

# Transmission aérienne des virus respiratoires humains

Période : décembre 2008 à décembre 2009

Laurent ANDREOLETTI

CHU de Reims – Unité de Virologie Médicale et Moléculaire, EA4303 – Reims

Mots clés : Air, Dynamique de transmission, Génétique virale, Modèle expérimental, Pouvoir infectieux, Transmission, Virus

La transmission aérienne est l'une des différentes voies de transmission des agents infectieux. Elle permet l'acquisition le plus souvent par inhalation respiratoire ou par contact muqueux (muqueuse oculaire ou respiratoire) d'un agent infectieux présent dans l'air ambiant. L'agent infectieux transmis par voie aérienne peut avoir pour origine une source humaine ou environnementale. Pour la transmission des virus respiratoires et celle des virus influenza, l'agent viral peut être mis en suspension dans des gouttelettes (10-100 µm) et des aérosols (noyaux de condensation < 5 à 10 µm) émis lors de la toux, d'un crachat, des postillons ou d'un éternuement par un hôte infecté. Les aérosols qui sont les plus petites particules émises peuvent ainsi rester en suspension de manière prolongée (1 à 18 heures) dans l'air, selon les conditions de circulation de l'air, en particulier au sein de l'habitat ou de l'environnement hospitalier. Certains aérosols infectieux peuvent aussi se combiner à de la poussière émise du sol ou à des microparticules polluantes d'origine industrielle modifiant ainsi la dynamique de transmission des particules virales. La transmission du virus A/H1N1 variant pandémique (A/H1N1v)<sup>(1)</sup> se fait de la même manière que dans le cas d'une grippe saisonnière. Le virus peut se diffuser dans l'air dans les gouttelettes provoquées par la toux, des éternuements ou des postillons. L'étude des paramètres environnementaux, mais également des déterminants génétiques humains et viraux qui influencent ou modulent la transmission par voie aérienne des virus respiratoires tels que les virus influenza, est primordiale afin de pouvoir prédire et modéliser leur dynamique de transmission interhumaine dans une population donnée mais également afin d'établir des stratégies efficaces visant à diminuer voire à stopper ce mode de contamination interhumaine.

## Utilisation de la technologie des gaz à plasma froids pour lutter contre la transmission aérienne des infections virales respiratoires

### Analyse

Dans le contexte actuel de pandémie par le virus A/H1N1v ainsi que dans le cadre de la réduction des infections nosocomiales, les systèmes qui sont capables de réduire voire de contrôler la transmission des agents infectieux par voie respiratoire présentent un intérêt majeur dans le contrôle de la dynamique des épidémies par des virus à transmission aérienne. Un nouveau système basé sur un principe physique de décontamination des surfaces et de l'air a été développé. Celui-ci utilise la technologie des gaz plasma froids générés à partir de l'air ambiant par une lumière UV profonde de très forte énergie (UV-C)<sup>(2)</sup>. Cette technologie a été évaluée en traitant des suspensions nébulisées du virus Influenza A, du virus humain para-influenza de type 3 et du Virus respiratoire syncytial (VRS)<sup>(3)</sup>. L'utilisation de ce système expérimental de traitement des « nébulisats » de suspensions virales, intégrant la nouvelle technologie des gaz plasma froids, a permis une réduction des titres infectieux de 6,5 log<sub>10</sub> DICT<sub>50</sub>/ml<sup>(4)</sup> pour le virus humain *para influenza*-3, de 3,8 log<sub>10</sub> DICT<sub>50</sub>/ml pour le VRS et de 4 log<sub>10</sub> DICT<sub>50</sub>/ml pour le virus influenza aviaire A/H5N2. Ces résultats suggèrent que cette nouvelle technologie pourrait être efficace pour contrôler la dissémination des virus par voie aérienne et respiratoire et

qu'elle pourrait donc être utilisée dans le contrôle des infections nosocomiales virales pédiatriques, ainsi que pour limiter la transmission des virus influenza en période épidémique voire pandémique au sein des consultations médicales et hospitalières.

### Commentaire

Cette étude (Terrier *et al.*, 2009) montre qu'un système expérimental de traitement de l'air peut réduire les titres infectieux viraux de manière significative et que les UV-C semblent efficaces pour l'inactivation des virus respiratoires enveloppés et communément rencontrés en pathologie humaine (VRS, grippe et para-influenza virus). Cependant les variations de réduction des titres infectieux entre les 3 virus testés indiquent également que des conditions expérimentales précises doivent être déterminées pour chaque agent infectieux.

## Les protéines HA et la sous-unité PB2 des virus influenza humains jouent un rôle dans la transmission aérienne inter-humaine aux virus influenza aviaires

### Analyse

Les gènes des virus influenza qui confèrent une transmission aérienne efficace des souches épidémiques et pandémiques

n'ont pas encore été identifiés. Le virus de la grippe espagnole de 1918 (souche aviaire A/H1N1-1918) est un virus idéal pour l'étude du potentiel de transmissibilité par voie aérienne des souches d'influenza A. Au cours de cette étude (Van Hoesen *et al.*, 2009), une série de virus recombinants préparés à partir du virus aviaire A/H1N1 ont été produits afin d'identifier les déterminants génétiques viraux qui impactent sur la transmission aérienne des virus influenza. Cette étude démontre que le gène HA<sup>(5)</sup> est nécessaire pour une transmission efficace par contact direct, mais qu'il ne permet pas la transmission inter-animale (modèle furet) de type gouttelettes d'un virus possédant la sous-unité PB2<sup>(6)</sup> polymérase aviaire. La sous unité polymérase « PB2 » de la souche de 1918 est à la fois nécessaire et suffisante pour la transmission aérienne d'un virus aviaire exprimant les protéines HA et NA<sup>(7)</sup> du virus de 1918. Par ailleurs la transmission aérienne des virus recombinants est optimale si les souches virales recombinantes obtenues sont capables de se répliquer en culture à 33 °C, température physiologique de l'arbre respiratoire humain. Ces données démontrent que l'adaptation des gènes HA et PB2 est critique pour l'émergence des souches influenza à potentiel pandémique et à transmission respiratoire. Ces résultats ouvrent aussi un champ d'investigation pour essayer de prédire et même d'estimer la transmissibilité par voie aérienne des souches influenza émergentes.

#### Commentaire

Le rôle de l'interaction de la protéine virale HA avec les récepteurs de type « acides sialiques alpha 2-3 et alpha 2-6<sup>(8)</sup> » des cellules épithéliales respiratoires est connu pour induire respectivement la capacité d'une souche influenza à infecter les cellules de l'arbre respiratoire supérieur ou inférieur. Dans ce travail, les auteurs démontrent pour la première fois que la protéine PB2 joue un rôle essentiel dans la transmission aérienne du virus en modulant la capacité de réplication des virus influenza dans un modèle animal et *in vitro* dans des cellules rénales de chien (MDCK) en culture. De plus, les auteurs ont identifié une mutation en position 627 du gène BP2 qui serait impliquée dans la diminution de la capacité du virus à infecter les voies aériennes humaines. Des études complémentaires sur des cellules humaines primaires des voies respiratoires (comme les SAEC<sup>(9)</sup>) en culture permettront de vérifier cette hypothèse en testant différentes souches virales possédant ou non cette mutation, seule ou en association avec 9 autres mutations codantes qui ont été également identifiées. Ces futurs résultats pourraient permettre le développement de tests génétiques ou phénotypiques viraux capables de prédire la capacité de transmission par voie aérienne des différents virus influenza émergents.

#### CONCLUSION GÉNÉRALE

Les travaux récemment publiés montrent l'intérêt de l'étude de la dynamique de la transmission aérienne des virus respiratoires humains. Ces études peuvent être à la fois technologique et expérimentale avec de nouveaux systèmes visant à diminuer et même à éradiquer la capacité infectieuse des agents viraux dans l'air ambiant. Cependant elles peuvent aussi être des études génétiques visant à déterminer et à prédire la transmissibilité aérienne des souches émergentes virales et à estimer avec des tests de séquençage de certains gènes viraux (protéine virale PB2 des virus influenza) la capacité de diffusion des virus influenza par voie aérienne.

#### Lexique

- (1) A/H1N1v: influenza A/H1N1 variant pandémique.
- (2) UV-C: ultra-violets de classe C.
- (3) VRS: virus respiratoire syncytial. Agent responsable de la bronchiolite du nourrisson.
- (4) DICT50/ml: dose infectieuse induisant 50 % de la destruction de la culture cellulaire.
- (5) HA: Hémagglutinine. Structure protéique de surface des virus influenza.
- (6) PB2: Sous unité polymérase PB2 virus influenza.
- (7) NA: Neuraminidase, structure protéique de surface des virus influenza.
- (8) Acides sialiques alpha 2-3 et alpha 2-6: structures biochimiques présentes à la surface des cellules de l'arbre respiratoire des mammifères et servant de récepteurs aux virus influenza.
- (9) SAEC: small airway epithelial cells.

#### Publications analysées

Terrier O, Essere B, Yver M *et al.* Cold oxygen plasma technology efficiency against different airborne respiratory viruses. *J. Clin. Virol.* 2009; 45(2):119-24.

Van Hoesen N, Pappas C, Belser JA *et al.* Human HA and polymerase subunit PB2 proteins confer transmission of an avian influenza virus through the air. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2009; 106(9):3366-71.

#### Publications de référence

Fabian P, McDevitt JJ, Houseman EA *et al.* Airborne influenza virus detection with four aerosol samplers using molecular and infectivity assays: considerations for a new infectious virus aerosol sampler. *Indoor Air.* 2009; 19(5):433-41.

**Hemmes JH, Winkler KC, Kool SM.** Virus survival as a seasonal factor in influenza and polimyelitis. *Nature* 1960; 188:430-1.

**Hui DS.** Influenza A/H5N1 infection: other treatment options and issues. *Respirology*. 2008; 13 (S1):S22-S26.

**Lowen AC, Mubareka S, Stell J et al.** Influenza virus transmission is dependent on relative humidity and temperature. *PLoS Pathog.* 2007; 3(10):1470-6.

**McDevitt JJ, Milton DK, Rudnick SN et al.** Inactivation of poxviruses by upper-room UVC light in a simulated hospital room environment. *PLoS ONE*. 2008; 3(9):e3186.

## Revue de la littérature

**Desenclos JC.** Airborne transmission of infectious agents. *Med. Mal. Infect.* 2008; 38(8):449-51.

**Tellier R.** Aerosol transmission of influenza A virus: a review of new studies. *J. R. Soc. Interface*. 2009; 6 (S6):S783-S790.

**Verreault D, Moineau S, Duchaine C.** Methods for sampling of airborne viruses. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2008; 72(3):413-44.

**Weber TP, Stilianakis NI.** Inactivation of influenza A viruses in the environment and modes of transmission: a critical review. *J. Infect.* 2008; 57(5):361-73.

## Publications non sélectionnées

**Han K, Zhu X, He F et al.** Lack of airborne transmission during outbreak of pandemic (H1N1) 2009 among tour group members, China, June 2009. *Emerging Infect. Dis.* 2009; 15(10):1578-81.

*Rapport épidémiologique sur la transmission du virus A/H1N1v dans un cas particulier en Chine.*

**Kretzschmar M, Mikolajczyk RT.** Contact profiles in eight European countries and implications for modelling the spread of airborne infectious diseases. *PLoS ONE*. 2009; 4(6):e5931.

*Publication épidémiologique avec uniquement une modélisation mathématique de la transmission des maladies infectieuses par voie aérienne dans 8 pays européens sans données cliniques ni virologiques*

**Pujol JM, Eisenberg JE, Haas CN et al.** The effect of ongoing exposure dynamics in dose response relationships. *PLoS Comput. Biol.* 2009; 5(6):e1000399.

*Publication épidémiologique avec uniquement des modélisations mathématiques de la transmission des maladies infectieuses par voie aérienne sans données cliniques ni virologiques*

## Mots clés utilisés pour la recherche bibliographique

Dynamique de transmission, Inactivation, Influenza, Modèles expérimentaux, Transmission aérienne, Virus, Virus respiratoire.