

Dossiers d'actualité scientifique du Musée Armand-Frappier

Dossier sur la grippe

Le Musée Armand-Frappier tient à remercier :

- la Mission culture scientifique et technique de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg de lui avoir donné l'autorisation d'utiliser le contenu du dossier de la grippe (pour plus d'informations, consultez le site Internet suivant : <http://science-citoyen.u-strasbg.fr/dossiers/grippe/index.html>);
- idéeclic! pour sa collaboration à la réalisation du projet;
- monsieur Pierre Talbot, professeur titulaire et directeur du centre de recherche de l'INRS-Institut Armand-Frappier et président du comité scientifique du Musée Armand-Frappier pour la validation du contenu du dossier et du jeu-questionnaire;
- madame Mylène Parent, enseignante à l'école secondaire Saint-Martin de Laval et ses élèves de la concentration biosciences 2006-2007 pour leurs évaluations du jeu-questionnaire.

Avertissement :

Les informations disponibles sur ce dossier sont données à titre indicatif et de manière générale. Elles ne peuvent en aucun cas remplacer le diagnostic établi par un médecin, ni sa décision en terme de traitement.

Table des matières du dossier de la grippe

1. Virus

- 1.1 Introduction
- 1.2 Constitution du virus
- 1.3 Multiplication
- 1.4 Les différents virus
- 1.5 Un virus très variable!

2. Grippe

- 2.1 Introduction
- 2.2 Symptômes – grippe typique
- 2.3 Symptômes – complication
- 2.4 Symptômes – grippe maligne
- 2.5 Transmission

3. Épidémie ou pandémie?

- 3.1 Épidémie
- 3.2 Pourquoi en hiver
- 3.3 Pandémie
- 3.4 Historique des pandémies

4. Prévenir ou guérir

- 4.1 Principe de vaccination
- 4.2 Vaccin antigrippal
- 4.3 Traitement symptomatique
- 4.4 Les antiviraux
- 4.5 Les antibiotiques

5. Grippe aviaire

- 5.1 Introduction
- 5.2 Transmission à l'homme
- 5.3 Que craint-on?
- 5.4 Mesures de lutte

1. Virus

1.1 Introduction

La grippe est une maladie due à un *virus*.

Qu'est-ce qu'un virus?

C'est une « particule », contenant principalement du matériel génétique, qui parasite les cellules.

Les virus ne sont pas des bactéries.

Il existe de nombreux virus de la grippe différents, mais ils appartiennent tous à la famille des virus « Influenza ».

La grippe n'est pas le rhume; ce dernier est causé par d'autres virus (rhinovirus, coronavirus, etc.)

Ils sont responsables d'épidémies saisonnières (en hiver dans l'hémisphère nord). Ils sont également à l'origine d'épidémies mondiales, ou pandémies, dont la tristement célèbre « grippe espagnole », de 1918-19 qui aurait tué de 20 à 40 millions de personnes.

Ils infectent d'autres espèces que l'Homme, en particulier de nombreux oiseaux (qui représentent le réservoir des virus de la grippe) et le porc (qui est sensible aussi bien aux virus infectant les oiseaux qu'à ceux infectant l'Homme).

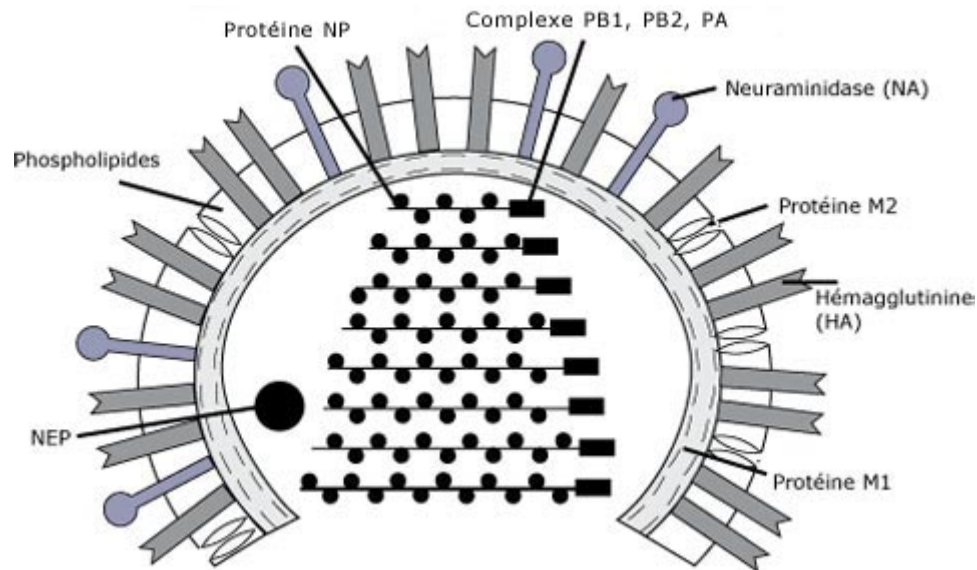
Ils sont principalement caractérisés par leur transmissibilité et leur grande variabilité :

- leur mode de transmission, par voie aérienne, est très efficace, d'où la grande contagiosité de cette maladie;
- ils sont extrêmement variables, de par leur structure et leur constitution.

1.2 Constitution du virus

Le virus de la grippe est constitué d'une enveloppe, de matériel génétique et de protéines.

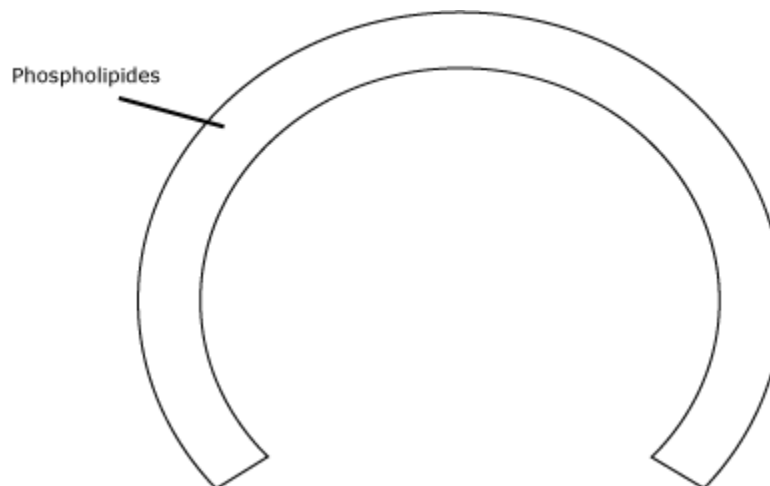
- L'enveloppe est la structure qui délimite le virus.
- Le matériel génétique contient l'information qui permet la fabrication de nouvelles protéines.
- Enfin, les protéines assurent différentes fonctions : structure du virus, attachement aux cellules cibles, fusion, production de nouveaux virus ou encore protection contre les défenses de l'organisme. Ces protéines peuvent se trouver au niveau de l'enveloppe ou à l'intérieur de la particule.



L'enveloppe et le matériel génétique

L'enveloppe.

L'enveloppe du virus est constituée de certaines protéines ([voir la suite](#)) et d'une [double couche de phospholipides](#), qui provient de la membrane de la cellule d'où est sorti le virus.



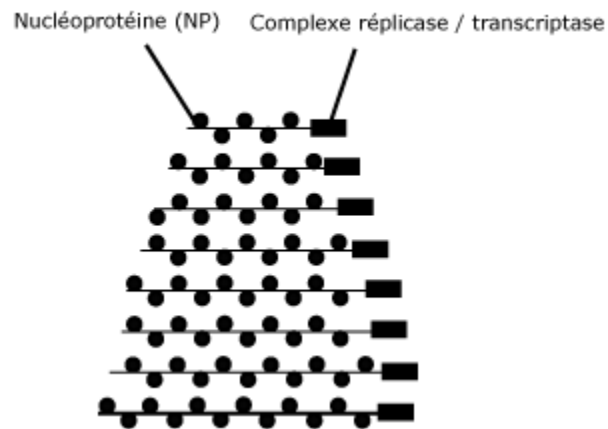
Le matériel génétique : ARN.

Le matériel génétique du virus de la grippe est sous forme d'ARN. Il est constitué de 8 segments d'ARN (pour les types A et B du virus) ou de 7 segments d'ARN (pour le type C).

Chaque segment d'ARN correspond à un gène, qui code une ou deux protéines données. (On dit qu'un gène « code » une protéine, car il contient les informations codées qui permettent sa fabrication).

Les gènes du virus sont indépendants physiquement les uns des autres, puisqu'ils sont situés sur des segments différents. C'est un point très important pour la variabilité des virus grippaux (voir la partie « un virus très variable! »).

Autre particularité : l'ARN des virus de la grippe est dit « de polarité négative ». C'est à dire que le brin d'ARN présent dans la particule virale correspond à un « négatif », et qu'il faudra construire le brin complémentaire, le « positif », pour lire l'information génétique.

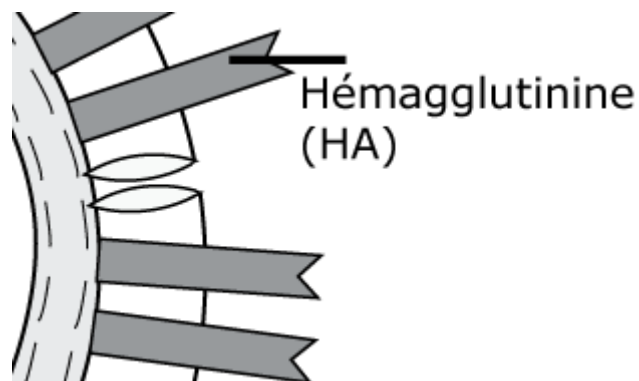


Les protéines : HA

Deux protéines sont particulièrement importantes chez le virus de la grippe : l'Hémagglutinine (HA) et la Neuraminidase (NA). Elles sont enchâssées dans l'enveloppe de la particule virale.

Hémagglutinine (HA)

Il s'agit d'une protéine de l'enveloppe du virus : une partie est située vers l'extérieur de la particule virale, une partie est enchâssée dans l'enveloppe, et une partie est située vers l'intérieur.



L'Hémagglutinine est formée de deux sous-unités : HA1 et HA2

- La sous unité HA1 a pour rôle d'attacher la particule virale à la cellule cible, pour lui permettre d'entrer à l'intérieur.

- La sous unité HA2 joue un rôle dans les étapes ultérieures permettant la libération du contenu du virus dans la cellule.

Ces deux sous-unités sont reliées entre elles, mais sont clivées (« coupées ») lors de l'infection.

Comment s'opère l'attachement du virus à la cellule?

On peut comparer ce fonctionnement à un système de « clé-serrure ». Une partie de la sous unité HA1, tournée vers l'extérieur, a une forme bien particulière (la « clé »); elle reconnaît une molécule précise : l'acide sialique (la serrure), qui est présente à la surface de certaines cellules.

Les deux formes se reconnaissent parfaitement.

Cette reconnaissance entre l'HA et l'acide sialique entraîne l'attachement de la particule virale à la cellule cible (la clé est insérée dans la serrure).

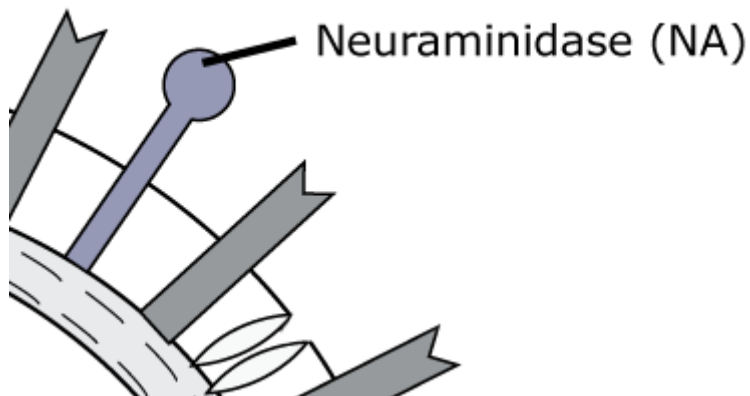
Il y a justement des molécules d'acide sialique à la surface des cellules de l'épithélium respiratoire. Cela explique l'attraction du virus pour l'épithélium respiratoire : il reconnaît l'acide sialique présent à la surface des cellules, et s'y attache.

Les protéines : NA

La neuraminidase (NA).

Tout comme l'Hémagglutinine, la NA est également enchâssée dans l'enveloppe de la particule virale.

Son rôle est de rompre la liaison entre les molécules d'Hémagglutinine et les molécules d'acide sialique.



Pourquoi faut-il casser les liaisons entre l'HA et l'acide sialique?

Pour entrer dans une cellule cible, cette liaison est indispensable car elle permet l'attachement du virus à la cellule. Mais lorsque les nouveaux virions sortent de la cellule, ils restent attachés à elle au niveau de l'acide sialique, plutôt que d'aller infecter d'autres cellules. Les protéines NA permettent donc de les détacher pour ne pas que ces nouveaux virions restent bloqués.

De plus, les nouveaux virions sont couverts d'acide sialique à leur sortie de la cellule. Il faut détacher l'acide sialique de la surface des virus pour empêcher qu'ils ne s'agrègent entre eux.

Cela permet aussi de détacher les virions du mucus (c'est une sécrétion visqueuse protectrice, qui est présente à la surface de l'épithélium respiratoire en particulier). Le mucus est riche en acide sialique et représente un leurre pour les molécules d'HA, les protéines NA permettent de les en détacher.

1.3 Multiplication

Quelles sont les étapes depuis l'entrée d'un virus dans une cellule jusqu'à la libération de nouveaux exemplaires du virus?

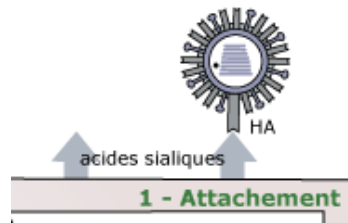
De nombreux éléments constitutifs de la cellule sont indispensables au déroulement du cycle de multiplication du virus (protéines, organites, etc.). Ils sont cités sous le terme de « **machinerie cellulaire** ».

Le cycle de multiplication du virus de la grippe peut être divisé en plusieurs étapes successives :

- *Attachement du virus à la cellule*
- *Entrée dans la cellule*
- *Diminution du pH*
- *Fusion, libération du contenu du virus dans la cellule*
- *Entrée de l'ARN viral dans le noyau*
- *Fabrication de nouveaux brins d'ARN viral*
- *Fabrication des protéines virales*
- *Sortie de l'ARN viral du noyau*
- *Migration des éléments*
- *Assemblage*
- *Bourgeonnement*
- *Libération des nouveaux virus*

Attachement du virus à la cellule cible

Cet attachement se fait par une liaison, de type « clé-serrure », entre la sous-unité HA1 de l'Hémagglutinine (sur la particule virale) et l'acide sialique (sur la membrane de la cellule cible).

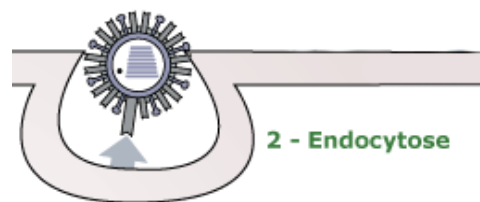


Entrée du virus dans la cellule, par endocytose.

Une fois la particule virale attachée à la membrane de la cellule cible, elle entre dans la cellule par un phénomène appelé « endocytose ».

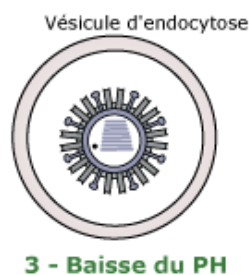
La membrane de la cellule se creuse vers l'intérieur, formant une sphère qui se referme progressivement. Cela forme une vésicule, dite « vésicule d'endocytose », qui se détache du reste de la membrane et se retrouve à l'intérieur dans le cytoplasme de la cellule.

La particule virale, qui était attachée à la membrane de la cellule, est à l'intérieur de la vésicule d'endocytose.



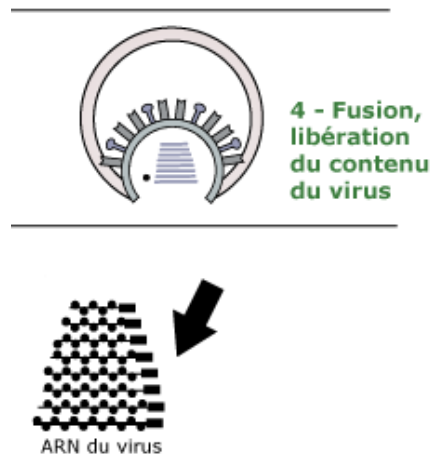
Diminution du pH de la vésicule d'endocytose

Certains mécanismes à l'intérieur de la cellule provoquent la diminution du pH au sein de la vésicule d'endocytose. Lorsque le pH est suffisamment acide (autour de 5,0 ou 5,1), cela déclenche les étapes suivantes.



Fusion, libération du contenu du virus dans la cellule

La protéine virale HA exposée à un pH acide change drastiquement de forme et un peptide de fusion devient exposé à la membrane de la vésicule d'endocytose. L'enveloppe du virus fusionne avec la membrane de la vésicule d'endocytose. Plusieurs mécanismes sont alors activés, qui aboutissent à la libération du contenu du virus dans la cellule.



Entrée de l'ARN viral dans le noyau de la cellule

L'ARN du virus (associé aux protéines NP sous forme de nucléocapsides), est libre dans le cytoplasme. Il migre jusqu'au noyau de la cellule.

L'ARN viral va alors entrer dans le noyau, grâce aux protéines NP.

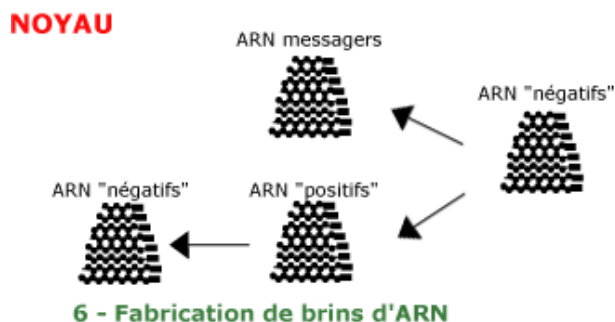


Fabrication de nouveaux brins d'ARN

L'ARN du virus se trouve à présent dans le noyau de la cellule. Il va être copié grâce au complexe formé par les protéines PB2, PB1 et PA.

On obtient ainsi :

- de nouveaux exemplaires des segments d'ARN (qui iront dans les nouvelles particules virales);
- des brins d'ARN dits « ARN messagers » qui sortent dans le cytoplasme. Ils vont servir d'information génétique pour la fabrication des protéines du virus.

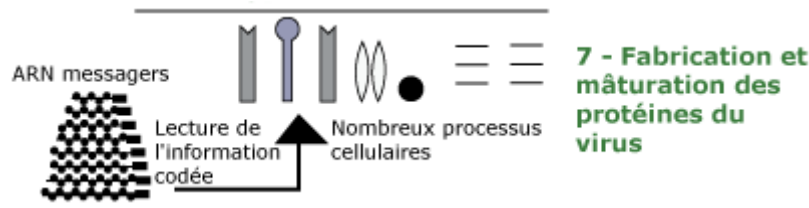


Production de protéines du virus

L'information génétique du virus nécessaire à la fabrication de nouvelles protéines est à présent dans le cytoplasme de la cellule.

Toute la machinerie cellulaire nécessaire à la production de protéines est détournée pour fabriquer les protéines du virus en de très nombreux exemplaires.

Cette étape se déroule dans le cytoplasme. Plusieurs processus de fabrication, puis de « maturation » des protéines ont lieu (ajout des glucides pour les glycoprotéines, clivage de certaines protéines en deux sous-unités...).



Sortie des nouveaux exemplaires d'ARN viral du noyau

De nombreux exemplaires d'ARN du virus ont été produits. Ils sortent du noyau de la cellule pour aller dans le cytoplasme. Les protéines NP interviennent lors de cette étape.

Migration des constituants du virus vers la membrane de la cellule

Les protéines et les segments d'ARN nouvellement formés migrent jusqu'à la membrane de la cellule.

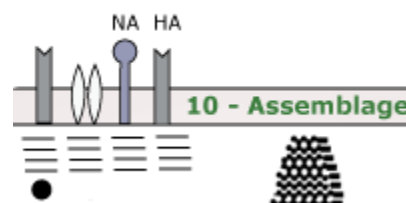
Certaines protéines se retrouvent directement enchâssées dans la membrane de la cellule (celles qui, par la suite, seront enchâssées dans l'enveloppe du virus).

D'autres se retrouvent juste sous la membrane de la cellule, ainsi que l'ARN viral sous forme de nucléocapsides.

Assemblage des constituants du virus

Ces éléments sont répartis pour former des « prévirus » (qui contiennent exactement tous les éléments du virus).

L'étape suivante peut alors avoir lieu.



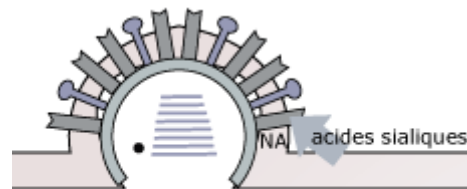
Production de nouvelles particules virales, par bourgeonnement

Le phénomène « inverse » de l'endocytose se produit : le bourgeonnement.

Tous les éléments de la particule virale se trouvent sous la membrane de la cellule ou enchâssés dans cette membrane. Celle-ci va alors bourgeonner, c'est-à-dire former une excroissance vers l'extérieur qui se referme sur elle-même pour donner une vésicule.

On obtient l'enveloppe du virus (formée de protéines et doublée d'une partie de membrane de la cellule), avec à l'intérieur tous les autres constituants du virus.

Une nouvelle particule virale est formée.

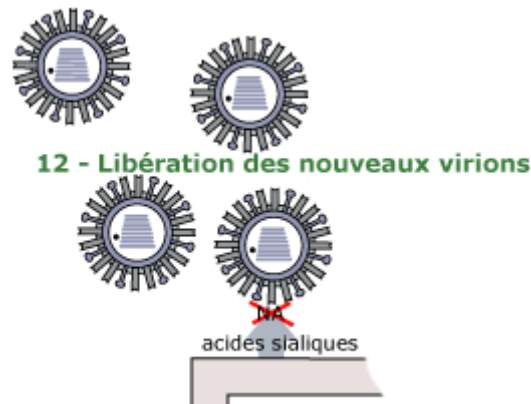


11 - Bourgeonnement

Libération des particules virales

Les nouvelles particules virales restent attachées à la membrane de la cellule qui les a produits, à cause de la liaison entre l'Hémagglutinine (du virus) et l'acide sialique (de la cellule).

Les protéines Neuraminidase cassent cette liaison, permettant ainsi aux nouveaux virus de se détacher et d'aller infecter de nouvelles cellules cibles.



12 - Libération des nouveaux virions

1.4 Les différents virus

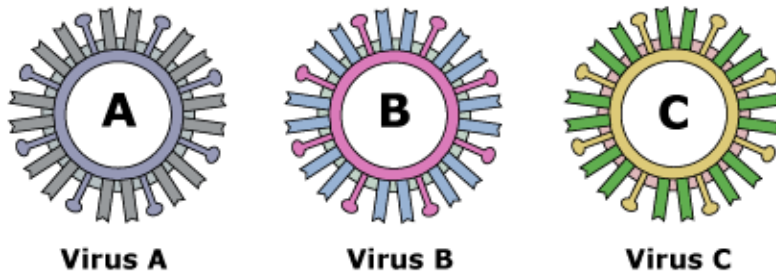
Il n'existe pas un, mais plusieurs virus de la grippe.

Ils sont plus ou moins virulents selon de quel virus il s'agit. Certains seulement peuvent infecter l'Homme, beaucoup infectent d'autres espèces animales.

Trois types de virus : A, B, C

Les virus de la grippe (Influenzavirus) appartiennent à trois genres différents : les genres Influenzavirus A, B et C, de la famille des Orthomyxoviridae.

On dit qu'il existe trois types de virus : les types A, B et C.



Remarque : Qu'est-ce qui caractérise ces trois types?

La différence entre les trois types vient des **protéines NP** (celles qui sont liées aux segments d'ARN pour former les nucléocapsides).

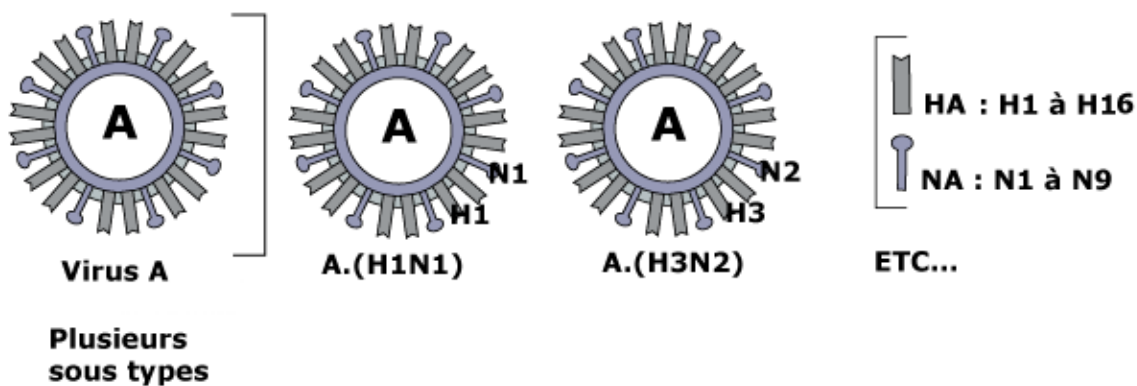
Selon la nature des protéines NP du virus, celui-ci sera classé dans le type A, le type B ou le type C. La protéine NP fait partie des **antigènes** internes (un antigène est une protéine reconnue par des anticorps, une composante du système immunitaire de l'Homme qui a pour mission de le défendre contre des intrusions externes, par exemple par des virus).

Les virus de type A (eux seuls) sont subdivisés en plusieurs sous-types.

Les sous-types dépendent de la nature des protéines HA (Hémagglutinine) et NA (Neuraminidase), qui sont situées sur l'enveloppe du virus.

À ce jour, 16 protéines HA différentes (H1 à H16) et 9 protéines NA différentes (N1 à N9) ont été identifiées.

L'association d'une protéine HA donnée avec une protéine NA donnée forme un sous-type particulier. Par exemple : le sous type « H1N1 » ou encore « H3N2 ».



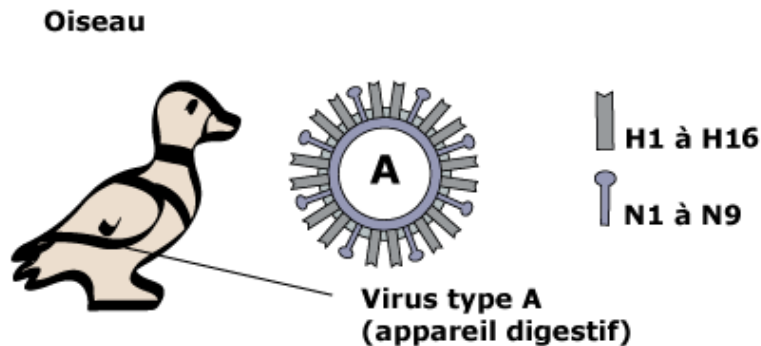
Enfin, pour un même type ou sous-type de virus, il existe différentes souches, c'est-à-dire différents variants.

Des noms précis sont donnés à chaque souche de virus, pour les identifier.

Espèces infectées : les oiseaux

Ce sont certainement les oiseaux qui ont été infectés par les premiers virus de la grippe. Ils se sont progressivement transformés jusqu'à donner tous les types et sous-types de virus connus actuellement. Certains virus ont ensuite été transmis accidentellement à d'autres espèces, dont l'Homme, chez qui ils ont également évolué pour leur être adaptés.

Les oiseaux représentent le réservoir des virus de la grippe de type A.



En particulier, c'est chez les oiseaux sauvages (notamment les canards migrateurs) et chez les oiseaux domestiques que l'on retrouve le plus grand nombre de sous-types du virus de grippe A. En effet, on retrouve les 16 HA (H1 à H16) et les 9 NA (N1 à N9) parmi les virus circulants chez les oiseaux.

Les virus grippaux ont été retrouvés chez les oiseaux dans presque toutes les régions du monde (Asie, Océanie, Europe, Amérique du Nord). La migration de nombreuses espèces favorise cette large étendue.

Chez les oiseaux, le virus ne se trouve pas au niveau de l'appareil respiratoire, mais au niveau de leur système digestif.

Les excréta d'oiseaux infectés représentent le vecteur de transmission d'un individu à l'autre, car ils contiennent de très nombreuses particules virales.

Le plus souvent, le virus n'entraîne pas de symptômes chez les oiseaux (l'infection est dite « silencieuse »). Cela facilite sa très large diffusion.

Quels oiseaux sont concernés?

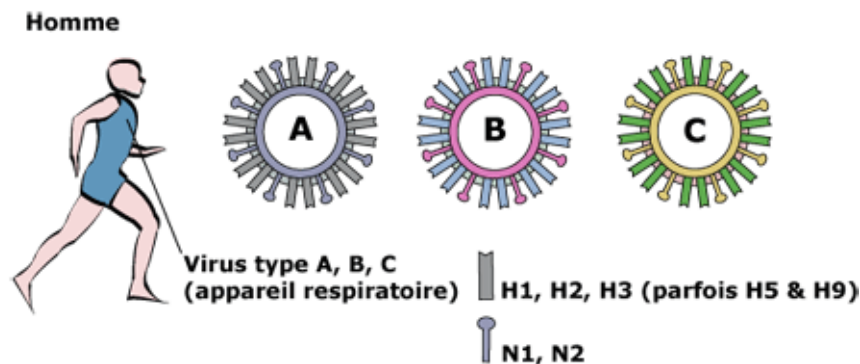
Des oiseaux appartenant à des Ordres très divers peuvent être infectés par les virus grippaux, par exemple : Ansériformes (canards et oies), Galliformes (poules, dindes et cailles), Pélécariiformes (cormorans), les Procellariiformes (albatros, pétrels) ou encore les Charadriiformes (oiseaux de rivage, macareux).

Les virus se transmettent entre les individus d'une même espèce, ou entre espèces différentes. Sa transmission est facilitée par le regroupement de nombreux oiseaux dans des petits points d'eau douce ou saumâtre, de petits volumes, dans lesquels on retrouve de très nombreuses particules virales éliminées dans les excréta des oiseaux infectés.

Espèces infectées : l'homme

Les virus grippaux infectent également des espèces de mammifères.

Chez les mammifères, ils infectent les cellules de l'épithélium respiratoire. Ils se transmettent d'individu à individu par voie respiratoire, et provoquent les symptômes typiques des infections respiratoires chez un certain pourcentage des individus infectés.



L'homme (grippe humaine)

L'Homme représente quasiment le seul réservoir des virus de type B et C (les virus de type C étant les moins virulents jusqu'alors). Il est également infecté par certains sous-types des virus de type A : on retrouve les Hémagglutinines H1, H2 et H3 (et ponctuellement H5 et H9), et les Neuraminidases N1 et N2.

Les souches de virus qui circulent actuellement chez l'Homme lors des épidémies saisonnières appartiennent aux types et sous-types : A (H1N1), A (H3N2), et B.

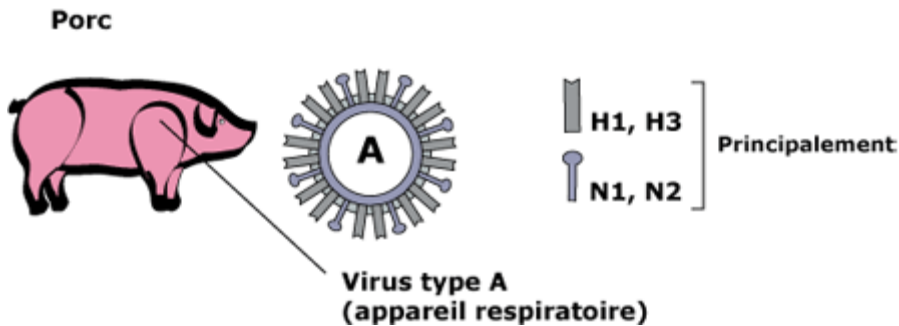
Espèces infectées : le porc

Le porc (grippe porcine)

Les porcs sont sensibles aux virus grippaux de type A. On trouve en particulier des sous-types avec les Hémagglutinines H1 et H3, et les Neuraminidases N1 et N2 (d'autres circulent, mais sont moins répandues).

La grippe chez le porc est importante pour plusieurs raisons :

- ils peuvent transmettre des virus grippaux à l'Homme;
- ils peuvent être infectés à la fois par des virus aviaires et par des virus humains;
- en cas de co-infection d'un même porc par deux virus d'origines différentes, il peut se produire un réassortiment entre les deux virus aboutissant à l'apparition d'un nouveau virus hybride, qui pourrait ensuite être transmis à l'Homme; le réassortiment consiste en un échange de l'un ou l'autre des 8 segments de gènes entre les deux virus co-infectants pour créer un nouveau variant;
- enfin, la grippe porcine peut entraîner des pertes économiques considérables.



Autres espèces de mammifères

D'autres espèces de mammifères peuvent être infectées par les virus grippaux, en particulier : les équidés (cheval, âne), des espèces marines comme les baleines et dauphins (chez les cétacés), les phoques (chez les pinnipèdes), ou encore des espèces infectées occasionnellement comme le vison.

Virulence

D'une façon générale, les virus de type A sont plus virulents que les virus de type B et C (ce dernier n'est retrouvé que chez l'Homme, chez qui il ne provoque que des cas isolés).

Parmi les souches de virus, certaines seront plus virulentes que d'autres. Cela résulte de plusieurs facteurs qui ne sont pas encore tous bien connus.

Un facteur a été clairement démontré : une forme particulière de la protéine Hémagglutinine qui provoque une virulence accrue du virus. L'Hémagglutinine doit être clivée en deux sous-unités (HA1 et HA2) pour être fonctionnelle. Si ce clivage n'a pas lieu, les nouvelles particules virales ne pourront pas infecter d'autres cellules.

Or certaines Hémagglutinines ont une constitution particulière qui facilite le clivage des deux sous-unités. Cela augmente alors la virulence des souches de virus.

Ce facteur a pu être démontré chez le poulet, où la présence de cette Hémagglutinine particulière est associée à une plus grande virulence du virus. En revanche, il semblerait que ce ne soit pas ce facteur qui ait été à l'origine de l'extrême virulence du virus de la grippe espagnole, contrairement à ce qui avait été envisagé.

D'autres facteurs encore à l'étude interviennent également dans la plus grande virulence de certaines souches du virus.

1.5 Un virus très variable!

Les virus de la grippe sont malheureusement d'excellents virus...

En effet, ils sont structurés et équipés de telle sorte qu'ils évoluent constamment (en particulier au niveau de leur **protéine HA** : l'Hémagglutinine et de leur **protéine NA** : la Neuraminidase).

Cette évolution leur permet d'échapper aux défenses immunitaires des espèces qu'ils infectent.

Comment l'évolution d'un virus lui permet-elle d'échapper aux défenses immunitaires d'une population?

Les défenses immunitaires d'un individu qui a été infecté développent une « mémoire ». Cette mémoire lui permet de combattre efficacement le virus s'il l'infecte à nouveau.

Mais cela n'est valable que si le virus reste strictement identique. S'il évolue, la « mémoire » immunitaire ne le reconnaît pas strictement, et les défenses deviennent moins efficaces. Lorsque le virus évolue, toute la population d'individus qui avait développé des défenses n'est donc plus protégée, ou plus efficacement.

C'est d'ailleurs pour cette raison qu'il faut renouveler chaque année la composition du vaccin contre la grippe : il faut s'adapter aux nouveaux variants qui circulent.

*Remarque : Les protéines HA et NA sont des protéines particulières : il s'agit **d'antigènes** externes. Elles sont situées vers l'extérieur de la particule virale, et elles seront reconnues par l'organisme infecté qui déclenchera alors son système de défense immunitaire, dont des anticorps qui lient spécifiquement les antigènes pour les éliminer. On dit que le virus de la grippe « varie », ou « évolue », car ses antigènes évoluent, ils sont modifiés au cours du temps. On parle donc d'évolution « antigénique ». Les modifications peuvent être infimes ou radicales. Elles sont dues à des modifications des gènes qui codent pour ces protéines.*

Variabilité

Deux types de mécanismes sont à l'origine de l'évolution des virus grippaux :

- Glissements antigéniques

Des modifications progressives, très petites mais continues, apparaissent chez chaque souche donnée du virus.

Remarque : Ces modifications concourent à la réapparition, chaque année, d'une nouvelle épidémie de grippe.

- Cassures antigéniques

De véritables « cassures » peuvent se produire ponctuellement pour les virus de type A. Elles mènent à l'apparition d'un nouveau virus inconnu de l'Homme (avec lequel il n'a jamais été en contact, et contre lequel il n'est donc pas protégé).

Remarque : Ces cassures ont été à l'origine des dernières pandémies (épidémies mondiales).

2. Grippe

2.1 Introduction

Que provoque le virus de la grippe?

En réalité, tout dépend de la souche du virus (en particulier de sa virulence) et de l'état de santé initial de la personne infectée.

Chez 30 à 50% des personnes infectées par le virus, la grippe restera asymptomatique, c'est-à-dire qu'elle passera inaperçue : la personne infectée ne ressentira aucun effet.

Cela est possible lorsque la personne infectée présente :

- de très bonnes défenses immunitaires, qui vont empêcher le virus de se développer dans l'organisme, en l'éliminant avant qu'il n'ait pu déclencher de symptômes;
- un appareil respiratoire sain, qui ne présente pas de « failles » permettant au virus de s'infiltrer et de s'installer.

Chez les autres personnes infectées par le virus, la grippe sera symptomatique, c'est-à-dire que des symptômes apparaîtront.

Cela peut aller de la simple infection respiratoire à des atteintes respiratoires graves (qui, heureusement, ne représentent qu'une minorité des cas lors des épidémies saisonnières habituelles).

Lorsqu'elle est symptomatique, la grippe évolue très favorablement chez la plupart des malades (les signes disparaissent, et ne laissent pas de séquelles), mais elle peut entraîner des complications plus ou moins sévères, et elle reste mortelle chez certaines catégories de personnes (en particulier à cause des complications qu'elle entraîne).

2.2 Symptômes – grippe typique

Deux caractéristiques :

- un début brutal;
- les symptômes généraux précèdent les symptômes locaux.

Le virus de la grippe infecte l'appareil respiratoire.

Il entraîne des *symptômes locaux* (au niveau de l'appareil respiratoire) et des *symptômes généraux* (au niveau de tout l'organisme). Ces derniers sont dus à l'activité de nos défenses immunitaires face à l'infection.

La période d'incubation de la grippe est de 1 à 2 jours seulement.

(Temps écoulé entre le moment où une personne est infectée par le virus, et le moment où les symptômes apparaissent).

La grippe typique débute brutalement avec des symptômes « généraux », d'emblée de forte intensité :

Fatigue intense, abattement, fièvre parfois intense (+ 40°C), courbatures et douleurs articulaires, maux de tête persistants, frissons, perte d'appétit. Il s'agit des manifestations physiques de la réaction immunitaire de

l'organisme, qui se défend contre le virus. Il est important de noter que le rhume est différent de la grippe et, notamment, le rhume ne s'accompagne généralement pas de fièvre.

Les symptômes locaux apparaissent ensuite : atteintes respiratoires diverses.

Il s'agit le plus souvent d'une rhinopharyngite (écoulements nasaux, angine, toux sèche), souvent accompagnée d'une conjonctivite (infection de l'oeil). Des signes gastro-entériques peuvent également apparaître : diarrhée et vomissement, en particulier chez l'enfant.

Pendant ce temps, la fièvre se maintient, puis disparaît après une semaine.

Parfois, elle baisse transitoirement vers le 4^e jour, remonte entre le 5^e et le 6^e jour, pour ensuite diminuer définitivement. C'est ce qu'on appelle le « V grippal » (la courbe de la température fait un « V »).

Les autres symptômes généraux disparaissent généralement vers le 3^e ou 4^e jour, les atteintes respiratoires peuvent s'amplifier, elles se prolongent puis disparaissent vers le 7^{ème} jour.

Après disparition des symptômes (le plus souvent sans séquelles), une fatigue générale peut perdurer pendant quelques semaines.

Les informations disponibles sur ce site sont données à titre indicatif et de manière générale.

Elles ne peuvent *en aucun cas* remplacer le diagnostic établi par un médecin ni sa décision en terme de traitement.

2.3 Symptômes – complication

Des complications peuvent apparaître à cause de l'infection grippale; elles sont surtout respiratoires :

- envahissement plus large de l'appareil respiratoire par le virus;
- ou surinfection par une bactérie, qui « profite » de la fragilisation de l'appareil respiratoire et de l'état de faiblesse général, notamment du système immunitaire, pour infecter l'organisme.

Remarque : En période d'épidémie saisonnière, les complications de la grippe touchent principalement les personnes âgées, et les personnes atteintes de pathologie chronique respiratoire, cardiaque, immunologique... quel que soit l'âge. Lors d'une pandémie, les populations à risque peuvent être différentes.

Chez l'enfant, la complication la plus commune est l'otite.

Elle survient dans 1/3 des cas lors d'une première grippe chez l'enfant, et dans 2/3 des cas pour une première grippe chez les enfants sujets à otite. Ces otites peuvent être virales et/ou bactériennes par surinfection.

La grippe peut également entraîner une exacerbation de l'asthme chez les enfants asthmatiques.

Chez l'adulte, les complications communes les plus fréquemment observées sont la sinusite et la bronchite.

La bronchite aiguë est une inflammation des bronches.

Elle se manifeste les premiers jours par une toux sèche, douloureuse, en quintes, avec malaise général, puis l'encombrement des bronches entraîne une toux grasse et productive, et une faiblesse respiratoire.

Les bronchites aiguës sont plus fréquentes chez les personnes âgées et les personnes souffrant de maladies respiratoires chroniques persistantes.

La faiblesse respiratoire peut entraîner une insuffisance respiratoire avec des conséquences cardiovasculaires, chez certaines personnes plus fragiles.

Autres complications :

Les autres complications liées à la grippe restent rares. L'âge de la personne, son état de santé initial et la virulence du virus entraînent des risques plus ou moins grands de voir apparaître ces complications.

Pneumonies

Il peut s'agir de pneumonies virales (le virus infecte le poumon), ou le plus souvent de pneumonies par surinfection bactérienne. Elles apparaissent en général entre le 5^e et le 7^e jour de l'infection grippale. Elles sont plus fréquentes lors des épisodes de pandémies.

Complications cardiovasculaires

Des atteintes cardiovasculaires peuvent apparaître une à deux semaines après l'infection grippale, souvent chez des patients déjà fragiles au niveau de leur appareil cardiovasculaire. L'évolution est en général favorable.

Ces complications sont surtout observées lors des pandémies.

Complications neurologiques

Chez le jeune enfant, des épisodes de fièvre peuvent s'accompagner de phases de convulsions. Il s'agit d'une complication liée à une virémie transitoire (une virulence accrue du virus qui se retrouve dans la circulation sanguine), avec une réaction inappropriée de l'organisme.

D'autres complications neurologiques plus graves existent chez l'adulte et chez l'enfant. Elles sont rares, et sont principalement signalées lors des épisodes de pandémies.

Autres complications

D'autres complications peuvent toucher certains organes (tel que le rein) qui étaient atteints d'une affection préexistante.

Lors de l'infection par le virus grippal (comme pour toute infection), des troubles mineurs sont causés à ces organes, ce qui va rompre l'équilibre fragile qui existait à cause de leur affection.

2.4 Symptômes – grippe maligne

Elle est très rare. Elle dépend en partie de la virulence de la souche virale, et en partie du « terrain » (certaines catégories de personnes seront plus fragiles).

Elle a surtout sévi lors des pandémies, lorsque les souches incriminées étaient particulièrement virulentes et inconnues de la population (l'Homme n'avait jamais été en contact avec ce virus particulier de la grippe, et n'avait donc pas de défenses immunitaires naturelles contre lui).

Elle se manifeste par les signes généraux de la grippe auxquels se rajoutent des signes respiratoires graves, aboutissant à une insuffisance respiratoire aiguë pouvant être mortelle en quelques jours.

2.5 Transmission

La grippe est une maladie extrêmement contagieuse :

Elle se transmet très facilement d'une personne à l'autre, par voie respiratoire. Une épidémie atteint entre 30 et 60% des personnes non immunisées d'une population.

Mode de transmission

- La toux, l'éternuement et même les simples mouvements respiratoires d'une personne infectée expulsent des particules virales. Elles se retrouvent en suspension dans l'air, dans des microgouttelettes qui constituent de véritables aérosols infectieux.
- Le virus pénètre alors par les voies respiratoires : le nez, la bouche, qui sont justement les zones qu'il va infecter.
- En outre, le virus peut être véhiculé par l'atmosphère, se trouver sur les mains des malades ainsi que sur des surfaces inertes.

La transmission du virus est très efficace dans les lieux clos et confinés, à forte concentration de personnes.

Les écoles, les garderies, les transports en commun et lieux publics divers favorisent l'extension des épidémies de grippe.

Dans les pays tempérés, les épidémies apparaissent en hiver. Le virus profite de l'humidité de l'air (permettant aux aérosols de rester en suspension), et du mode de vie : confinement plus important des personnes pendant la saison froide.

Est-ce bien la grippe?

Lorsqu'une personne a des « symptômes grippaux », il ne s'agit pas toujours de la grippe.

Les symptômes, dits « grippaux » (car on les retrouve lors d'une grippe), peuvent être causés par d'autres agents. D'autres virus, des bactéries et certains parasites peuvent provoquer certains de ces symptômes. Dans ces cas-là, il ne s'agit pas de la grippe, puisque la personne n'est pas infectée par un virus grippal, mais d'une autre infection ou maladie à atteintes respiratoires ou à atteintes générales « de type grippal ». Le rhume est causé par d'autres virus (rhinovirus, coronavirus, etc.) et ne s'accompagne généralement pas de fièvre.

Autres agents en cause : virus

Virus respiratoire syncytial (VRS)

Ils peuvent provoquer de véritables épidémies, toujours à la même époque (arrivée début novembre, pic entre fin décembre et début janvier, fin vers mi-mars). Les infections au VRS sont souvent difficiles à distinguer des infections au virus de la grippe, en particulier lorsque les épidémies sont concomitantes.

Ce virus touche toutes les classes d'âge. Il peut être dangereux chez l'enfant de moins de 2 ans, chez les personnes immunodéprimées et chez les personnes âgées. Il peut entraîner des rhumes, et surtout : il atteint l'appareil respiratoire profond et provoque des bronchiolites aiguës.

La bronchiolite aiguë est une inflammation des bronchioles (petites bronches situées en profondeur). Elle se manifeste comme la bronchite : toux sèche et douloureuse les premiers jours, puis toux grasse et productive, avec en plus des contractions spasmodiques des bronches rendant la respiration difficile.

Virus para-influenza

Ils entraînent des atteintes respiratoires qui ressemblent beaucoup à la grippe. Mais la fièvre est moins élevée, ils entraînent rarement des complications, et la guérison est plus facile, sans fatigue prolongée.

Adénovirus

Certains entraînent des syndromes grippaux et des atteintes respiratoires : angines, voire bronchopneumonies, qui guérissent généralement facilement et sans séquelles.

Rhinovirus

Il s'agit des « virus du rhume » : ils sont responsables de 30 à 50% des rhinites (ou rhumes) chez l'enfant et chez l'adulte.

Coronavirus

Ils peuvent entraîner des infections respiratoires bénignes (rhumes en particulier) ainsi qu'un syndrome grippal.

Autres agents en cause : bactéries et parasites

Bactéries

De nombreuses bactéries faisant partie des agents des infections respiratoires aiguës, peuvent entraîner des syndromes grippaux et atteintes respiratoires pouvant faire croire à une grippe. Elles peuvent provoquer des épidémies, mais de petite ampleur.

Quelques exemples : *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* sp, *Coxiella burnetti*, ou d'autres types de bactéries telles que *Legionella* sp et *Leptospira* sp, peuvent engendrer des syndromes de type grippal.

Parasites

Le parasite responsable du paludisme peut provoquer un syndrome grippal. De même, le parasite *Trichinella spiralis*, agent de la trichinose, peut également être à l'origine de symptômes qui évoquent la grippe.

Ces parasites sont présents dans certaines régions du monde, aussi l'historique d'une personne malade, en particulier ses voyages, devra absolument être pris en compte.

3. Épidémie ou pandémie?

3.1 Épidémie

Épidémies : cas sporadiques

On parle de cas sporadiques lorsque seul un petit nombre de personnes isolées sont touchées.

Chaque année, des cas sporadiques de grippe sont signalés en été et en automne, lors des périodes inter-épidémiques. Il s'agit le plus souvent de cas importés, et les différents cas peuvent être dus à la même souche de virus ou à des virus différents.

Épidémies de grippe

Une épidémie correspond à la propagation rapide d'une maladie transmissible, sur un territoire donné, pendant une période de temps limitée.

La grippe est typiquement une maladie qui sévit de façon épidémique :

- chaque année, une épidémie d'ampleur variable a lieu;
- en dehors de la période épidémique, seuls quelques cas isolés de grippe sont signalés.

Périodes épidémiques :

Les virus de la grippe circulent toute l'année, dans différentes parties du monde. Ils peuvent provoquer des épidémies à certaines périodes de l'année.

- Dans l'hémisphère nord, les épidémies de grippe sévissent entre les mois de novembre et d'avril. En dehors de cette période persistent quelques cas isolés.
- Dans les pays tempérés de l'hémisphère sud, les épidémies de grippe sévissent entre les mois d'avril et de septembre.
- Dans les pays intertropicaux, la grippe sévit de façon sporadique principalement, n'importe quand dans l'année.

3.2 Pourquoi en hiver

Pourquoi en hiver?

Une épidémie se caractérise par le passage de cas isolés de grippe à une propagation massive du virus.

Ces épidémies se déclenchent typiquement pendant la période hivernale. À quoi cela est-il dû?

Différents facteurs sont responsables du déclenchement d'une épidémie à partir de cas isolés.

Évolution des virus de la grippe

Différentes souches de virus circulent pendant une année, et elles évoluent de façon plus ou moins importante, donnant lieu à l'apparition de nouveaux variants légèrement différents. Au fur et à mesure de l'évolution du virus, nous devenons moins bien protégés contre lui (nos défenses naturelles ne le reconnaissent plus parfaitement).

Cette évolution est nommée « glissement antigénique » (voir la partie « ***un virus très variable!*** »). C'est un des premiers facteurs responsable de l'apparition de nouvelles épidémies.

Circulation mondiale du virus

Dans l'hémisphère nord, l'épidémie vient souvent d'Asie et se transmet de pays en pays.

Le virus suit les conditions climatiques et les déplacements humains préférentiels (le brassage des populations est accentué depuis la mondialisation des transports ce qui renforce la circulation du virus).

Les trois facteurs déclenchants de l'hiver :

- notre immunité est affaiblie;
- les muqueuses des voies respiratoires sont agressées par le froid, la barrière de protection qu'elles forment est donc moins efficace contre l'entrée du virus;
- enfin, nous restons le plus souvent dans des lieux confinés : endroits clos, avec une forte densité de personnes, ce qui favorise la propagation du virus (par voie respiratoire).

La propagation de l'épidémie est favorisée en milieu scolaire : le pic épidémique chez les enfants a lieu environ 15 jours avant celui chez les adultes.

On ne peut jamais prévoir quand l'épidémie se déclenchera, dans la période de novembre à avril. Cela dépend de la voie par laquelle le virus arrive, des conditions climatiques, des interactions entre les différents facteurs... autant d'éléments qui varient d'une année sur l'autre.

Pourquoi une épidémie s'arrête-t-elle?

Quand « toutes les personnes qui pouvaient être contaminées l'ont été », l'épidémie s'essouffle et s'arrête naturellement...

L'épidémie se propage tant qu'il reste des personnes qui peuvent être infectées par le virus de la grippe, et le transmettre à d'autres personnes, qui le transmettront encore à d'autres personnes, etc.

Face à une épidémie, certaines personnes ne seront pas contaminées : soit elles ne sont pas sensibles au virus (elles ont de bonnes défenses naturelles, ou elles sont vaccinées contre la grippe), soit elles sont « inaccessibles » au virus (elles ne sont pas en contact avec des personnes malades, pendant la durée de l'épidémie).

Les autres personnes, qui sont « accessibles » au virus et y sont « sensibles », vont pour beaucoup être contaminées. Pendant une semaine environ, elles seront contagieuses pour d'autres personnes.

Vient un moment dans l'épidémie où les personnes sensibles et accessibles au virus ont été touchées, où il n'y a plus d'autres personnes « potentiellement contaminables », et où les dernières personnes malades ne sont plus contagieuses.

Le redoux climatique intervient également, ainsi que d'autres facteurs.

Le virus disparaît alors peu à peu. L'épidémie s'essouffle, puis disparaît complètement, laissant place à une nouvelle période inter épidémique.

Comme pour l'arrivée d'une épidémie, la fin de l'épidémie n'est pas prédictible, elle dépend de l'interaction des différents facteurs en jeu.

3.3 Pandémie

Une pandémie est une épidémie qui se répand rapidement sur la totalité du globe.

La mortalité est alors beaucoup plus élevée, d'une part car le nombre de personnes atteintes est plus important, d'autre part car il s'agit de souches de virus particulièrement virulentes.

Les pandémies peuvent se déclarer en dehors des périodes épidémiques habituelles.

Elles peuvent entraîner des complications graves de façon privilégiée chez des catégories de personnes peu concernées d'habitude par les complications de la grippe.

Comment?

Le déclenchement d'une pandémie est très rare. Cet événement est lié à l'apparition d'un nouveau virus de la grippe, aux caractéristiques particulières.

Ce nouveau virus doit être à la fois :

- transmissible d'homme à homme, donc : avoir certaines caractéristiques et certains gènes du virus humain;
- nouveau à l'extérieur pour l'Homme (au niveau d'un de ses antigènes) de tel sorte que notre système immunitaire ne le reconnaît pas, *par exemple* en étant issu d'un réassortiment avec un virus aviaire;
- très virulent : il doit cumuler, avec les caractéristiques précédentes, des facteurs de haute virulence.

L'apparition d'un tel virus est nommée « cassure antigénique » (voir la partie « *un virus très variable!* »).

Cela nécessite une succession d'étapes (le hasard des réassortiments, la transmission entre animal et Homme, l'évolution du virus pour être adapté à l'Homme, les facteurs de virulence, etc.) ce qui rend son occurrence extrêmement rare.

Remarque : C'est en Asie que l'émergence de nouveaux virus a eu lieu lors des trois dernières pandémies.

Le mode de vie s'y prête plus particulièrement : proximité homme-animal, présence de volaille vivante dans les lieux d'habitations et sur les marchés, cages d'élevage des volailles situées juste au dessus des élevages de porc qui auraient joué le rôle de creuset lors des deux dernières pandémies.

3.4 Historique des pandémies

Historique des pandémies

Le XXe siècle a été marqué par trois pandémies de grippe : la tristement célèbre « grippe espagnole », puis la « grippe asiatique » et la « grippe de Hong-Kong ».

À l'origine de ces pandémies, on trouve l'apparition d'un virus hybride.

Dans les deux derniers cas, il est établi que les virus étaient des virus « recombinants » : hybrides entre un virus aviaire et un virus humain, recombinaison chez le porc et transmis ensuite à l'Homme. Le virus à l'origine de la grippe espagnole était également d'origine aviaire, mais le mécanisme l'ayant rendu « transmissible à l'Homme » n'est pas encore élucidé.

D'autres circonstances sont également intervenues dans l'extrême ampleur de ces pandémies :

Déplacements de masses (en particulier avec le déplacement de troupes lors de la grippe espagnole), et aussi le manque de connaissance de cette maladie, de l'agent en cause, de ses variations, des moyens de lutte efficaces...

Grippe espagnole (1918-1919)

- **Extension géographique**

Probablement d'origine chinoise, l'épidémie de grippe est apparue aux États-Unis en mars 1918, puis se déplaçant avec les troupes alliées, est parvenue en avril en France, et s'est propagée rapidement aux autres pays européens. Finalement, cette épidémie a touché pratiquement le monde entier (sauf l'île de Sainte Hélène, dans l'Atlantique Sud).

On l'a dénommée « espagnole » parce que c'était en Espagne, pays non belligérant, que les journaux en parlaient le plus librement.

- **Phases et durée**

Du printemps 1918 au printemps 1919, l'épidémie s'est répandue en trois vagues successives :

Printemps/été 1918 : phase assez bénigne (les personnes infectées par la grippe souffraient de frissons et fièvre pendant 3 jours)

Automne 1918 : phase virulente (aux symptômes de la grippe s'ajoutaient des complications bronchiques et pulmonaires graves, mortelles en quelques jours)

Hiver 1919 : phase virulente.

- **Population atteinte**

On considère que la moitié de la population mondiale a vraisemblablement été touchée par cette pandémie. La mortalité a été très importante : on estime à au moins 20 millions de décès dans le monde, peut être le double.

Parmi les caractéristiques de la grippe espagnole, on remarque qu'elle a touché aussi bien des sujets en pleine santé que des sujets fragiles, et surtout qu'elle a été plus grave chez les jeunes (la moitié des décès ont touché des personnes entre 20 et 40 ans) que chez les personnes âgées.

- **Réactions et mesures prises**

Au début, il a régné une grande incertitude sur l'étiologie de l'épidémie (la nature de l'agent en cause). On a douté que ce fût une grippe, ou que la crise de l'automne 1918 fût liée à l'accès du printemps. On a émis un grand nombre d'hypothèses, comme la « fièvre des tranchées », l'anthrax, la dengue (« grippe tropicale »), la peste pulmonaire, le choléra ou d'autres maladies exotiques.

Finalement, l'origine virale, et non bactérienne, de la grippe espagnole a été généralement admise en octobre 1918, mais ce n'est qu'en 1997 que le virus à l'origine de cette pandémie a pu être isolé : un virus de type A (H1N1) issu à l'origine d'un virus aviaire.

Sur le moment, la lutte contre la contagion a été entreprise à travers des mesures classiques contre les grandes épidémies, comme la fermeture des écoles, cinémas, théâtres, églises et salles de réunion, l'interdiction des rassemblements, les quarantaines, les stérilisations.

Durant l'entre-deux guerres :

Tandis que les recherches scientifiques se poursuivent sur cette maladie, des annonces publicitaires invitent la population à se protéger...

Grippe asiatique (1957/1958)

D'origine chinoise, cette pandémie s'est développée de l'hiver 57 au printemps 58, en deux vagues virulentes, le virus impliqué étant de type A (H2N2). Elle a également entraîné des complications pulmonaires graves, chez les jeunes adultes en bonne santé, mais moins fréquemment que lors de la grippe « espagnole ».

Au total, on estime que cette grippe a directement été responsable d'environ un million de morts dans le monde, dont 70,000 aux États-Unis. À cette époque, les vaccins antigrippaux n'étaient pas encore largement utilisés, et on connaissait toujours très mal les mécanismes de variation du virus.

Grippe de Hong-Kong (1968/1969)

Provenant de Hong-Kong, le virus de cette pandémie s'est répandu à partir de l'été 68. Il s'agissait d'un virus de type A (H3N2), un nouveau recombinant. On estime que cette grippe très sévère a fait directement plus d'un million de morts dans le monde, dont 30,000 aux États-Unis et 18,000 en France.

À cette date, un vaccin avait été mis au point, mais n'avait été utilisé qu'à échelle réduite. De plus, il avait relativement échoué, son efficacité n'étant que de l'ordre de 35%.

4. Prévenir ou guérir

4.1 Principe de vaccination

Lorsqu'un virus infecte un organisme, celui-ci se défend par deux mécanismes grâce à son système immunitaire : les défenses non spécifiques, et les défenses spécifiques.

Les défenses non spécifiques

Elles permettent de contenir de nombreuses attaques. Elles sont les mêmes quel que soit l'agent en cause (bactéries, virus, parasites, champignons...). Elles sont efficaces contre les bactéries en particulier, mais elles ne sont souvent pas assez adaptées vis-à-vis d'autres agents. Malgré ces défenses, de nombreux virus prennent donc le dessus et se multiplient dans l'organisme.

Les défenses spécifiques

Elles sont parfaitement adaptées à l'agent qui infecte l'organisme. Par exemple dans le cas des virus : elles sont adaptées à une souche particulière d'un virus donné.

Elles sont extrêmement efficaces, et permettent de contenir le virus et de l'empêcher de se multiplier dans l'organisme si elles sont mises en place très rapidement. Cependant, le système immunitaire de l'organisme a besoin de temps pour construire une défense spécifique à un virus.

Aussi, lorsque l'organisme est infecté pour la première fois par un virus donné, celui-ci a le temps de se multiplier avant que la défense spécifique ne soit fonctionnelle.

En revanche, s'il a déjà été en contact avec le virus, l'organisme en garde une « mémoire » : la mémoire immunitaire. Elle permettra de mettre en place très rapidement une défense spécifique si le même virus infecte à nouveau l'organisme, et ainsi de le contenir avant qu'il ne soit installé dans l'organisme.

Ces défenses spécifiques sont constituées de lymphocytes (globules blancs du sang). Les lymphocytes B sont responsables de la production d'anticorps, qui reconnaissent parfaitement les antigènes viraux (du type clé-serrure). Les lymphocytes T se répartissent en lymphocytes T auxiliaires, responsables d'orchestrer la réponse immunitaire spécifique (« adaptative ») et de développer la mémoire immunitaire, lymphocytes T cytotoxiques responsables de tuer les cellules infectées, et lymphocytes T régulateurs, responsables de moduler le niveau de la réponse immunitaire.

Les personnes ayant déjà été en contact avec une souche particulière d'un virus sont donc immunisées vis-à-vis de celle-ci, pendant une durée plus ou moins longue selon le virus.

Le principe de la vaccination est de mettre en contact un individu avec un micro-organisme, comme un virus, afin qu'il développe une mémoire immunitaire, sans développer la maladie.

Pour cela, le vaccin peut être fabriqué à partir de virus entiers ou à partir de ses constituants, et dans les deux cas : on enlève la capacité de produire la maladie tout en conservant celle d'induire une mémoire immunitaire.

4.2 Vaccin antigrippal

Le vaccin contre la grippe reste le moyen actuel le plus utilisé et le plus efficace pour prévenir cette maladie.

Les vaccins utilisés actuellement sont des vaccins inactivés. Ils sont constitués de fragments inactivés et purifiés de trois souches de virus grippal, et se présentent sous forme injectable.

Rôle du vaccin :

Si une personne vaccinée est exposée au virus de la grippe :

- Soit le virus ne se développe pas dans l'organisme (il est combattu très efficacement par les défenses immunitaires non spécifiques et surtout spécifiques). La personne ainsi protégée n'aura aucun symptôme de la grippe.
- Soit le virus parvient à se développer dans l'organisme (les défenses immunitaires spécifiques sont moins efficaces). La vaccination permet alors d'atténuer les effets du virus (durée et intensité des symptômes diminués).
- En outre, la personne vaccinée protège son entourage, car elle n'excrète pas de virus vers l'extérieur (dans le premier cas), ou en moindre quantité et moins longtemps (dans le deuxième cas).
- *Remarque : Il faut compter environ 15 jours entre le moment de la vaccination et le moment où une personne est protégée contre la grippe. C'est le temps nécessaire pour que le système immunitaire réagisse au vaccin et constitue une mémoire immunitaire contre les souches de virus inoculées.*

Composition?

Chaque année, l'OMS émet des recommandations pour la composition du vaccin de la saison suivante.

Ces recommandations sont émises en février pour l'hémisphère nord avec le concours des organismes nationaux concernés (voir la partie « réseaux de surveillance »).

Chaque gouvernement prend la décision finale de la composition vaccinale suite à ces recommandations.

Il s'agit de déterminer quelles doivent être les trois souches présentes dans le vaccin, contre lesquelles la population sera protégée.

Le vaccin antigrippal contient en effet chaque année :

- une souche de virus A (H1N1);
- une souche de virus A (H3N2);
- une souche de virus B.

Ce sont les trois types de virus humains susceptibles de provoquer une épidémie.

Les souches présentes dans le vaccin sont déterminées selon l'étude et la comparaison des dernières souches ayant circulé en février, afin d'être au plus proche des souches qui circuleront lors de la saison grippale à venir (novembre/avril).

Pourquoi ne pas attendre plus longtemps pour déterminer quelles doivent être les souches présentes dans le vaccin?

Le procédé de fabrication prend 6 mois à partir du choix de sa composition (développement du vaccin puis production en quantité suffisante). En établissant ce choix en février, les vaccins sont disponibles en septembre pour la future saison grippale.

Les souches de virus choisies sont cultivées sur des oeufs de poule embryonnés. Les virus ainsi produits sont inactivés puis purifiés et fragmentés.

Efficacité?

L'efficacité du vaccin dépend principalement de deux facteurs :

- *L'adéquation entre les souches présentes dans le vaccin (contre lesquelles une personne est immunisée) et les souches qui circulent réellement lors de la saison épidémique.*
Il n'est pas possible de savoir à l'avance si la correspondance entre ces souches sera bonne ou non : cela dépend de la vitesse à laquelle le virus aura évolué entre le mois de février et le début de l'épidémie (voir la partie « variabilité du virus »). Ainsi certaines années, les souches évoluent peu et le vaccin est très efficace. D'autres années, les souches évoluent plus rapidement et le vaccin est inévitablement moins efficace.
- *L'état immunitaire de la personne.*
La vaccination se base sur les capacités du système immunitaire à réagir face au virus inoffensif injecté, pour développer une mémoire immunitaire. Or le système immunitaire des personnes âgées est moins performant, donc moins réceptif à la vaccination. Certaines maladies ou certains traitements diminuent également les défenses immunitaires d'une personne, chez qui la vaccination sera alors peu ou pas efficace.

Un vaccin mal perçu?

La perception du vaccin parmi la population est souvent négative, à cause de plusieurs facteurs :

- la grippe est conçue comme une maladie bénigne chez certaines catégories de personnes;
- le vaccin est à renouveler chaque année;
- l'efficacité du vaccin est plus ou moins importante selon les saisons grippales. Il faut toutefois noter qu'un renouvellement des vaccinations chaque année augmente le pourcentage d'efficacité du vaccin lors d'une saison grippale donnée;
- certaines personnes pensent être atteintes d'une grippe malgré leur vaccination, alors que les symptômes sont dus à une autre infection (contre laquelle la vaccination antigrippale n'a bien entendu aucun effet).

La campagne de prévention destinée aux personnes âgées, ainsi que le rôle joué par les médecins lors des discussions avec leurs patients, concourent à améliorer la perception du vaccin antigrippal.

Autres moyens

Différents vaccins en application nasale sont à l'étude ou en cours de développement.

Ils permettraient en particulier une administration plus simple chez les enfants. Leur production est plus rapide que celle des vaccins inactivés injectables, et les coûts d'administration sont réduits. Cela ferait d'eux un produit

particulièrement utile dans le cas d'un élargissement des vaccinations aux enfants (en particulier pour les enfants en garderie et les enfants sujets à otites), voire en cas d'un besoin massif de vaccinations rapidement.

Utilisation des antiviraux à titre préventif

Voir « les antiviraux »

4.3 Traitement symptomatique

Le traitement de la grippe typique est symptomatique dans la majorité des cas, c'est-à-dire qu'il a pour but de diminuer les symptômes dus aux virus. La plupart des traitements reposent sur :

- Des antipyrétiques (pour faire baisser la fièvre).

Leur utilisation est quasi automatique chez l'enfant et chez certaines personnes chez qui la fièvre ne doit jamais être laissée trop élevée. Le choix de l'antipyrétique doit être posé par un médecin.

Leur utilisation est de l'ordre du confort chez les autres patients.

Remarque : Il ne faut pas oublier que la fièvre est un mécanisme de défense non spécifique souvent efficace contre les virus grippaux, permettant au système immunitaire de prendre le dessus face à l'infection.

- D'autres classes de médicaments, selon l'avis du médecin, pour les symptômes locaux (contre la toux par exemple) et les autres symptômes généraux.
- Une bonne hydratation des patients.

En cas de gripes sévères ou en cas d'apparition de complications, les traitements doivent bien sûr être adaptés.

4.4 Les antiviraux

Les antiviraux

Les antiviraux sont des molécules qui s'attaquent directement aux virus.

Diverses stratégies existent selon les virus, qui donnent lieu à différentes classes d'antiviraux.

Pour le virus de la grippe, il existe actuellement deux grands groupes d'antiviraux : les inhibiteurs de la protéine M2, et les inhibiteurs de la neuraminidase.

Puisqu'ils s'attaquent spécifiquement au virus de la grippe, leur utilisation n'est utile que pour prévenir la grippe, ou pour traiter une grippe avérée (c'est-à-dire des symptômes dont on est sûr qu'ils sont dus à une grippe). S'il ne s'agit pas de la grippe, le risque est de ne pas traiter l'infection due en réalité à autre virus ou à une bactérie. Comment être sûr? : voir la partie « *est-ce la grippe?* ».

Les inhibiteurs de la protéine M2 (le canal à ions).

Cette protéine intervient dans la libération du contenu du virus dans la cellule. Si son activité est bloquée, le processus de libération n'a pas lieu. Le virus reste bloqué sous forme de particule virale à l'intérieur de la cellule, il est inactivé.

Il existe actuellement deux grands inhibiteurs de M2 : l'amantadine et la rimantadine.

Son utilisation se fait à titre préventif, dans certains cas précis tels que la prévention chez les personnes à risque dont la vaccination a été trop tardive, ou dans le cas d'une contre-indication vraie de la vaccination chez une personne à risque.

Cependant, cette utilisation est limitée par plusieurs inconvénients :

- elles ne sont actives que pour les virus de type A, mais pas pour les virus de type B ou C (dont la protéine M2 est différente);
- l'amantadine peut entraîner des effets secondaires, en particulier des troubles neurologiques qui nécessitent une surveillance médicale;
- elles entraînent l'apparition rapide de variants résistants (avant la fin du traitement, à des taux élevés).

Les inhibiteurs de la neuraminidase

La neuraminidase est une protéine de l'enveloppe du virus indispensable à la diffusion des virus. En effet, elle casse les liaisons « hémagglutinine — acide sialique », permettant ainsi de détacher le virus des cellules, du mucus, et d'éviter que les virus ne s'agrègent entre eux.

En bloquant son activité, on bloque la propagation des virus.

Utilisés à titre curatif, les inhibiteurs de la neuraminidase permettent de diminuer l'intensité des symptômes et leur durée de 1 à 3 jours, pour une grippe typique.

Leur efficacité pour la prévention de la grippe a été également prouvée, mais des études sont encore en cours.

Ces molécules présentent plusieurs intérêts :

- elles sont actives contre les types A et B de virus (les deux types responsables des épidémies);
- elles sont bien tolérées;
- des variants résistants ont été observés, mais avec une survenue à taux très faibles;
- tout comme pour les inhibiteurs de M2, leur utilisation n'empêche pas l'apparition d'une mémoire immunitaire.

À noter : l'utilisation d'antiviraux à titre préventif se base sur un autre mécanisme que la vaccination, qui elle déclenche l'apparition d'une mémoire immunitaire sans que la personne ne développe de symptômes de la grippe.

Important :

Le développement des inhibiteurs de neuraminidase (par exemple oseltamivir ou Tamiflu®), et de nouveaux types d'antiviraux, pourrait amener à réévaluer la place des antiviraux dans la prise en charge de la grippe.

Leurs intérêts potentiels sont multiples : faciliter la guérison de la grippe, éviter ses complications, voire prévenir son apparition.

Ils permettraient de compenser les limites actuelles du vaccin : couverture vaccinale peu étendue en dehors des personnes âgées, adéquation non parfaite entre le vaccin et les souches qui circulent, délai de 15 jours entre la vaccination et la protection de l'individu, moindre efficacité chez les personnes âgées et les immunodéprimés, contre-indications vraies chez certaines personnes.

La vaccination reste cependant le moyen de prévention actuel le plus efficace. En outre, il faudra veiller attentivement au bon usage des antiviraux. Cela implique en particulier une utilisation en synergie avec l'utilisation des vaccins. Et surtout, afin d'éviter une pression sélective trop forte qui entraînerait la circulation de virus résistants : leur utilisation devra tenir compte de la situation épidémiologique de chaque région. Il faudra également mettre en place une surveillance épidémiologique de l'apparition de variants résistants, en cas d'une utilisation beaucoup plus large.

4.5 Les antibiotiques

Les antibiotiques sont des molécules qui s'attaquent aux BACTERIES, et en aucun cas au virus.

Or la grippe est une maladie due à un virus.

La prescription d'antibiotiques, pour combattre la grippe, est donc inutile, inefficace, et dangereuse à long terme pour la population (risque d'accoutumance des personnes, et d'apparition de résistance chez certaines bactéries).

En revanche, l'utilisation d'antibiotiques est utile et nécessaire, **chez certaines personnes**, pour lutter contre les **surinfections bactériennes suite à une grippe**. Il s'agit là d'une complication de la grippe et non de la grippe elle-même.

Les bactéries peuvent en effet profiter de la fragilisation des voies respiratoires et de l'organisme en général pour surinfecter une personne.

Cette complication est heureusement rare, et l'utilité d'une prescription d'antibiotiques relève du jugement du médecin. Elle doit se faire sur des bases rationnelles, et n'est pas systématique même chez les personnes âgées.

Remarque : Les prescriptions d'antibiotiques lors des épisodes de grippe restent encore trop élevées. Il convient de faire bon usage de ces molécules anti-bactéries, afin de ne les prescrire qu'aux personnes chez qui elles sont nécessaires pour cause de complications, et chez qui elles seront donc efficaces.

5. Grippe aviaire

5.1 Introduction

La grippe aviaire désigne la grippe chez les Oiseaux.

Deux rappels à noter :

- **Les Oiseaux représentent le réservoir des virus de type A**
On trouve chez eux tous les sous-types des virus A. La grippe aviaire est donc une réalité depuis l'existence de la grippe (les oiseaux ont sans doute été les premiers organismes infectés par ce virus).
On trouve en particulier la grippe chez de très nombreuses espèces d'oiseaux sauvages, qui semblent jouer un rôle de vecteur vers les oiseaux d'élevage. Le virus infecte leur système digestif, et très souvent la grippe reste silencieuse (elle ne déclenche pas de symptômes) ce qui favorise l'extension des épidémies. La transmission entre oiseaux se fait par les sécrétions respiratoires et par les déjections des oiseaux infectés.
(voir la partie « espèces infectées »)
- **Les virus de la grippe sont très variables.**
Leur évolution peut être progressive, ou brutale, avec apparition de nouveaux variants.
(voir la partie « un virus très variable! »)
Les souches qui circulent actuellement chez les oiseaux évoluent plus ou moins rapidement, et parfois une souche plus virulente peut apparaître au hasard de ces évolutions.

De quoi parle-t-on?

Le problème de la « grippe aviaire » largement relayé dans les médias correspond à l'arrivée chez les volailles, en Asie depuis fin 2003, d'un virus de la grippe hautement pathogène qui dans des conditions exceptionnelles peut se transmettre directement à l'Homme. Le virus en question est un nouveau variant hautement pathogène, de type A (H5N1), qui infecte les oiseaux (oiseaux sauvages, mais aussi oiseaux d'élevage tels les canards et poulets).

Signes cliniques chez les volailles :

- incubation de 3 à 5 jours;
- diminution de l'appétit, réduction de la production d'œufs;
- grande contagiosité entre oiseaux, avec une forte excrétion du virus dans les sécrétions respiratoires et dans les déjections;
- mortalité très élevée (90 à 100%).

Le problème est donc, à la base, un problème d'épizootie (épidémie chez les animaux), avec de fortes conséquences économiques pour les régions d'Asie concernées (et en particulier pour les petits fermiers).

Les épizooties très virulentes ne sont pas nouvelles.

Une vingtaine d'épizooties virulentes de grippe chez l'oiseau ont été recensées dans le monde depuis les années 60'. Il s'agissait de gripes très répandues, qui ont touché plus d'une espèce d'oiseaux.

Remarque : Seuls les virus avec H5 ou H7 ont tendance à muter pour devenir hautement pathogènes et provoquer des épizooties causant jusqu'à 100% de mortalité chez les volailles domestiques.

En plus du problème réel que représente l'épizootie (chez les volailles), on dénombre plusieurs cas de transmission directe du virus à l'Homme.

Cela s'est produit au Vietnam et en Thaïlande notamment, avec un fort taux de mortalité.

Cette transmission n'est normalement pas possible à cause de la barrière des espèces : les virus de la grippe adaptés aux Oiseaux ne sont pas adaptés à l'Homme.

Cependant, il y a déjà eu des exemples de telles transmissions, et cette fois encore les cas observés résultent de circonstances exceptionnelles. Ils sont liés à un contact fréquent et intensif avec des volailles contaminées (contact avec les sécrétions respiratoires, ou avec les déjections d'oiseaux infectés).

Signes cliniques chez l'Homme :

- incubation de 1 à 7 jours;
- grippe banale (fièvre supérieure à 38°C, maux de gorge, douleurs musculaires, troubles respiratoires, toux...);
- aggravation rapide avec troubles respiratoires sévères, et forte mortalité.

Situation

Historique de la situation

- En décembre 2003 : Une épidémie de grippe aviaire à virus A (H5N1) hautement pathogène se déclare en Asie du Sud-Est, dans les élevages de volailles.
- Les pays touchés sont la Corée, puis le Vietnam, le Japon, la Chine, la Thaïlande, le Cambodge, HongKong, le Laos, le Pakistan, l'Indonésie.
- Janvier 2004 : Des personnes sont contaminées par des volailles infectées, après un contact intensif prolongé. 34 cas sont déclarés (22 au Vietnam, 12 en Thaïlande) dont 23 décès. Le dernier cas de ce premier épisode est déclaré en mars 2004.
- Baisse de l'épidémie, entre mars et l'été 2004.
- Reprise de l'épidémie en été et automne 2004 : De nouveaux foyers de grippe aviaire dans les élevages de volailles sont déclarés officiellement au Vietnam et en Thaïlande, et de nouvelles personnes sont contaminées (10 cas dont 7 décès), ainsi qu'une personne au Japon.
- Depuis janvier 2005, les foyers de grippe aviaire à virus A (H5N1) perdurent et s'étendent dans les élevages de volailles, dans certaines régions du Sud-Est (en particulier au Vietnam et en Thaïlande). Plusieurs dizaines de millions de poulets ont été abattus, avec des conséquences économiques très lourdes.
- Les autorités vietnamiennes considèrent cette épizootie comme un problème nécessitant un travail sur le long terme et demandent officiellement de l'aide à la communauté internationale, notamment à l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et à l'Organisation onusienne pour l'alimentation et l'agriculture (FAO).

5.2 Transmission à l'homme

La quasi-totalité des contaminations de personnes par le virus aviaire sont liées à un contact prolongé avec des volailles infectées (contamination à partir des sécrétions respiratoires ou des déjections des volailles).

Quelques cas évoquent la possibilité d'une transmission interhumaine.

Ces cas sont restés isolés et limités, ne donnant pas lieu à d'autres cas secondaires.

De plus, les analyses virologies sur les souches isolées lors de ces cas suspects ne montrent pas d'évolution par rapport au virus aviaire. Cela signifie qu'il n'y a pas eu d'adaptation du virus à l'Homme, qui le rendrait facilement transmissible d'individu à individu.

Le virus est tué lors d'une cuisson de plus de 5 minutes à 60°C. En cas d'ingestion de viande de volaille contaminée et crue, le virus est détruit par le pH acide de l'estomac.

Les conditions de destruction du virus sont également valables pour les œufs.

Il faut d'ailleurs rappeler que la contamination chez l'Homme se fait par voie respiratoire.

5.3 Que craint-on?

Il y a deux craintes majeures face à l'épidémie actuelle de grippe aviaire :

- les pertes économiques considérables pour les régions d'Asie du Sud-Est concernées, si l'épizootie s'installe durablement dans les élevages de volailles;
- sur le plan humain : la crainte de l'OMS et des autres organisations de santé, est que le virus aviaire hautement pathogène qui circule actuellement évolue et acquiert la capacité de se transmettre efficacement d'homme à homme, tout en gardant sa haute pathogénicité. Cela provoquerait une pandémie aux conséquences humaines très lourdes.

Important : le virus responsable d'une éventuelle pandémie ne sera pas strictement celui qui sévit actuellement chez les volailles, et qui est responsable des cas isolés chez l'Homme en Asie du Sud-Est.

Pour cela, il devrait être modifié, garder certaines caractéristiques et en acquérir de nouvelles afin d'être adapté à l'Homme et facilement transmissible d'individu à individu.

Crainte d'une pandémie

L'évolution du virus vers un virus adapté à l'Homme reste une incertitude.

Il semble inévitable que le virus aviaire hautement pathogène perdure durablement dans les élevages de volailles en Asie du Sud-Est, créant des foyers contagieux et d'éventuelles transmissions directes à l'Homme.

Si suite à l'évolution du virus aviaire, un virus apparaît qui serait aviaire à l'extérieur, adapté à l'Homme, et toujours très pathogène, une épidémie se déclencherait rapidement. D'après les enseignements tirés des pandémies passées, aucune mesure d'isolement étanche ne pourra vraisemblablement protéger un pays durablement. Les mesures pourront cependant permettre de limiter l'impact de la pandémie sur la population.

La seule incertitude reste donc l'évolution du virus actuel vers un virus responsable d'une pandémie. Cela n'est pas prévisible : l'évolution pourrait ne jamais avoir lieu, ou se produire sans que l'on ne puisse prévoir les délais.

Selon l'OMS, la probabilité est malheureusement très élevée, d'où les craintes d'une nouvelle pandémie et les mesures prises dans chaque pays pour s'y préparer.

Une évolution du virus pourrait se produire directement chez l'homme par un passage limité du virus d'individu à individu.

Des modifications pourraient le rendre plus adapté à l'Homme, jusqu'à l'apparition d'un virus facilement transmissible d'homme à homme qui aurait gardé sa virulence et des caractéristiques externes « aviaires ». L'apparition d'un tel virus est surveillée chez les personnes infectées par la grippe aviaire, en particulier pour les cas suspectés de transmission inter humaine.

Une hybridation du virus aviaire avec un virus humain pourrait également se produire chez l'Homme.

La co-infection d'une même personne par le virus H5N1 d'origine aviaire et par un virus humain (parfaitement adapté à l'Homme) pourrait favoriser cette émergence.

La vaccination contre la grippe humaine des personnes en contact avec des volailles en Asie du Sud-Est, mais également des voyageurs, devrait permettre d'éviter cette co-infection (malheureusement, elle n'est pas toujours applicable).

À noter : les industriels du médicament déclarent avoir livré gratuitement en Asie plus de 200,000 doses de vaccin anti-grippe contre la grippe commune humaine, en réponse à l'aide demandée par l'OMS. Ce vaccin n'est pas efficace contre la grippe aviaire, mais pourrait éviter les co-infections grippe humaine — grippe aviaire.

L'évolution du virus aviaire pourrait également se produire par hybridation avec un virus humain chez un animal servant de creuset, par exemple le porc.

(Ce dernier étant sensible aux virus d'origine aviaire et humaine). De cette hybridation pourrait émerger un virus aviaire adapté à l'Homme. Des mesures de surveillance chez les porcs ont été mises en place face à cette possibilité.

Le virus peut aussi évoluer selon d'autres voies.

En particulier, la voie par laquelle le virus responsable de la grippe espagnole a émergé n'est pas encore élucidée. * Les délais permettant cette émergence, le rôle d'autres animaux servant de creuset, sont des questions auxquelles il serait nécessaire de répondre pour mettre au point une politique efficace de surveillance et de prévention.

** voir pour cela l'article publié dans « Pour la Science » de février 2005 : « sur les traces d'un tueur : le virus de la grippe espagnole », J. Taubenberger, A. Reid et T. Fanning.*

Et avant?

De nombreux facteurs sont nécessaires pour qu'émerge un virus de pandémie à partir d'un virus aviaire très pathogène : facteurs écologiques, agroalimentaires, démographiques, virologiques...

Il y a dans le passé des exemples de cas où ces facteurs ont été réunis, et ont mené à l'apparition d'une pandémie. Voir l'historique des trois dernières « pandémies ». Il suffit qu'un des facteurs soit absent pour que les premières étapes d'introduction d'un nouveau virus n'aboutissent pas à une pandémie. Plusieurs exemples — dont deux très récents — viennent illustrer ces cas où la transmission à l'Homme d'un virus aviaire très pathogène n'a pas abouti à une pandémie : les cas sont restés limités, et l'alerte a disparu.

Grippe du poulet en 1997, en Asie, avec un variant de type A (H5N1).

Il y a eu 18 cas de pneumonies grippales suite à la transmission du virus à l'Homme, dont 6 décès. La contamination était directe, de l'oiseau à l'homme, par voie respiratoire (promiscuité des personnes avec des volailles infectées). Ceci n'a pas débouché sur la pandémie redoutée. Le virus aviaire, alors peu adapté à l'Homme, était transmissible seulement par des sources très contaminantes comme les volailles vivantes. Il n'y a

pas eu d'adaptation du virus à l'Homme (ni par évolution du virus chez l'Homme, ni par hybridation chez le porc ou un autre animal). La suppression de la source contaminante a permis de faire disparaître le danger.

Épidémie de grippe aviaire en 2003, aux Pays-Bas et en Belgique, avec un variant de type A (H7N7).

Aux Pays-Bas, une transmission du virus à l'Homme a été observée dans plus de 80 cas, avec une transmission interhumaine (intra familiale) chez trois personnes. Un réseau de surveillance de la grippe a été mis en alerte au niveau européen. Là encore, le virus n'ayant pas évolué, les mesures prises ont permis de faire disparaître le danger en supprimant les sources contaminantes.

5.4 Mesures de lutte

Mesures de lutte en Asie

Surveillance à un niveau très élevé : chez l'Homme, chez les volailles, chez le porc.

Isolement et abattage rapide des volailles contaminées, et des volailles potentiellement exposées.

Les personnes présentant un cas suspect de grippe aviaire reçoivent les soins adaptés, en milieu isolé, et des analyses virologiques sont effectuées sur des prélèvements de ces patients.

Aide internationale sollicitée pour contenir l'épidémie chez les volailles, et surveiller l'émergence d'un virus adapté à l'Homme.

Mesures internationales

L'OMS coordonne la surveillance internationale de la grippe aviaire.

Elle suit au quotidien la situation épidémiologique internationale et diffuse sur son site Internet (www.who.int/fr/) toutes les informations validées concernant la diffusion de l'épizootie et la surveillance des cas humains.

Des équipes internationales et nationales travaillent à la conception d'un vaccin.

Enfin, de nombreuses mesures sont prises ou programmées par les différents organismes suivant les recommandations et les niveaux d'alerte définis par l'OMS :

Phase 0 : activités inter pandémiques (avec plusieurs niveaux d'alerte, depuis les cas chez les animaux jusqu'aux transmissions interhumaines confirmées)

Phase 1 : confirmation du départ d'une pandémie

Phase 2 : Épidémies régionales et multirégionales (les épidémies ont lieu dans plusieurs pays et s'étendent région par région à travers le monde)

Phase 3 : Fin de la première vague pandémique, pour une région donnée (l'épidémie se poursuit dans d'autres régions)

Phase 4 : Seconde ou dernière vague pandémique (d'après les expériences passées, au moins une seconde vague d'épidémies plus sévères pourrait être attendue 3 à 9 mois après la première vague)

Phase 5 : Fin de la pandémie (retour à la phase 0)