classical swine », les gènes codant PA et PB2 initialement d'origine aviaire et le gène codant PB1 initialement d'origine humaine. Les deux autres gènes, codant NA et M, proviennent quant à eux du virus porcin « Eurasian avian-like swine H1N1 », apparu en Europe en 1979 et ayant diffusé en Asie en 1993, mais n'ayant jamais

été isolé chez des porcs du continent américain. Les date, lieu et espèce cible de cet éventuel réassortiment entre le virus porcin américain « triple réassortant H1N1 » et le virus porcin de la lignée Eurasienne « avian-like swine H1N1 » restent donc pour l'instant non élucidés, le nouveau virus A/H1N1 responsable de la pandémie n'ayant jamais été isolé chez des porcs avant d'avoir été détecté chez l'Homme.

Tous les gènes de ce nouveau virus A/H1N1 provenant de SIV, on peut craindre qu'il n'ait la capacité de transgresser facilement la barrière d'espèce Homme/porc. Des études expérimentales ont démontré la susceptibilité de l'espèce porcine [11]. Les porcs inoculés par le virus A/H1N1 ont présenté de l'hyperthermie, de l'apathie, des difficultés respiratoires et des lésions pulmonaires caractéristiques des infections à influenza chez le porc. Du virus a été retrouvé dans les sécrétions nasales jusqu'à 10 jours post-infection et a été transmis à des porcs contact (sur les 3 cycles testés). Aucun porc, inoculé ou contact, n'a présenté de virémie. À la date de rédaction de cet article, cinq élevages (au Canada, en Argentine, au Québec et en Australie) ont été déclarés infectés par le nouveau virus A/H1N1 (www.oie.int), l'Homme étant suspecté d'être à l'origine de l'infection des animaux, sans que la transmission ait pu être clairement établie dans chaque cas.

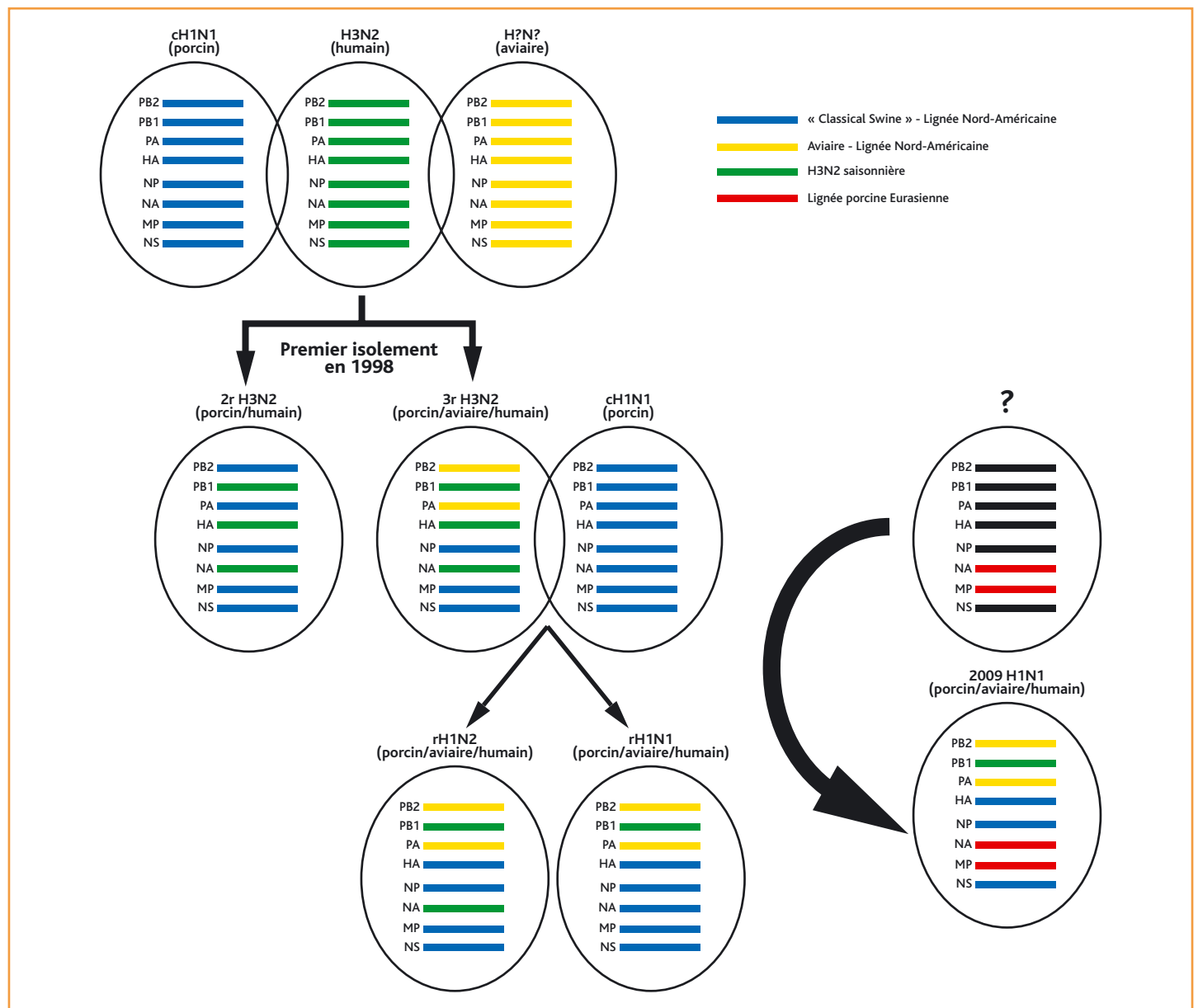


Figure 3 : Représentation schématique des probables évènements de réassortiments génétiques ayant conduit à l'émergence du nouveau virus A/H1N1 pandémique.

Source : www.cdc.gov

Les porcs touchés ont développé un syndrome grippal commun, sans qu'il y ait de mortalité. Au vu de l'ensemble de ces données, on peut donc légitimement craindre que ce virus pandémique infecte des porcs, voire s'adapte à l'espèce porcine, comme ce fut le cas des virus responsables des pandémies de 1918 et 1968.

CONCLUSION

Le caractère enzootique de la grippe porcine dans les régions de forte production rend le contrôle de cette maladie difficile. Bien que peu notifiés, les syndromes grippaux en élevage peuvent être à l'origine de pertes économiques importantes, surtout lorsque les passages de SIV sont associés à d'autres infections, semblant alors favoriser leur maintien dans l'élevage et leur réapparition récurrente sur certaines bandes d'animaux. Même s'ils apparaissent plus stables que les virus humains, les SIV sont régulièrement soumis à des modifications génomiques et antigéniques (principalement après réassortiments) pouvant avoir des conséquences non négligeables sur la pathogénicité, sur l'efficacité des protocoles de vaccination ou sur la sensibilité des tests de diagnostic. Une épidémiologie apparaît donc indispensable. Celle-ci est d'autant plus justifiée que la grippe porcine est une zoonose, même si le nombre de cas répertoriés d'infections à conséquences graves reste un événement rare au vu du nombre de personnes travaillant quotidiennement au contact des porcs dans le monde. L'émergence du nouveau virus A/H1N1 ayant pour origine des SIV, ayant acquis un potentiel de transmission inter-humaine très efficace et aujourd'hui pandémique, ne fait que confirmer la nécessité de surveiller et d'étudier les SIV. Les facteurs limitant la transmission et l'adaptation des virus influenza d'une espèce à une autre apparaissent multigéniques mais sont encore largement incompris et nécessitent des efforts de recherche accentués.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Olsen C.W., Brown I.H., Easterday B.E., van Reeth K., Swine influenza, in *Disease of swine*. Z. J. Straw BE, d'Allaire S, Taylor DJ., Oxford, Blackwell Publishing, 9th edition (2006) 469-482.
- [2] Palzer A., Ritzmann M., Wolf G., Heinritz K., Associations between pathogens in healthy pigs and pigs with pneumonia, *Vet. Rec.* (2008) 162: 267-371.
- [3] Kuntz-Simon G., Fablet C., Quéguiner S., Gorin S., Jolly J.-P., Dorenlor V., Eono F., Eveno E., Le Potier M.-F., Madec F. Étude cinétique de la présence d'anticorps anti-virus influenza porcine dans le sérum de porcs en élevage naisseurs-engraisseurs, *Journées Recherche Porcine* (2007a) 39: 395-400.
- [4] Kitikoon P., Nilubol D., Erickson B.J., Janke B.H., Hoover T.C., Sornsen S.A., Thacker E.L., The immune response and maternal antibody interference to a heterologous H1N1 swine influenza virus infection following vaccination, *Vet. Immunol. Immunopathol.* (2006) 15: 117-128.
- [5] Kuntz-Simon G., Franck N., Grippe porcine et virus influenza porcins: implications en santé animale et en santé publique, *Journées Recherche Porcine* (2007b) 39: 383-394.
- [6] Kuntz-Simon G., Madec F., Genetic and antigenic evolution of swine influenza viruses in Europe and evaluation of their zoonotic potential. *Zoonoses Public Health* (2009) 56: 310-325.
- [7] Kyriakis C.S., Brown, I.H., Foni E., Kuntz-Simon G., Maldonado J., van Reeth K. (2009) Virological surveillance and preliminary antigenic characterization of influenza viruses in pigs in five European countries from 2006 to 2008. *Zoonoses Public Health*, in revision.
- [8] Madec F., Eveno E., Jolly J.P., Oger A., Blanchard P., Rousseaux C., Azebi S., van der Werf S., Miéli L., Manuguerra J.C., Une étude épidémiologique à propos des manifestations d'allures grippales chez le porc en croissance, *Journées Recherche Porcine* (2004) 36: 353-335.
- [9] Franck N., Queguiner S., Gorin S., Eveno E., Fablet C., Madec F., Kuntz-Simon G., Molecular epidemiology of swine influenza virus in France: identifications of novel H1N1 reassortants. *Proceedings of the 5th International symposium on emerging and re-emerging pig diseases* (2007) p. 250.
- [10] Gray G.C., McCarthy T., Capuano A.W., Setterquist S.F., Olsen C.W., Alavanja M., Lynch C., Swine workers and swine influenza virus infections. *Emerg. Infect. Dis.* (2007) 13: 1871-1878.
- [11] Brookes S.M., Irvine R.M., Nunez A., Clifford D., Essen S., Brown I.H., Van Reeth K., Kuntz-Simon G., Loeffen W., Foni E., Larsen L., Matrosovich M., Bublot M., Maldonado J., Beer M., Cattoli G., Influenza A (H1N1) infection in pigs, *Vet. Rec.* (2009) 164: 760-761.

