



Gripes

De la banale infection à la pandémie

➔ **Considérée, à tort, comme une banale maladie de l'hiver, la grippe peut se révéler mortelle.** En cause : les nombreux virus qui sévissent dans le monde dont la virulence est parfois sévère. La recherche médicale a déjà permis de comprendre certains mécanismes en cause dans leur propagation. L'enjeu aujourd'hui : améliorer l'efficacité de la vaccination et des traitements antiviraux.

➔ En Chine, dans une école primaire de Chuzhou, une infirmière explique à un groupe d'enfants comment mettre correctement le masque permettant de les protéger de la grippe aviaire H7N9.

H7N9

Depuis le 31 mars 2013, les autorités sanitaires chinoises font état de l'émergence de plusieurs dizaines de cas humains de grippe aviaire de type A (H7N9), dont plusieurs décès. Il s'agit des premiers cas de transmission à l'homme de cette souche de virus.





© Laetron Patrice/Inserm

3 QUESTIONS AU PARRAIN DU DOSSIER

P^r Bruno Lina, directeur du laboratoire de Virologie et pathologies humaines (VirPath), à l'université Claude-Bernard Lyon I, et chercheur au laboratoire de virologie Est des Hospices civils de Lyon.

Chaque hiver, la grippe fait parler d'elle... « *L'épidémie sera-t-elle sévère cette année?* », « *Faut-il vraiment se faire vacciner?* »... En 2009, quand le virus H1N1 s'est propagé dans le monde, la pression est montée d'un cran, avec, à la clé, de nombreuses questions : « *Le risque d'épidémie mondiale est-il réel?* », « *Quelles sont les personnes les plus vulnérables?* », « *Combien sont susceptibles d'être contaminées?* » En réalité, il n'y a pas une grippe, mais des gripes. « *La grippe est une maladie infectieuse respiratoire aiguë très contagieuse. Elle est due aux virus influenza de type A, B ou C, explique le P^r Sylvie van der Werf, chercheuse à l'Institut Pasteur et responsable du Centre national de référence des virus influenzae. Les virus de type A et B sont responsables des épidémies de grippe saisonnière alors que les virus de type C sont plus rares. Les virus de type A sont présents chez les oiseaux et chez certains mammifères à partir desquels ils peuvent infecter l'homme et même provoquer des pandémies.* »

DES VIRUS TRÈS DIFFÉRENTS...

Les virus de la grippe sont très variés. Pour les virus de type A, il existe une classification en *sous-types* **Q** déterminés...

Q **Pandémie** : épidémie (forte augmentation des cas d'une même maladie à un moment donné) dont la diffusion géographique est étendue à plusieurs continents, voire à tous les continents.
Sous-type : on définit des sous-types pour les virus de type A selon les variantes de deux protéines situées à leur surface, l'hémagglutinine (H) et la neuraminidase (N).

Peut-on prévoir la prochaine pandémie de grippe ?

B. L. : Non ! La diversité des quelque 130 virus grippaux différents qui circulent actuellement chez l'homme et les animaux est considérable. Nous ne pouvons donc pas deviner les phénomènes de mutation génétique qui peuvent survenir. Impossible donc de connaître la date ou la sévérité de la prochaine *pandémie* **Q**. En revanche, des systèmes de surveillance rapprochée existent, afin de détecter au plus tôt le prochain virus susceptible de déclencher une pandémie.

De quelle manière cette surveillance s'organise-t-elle ?

B. L. : Des systèmes d'alerte se déclenchent en cas d'épidémie massive chez une espèce animale, qui constitue alors un réservoir pour le virus, surtout s'il s'agit d'un animal domestique. On surveille alors de très près l'émergence de nouveaux virus chez l'Homme. Dès que des malades présentent des symptômes

de la grippe, des prélèvements sont effectués pour déterminer la souche du virus. C'est ainsi qu'a été détecté le virus H7N9 en Chine. La vigilance est encore plus forte en période d'épidémie saisonnière, car il existe un risque important de croisement entre les virus et de réassortiment génétique qui pourraient leur permettre d'accroître leur potentiel de propagation.

Diriez-vous que ce système de surveillance a bien marché lors de la pandémie de grippe A (H1N1) en 2009 ?

B. L. : Dans une certaine mesure oui, car nous avons été informés très vite de l'émergence d'un nouveau virus et de sa circulation extrêmement rapide autour de la planète. Il y a eu beaucoup d'échanges d'informations et de discussions entre tous les pays touchés, c'est remarquable. Par contre, on peut regretter le manque de robustesse de certaines de ces informations. Au départ, le Mexique a évoqué un taux de mortalité très important. Des mesures préventives intenses ont été mises en place. Plus tard, lorsque des données sont arrivées de pays où les réseaux de surveillance sont plus robustes – Amérique du Nord, Royaume-Uni... – la mortalité a été revue à la baisse. Mais c'était trop tard pour revenir sur certaines mesures prises. C'est cette confusion qui explique, par exemple, le nombre de doses de vaccin commandées par la France.

BIOGRAPHIE

1986 : obtient sa thèse de doctorat en médecine.

2000 : devient professeur de microbiologie à l'université Claude-Bernard Lyon I.

2002 : prend la direction du Centre national de référence sur la grippe, pour le sud de la France.

2009 : devient membre du groupe Plan pandémie, à l'occasion de la gestion de la pandémie H1N1 en France.



Reconnaître les symptômes de la grippe

Les premières manifestations de la grippe apparaissent en général de façon brusque, après une période d'incubation α de 24 à 48 heures : toux avec forte fièvre (plus de 39 °C), douleurs musculaires et articulaires, fatigue intense et maux de tête. Ces symptômes durent de plusieurs jours à une semaine, le malade peut mettre jusqu'à deux semaines pour se rétablir complètement. La plupart des complications de la grippe concernent l'appareil respiratoire et sont souvent dues à une surinfection bactérienne : ces pneumopathies peuvent être mortelles pour les plus fragiles. La grippe peut aussi aggraver une maladie chronique déjà présente. C'est pourquoi les personnes diabétiques, insuffisantes cardiaques et/ou pulmonaires, les personnes atteintes de mucoviscidose ou de néphropathie sont plus sujettes aux complications.



© Tera/BSIP

... par les protéines présentes à leur surface : hémagglutinine (H1 à H15) et neuraminidase (N1 à N9). La fameuse pandémie de 2009 était due à un virus H1N1, quelques années plus tôt, c'est le virus H5N1 qui avait fait parler de lui en Asie, et aujourd'hui, c'est le virus H7N9 en Chine qui retient notre attention. Comme l'explique le Pr van der Werf, « deux virus A du même sous-type peuvent ne pas avoir les mêmes pouvoirs de pathogénicité α et de contagiosité α . On parle alors de souches α virales différentes. »

Si les virus peuvent être si différents, c'est qu'ils évoluent très rapidement. D'une part, « ces virus ont un génome composé d'ARN α qui mute beaucoup ; d'autre part ce génome α est découpé en 8 segments. Lorsque deux virus se croisent, ils sont capables d'échanger des segments d'ARN, un phénomène appelé réassortiment », résume le Pr van der Werf. Grâce à ces mutations et à ces réassortiments, les virus acquièrent très rapidement de nouvelles propriétés, et trompent facilement notre système immunitaire

(cf. plus loin le paragraphe Se défendre contre les virus).

DES VIRUS TRÈS SURVEILLÉS

Le nombre de personnes touchées par la grippe varie beaucoup d'une année sur l'autre. Il dépend du type de virus en circulation mais aussi du climat, des mouvements de population... « Dans la plupart des épidémies saisonnières, 1 à 3 millions de Français sont touchés chaque hiver, mais ce nombre peut aller jusqu'à 10 millions, explique le Dr Anne Mosnier, coordinatrice nationale du réseau des Groupes régionaux d'observation de la grippe (Grog). La grippe reste malheureusement une maladie mortelle. C'est même la deuxième cause de mortalité par maladie infectieuse en France avec 2 000 à 4 000 morts chaque année, essentiellement des personnes très âgées et/ou très fragiles. « Ces chiffres sont des extrapolations réalisées à partir des observations réalisées par les médecins "vigies" qui surveillent la circulation des virus grippaux sur le territoire français. Il s'agit des médecins du réseau que je coordonne – les Grog – et du réseau Sentinelles, composé de médecins généralistes. » Une surveillance est également effectuée dans les services hospitaliers de réanimation.

PANDÉMIE OU ÉPIDÉMIE SAISONNIÈRE ?

Comment distinguer épidémie saisonnière et pandémie α ? « Un virus saisonnier est un virus adapté à l'Homme. Il circule chez l'Homme depuis plusieurs saisons. Il se heurte à une certaine résistance immunitaire, acquise par l'Homme après une infection ou une vaccination, explique le Pr van der Werf. À l'inverse, un virus susceptible de

Suite en page 22 ...

Pathogénicité : capacité d'un agent infectieux à entraîner une maladie.

Contagiosité : capacité d'un agent infectieux à se transmettre d'un individu à l'autre.

Souche : variante génétique d'un même sous-type de virus, qui se distingue par la date et le lieu où il a été identifié la première fois.

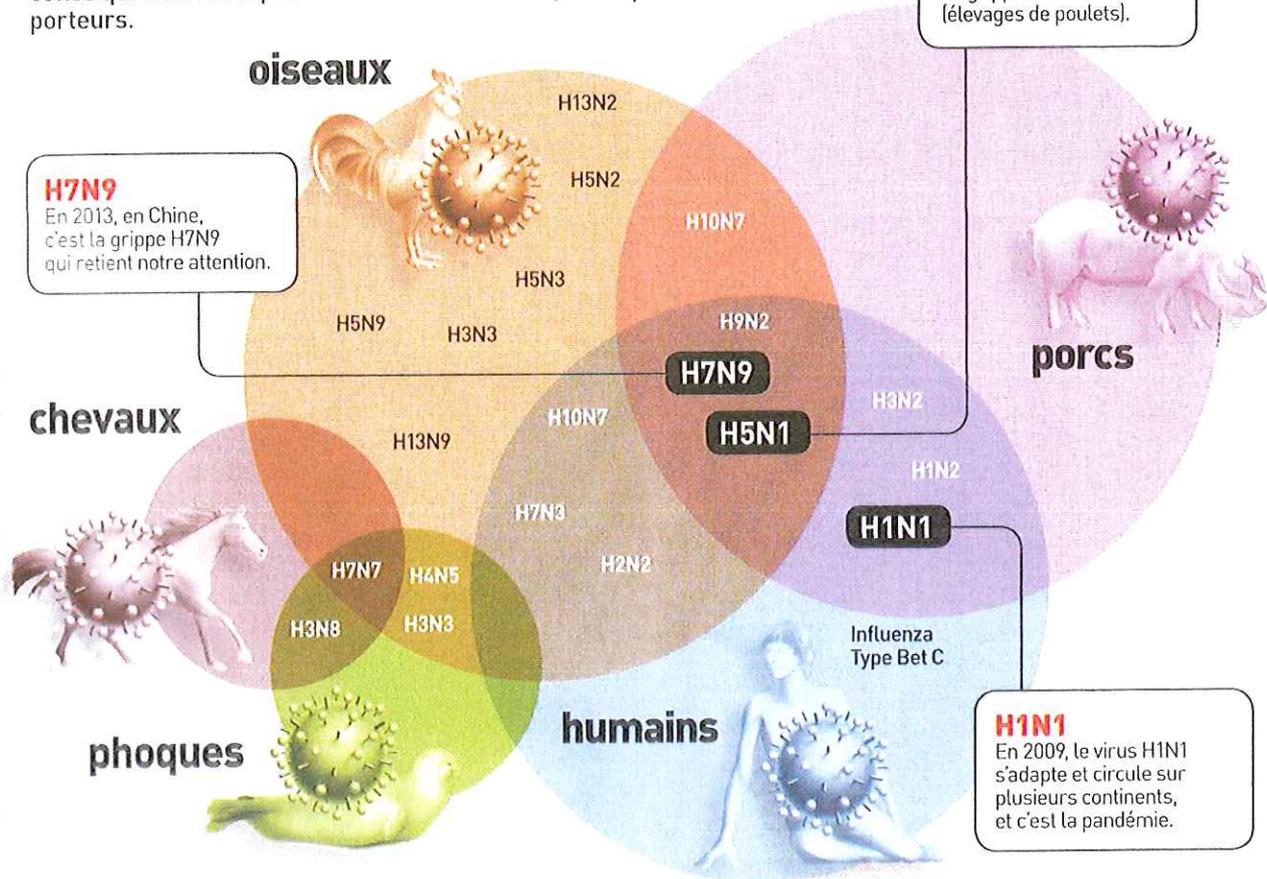
ARN : molécule très proche chimiquement de l'ADN, qui sert à fabriquer les protéines dont la cellule (ou le virus) a besoin.

Génome : Ensemble des gènes d'un organisme/ensemble de l'ADN présent dans chacune des cellules d'un organisme

Incubation : Période entre la contamination et l'apparition des premiers symptômes d'une maladie

De l'animal à l'homme... et vice-versa

La grippe A est présente chez les oiseaux et certains mammifères, à partir desquels elle peut infecter l'Homme et même provoquer des épidémies mondiales. Les virus de type A sont classés en sous-types qui portent les initiales des protéines situées à leur surface : H (pour hémagglutinine) et N (pour neuraminidase). On voit ci-dessous les différentes souches, celles qui sont susceptibles d'infecter l'Homme, ainsi que les animaux porteurs.



© Illustration : Sylvie Dessert

Une contamination par voie aérienne

L'une des forces des virus grippaux, c'est leur capacité à se disperser facilement. Les virus se transmettent par voie aérienne lorsque des personnes infectées parlent (postillons) ou éternuent. Les malades sont contagieux 24 heures avant les premiers symptômes et jusqu'à une semaine après (voire plus chez les enfants et les personnes fragilisées). La contamination peut aussi passer par des objets souillés. Le meilleur moyen de se défendre contre ces virus, mais aussi

et surtout de protéger les autres lorsqu'on est soi-même malade, c'est de se laver fréquemment les mains et de porter un masque.

Chez les espèces animales, les virus logent dans le système digestif. La contamination de l'animal à l'Homme passe donc par les excréments des animaux infectés : l'Homme se contamine en respirant leurs microparticules qui sont en suspension dans l'air.

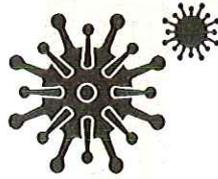


... Suite de la page 20

provoquer une pandémie est un virus nouveau. Il contamine l'Homme depuis peu et il n'existe pas ou peu de résistance immunitaire contre ce virus. Sa dangerosité dépend de ses caractères pathogène et contagieux, et de leur évolution. » Si le virus s'adapte et circule sur plusieurs continents, c'est la pandémie, comme en 2009 avec H1N1. Une pandémie et une épidémie se définissent toutes deux par une forte augmentation des cas d'une même maladie à un moment donné. La différence se situe donc dans l'étendue du phénomène : la pandémie se caractérise par une diffusion géographiquement étendue à plusieurs continents, voire à tous les continents.

SE DÉFENDRE CONTRE LES VIRUS

Lorsqu'un virus de la grippe contamine un individu, son système immunitaire réagit contre les protéines H et N situées à la surface du virus. La personne se met alors à fabriquer des anticorps qui attaqueront spécifiquement ces protéines. La prévention repose donc



sur la vaccination, c'est-à-dire la stimulation du système immunitaire, afin qu'il fabrique des anticorps avant même d'avoir rencontré le virus. Un domaine dans lequel Béhazine Combadère, chercheuse Inserm au laboratoire Immunité et infection, est experte. Elle a d'ailleurs obtenu un financement de la Fondation, en 2008, afin d'étudier des modes d'administration des vaccins plus efficaces (lire *Recherche & Santé* n° 134, p. 10), « Chaque année en février, l'Organisation mondiale de la santé décide de la composition du vaccin pour l'hiver à venir en fonction des souches virales qui ont circulé l'année précédente, explique-t-elle. Il est donc nécessaire de

se faire vacciner chaque année afin que les défenses immunitaires soient efficaces contre les nouveaux virus qui circulent, mais aussi pour restimuler la mémoire immunitaire car on sait qu'elle diminue fortement six mois après la vaccination. »

OPTIMISER LES VACCINS

La recherche médicale est très active pour optimiser la vaccination. L'une des pistes est de parvenir à fabriquer un vaccin universel qui serait efficace contre n'importe quelle souche de virus. Récemment, des chercheurs américains y sont parvenus chez le furet. Ce vaccin expérimental s'est révélé dix fois plus efficace que le vaccin classique saisonnier. Une autre équipe américaine a testé une approche de *thérapie génique* chez des souris et également des furets. Ils ont administré par spray nasal le gène d'un « super-anticorps ». Découvert il y a deux ans chez des personnes infectées par le virus H1N1, ce super-anticorps confère une protection contre un large spectre de virus de type A. Reste maintenant à tester ces vaccins chez l'Homme.

L'AVIS DE L'EXPERT



Gaëlle Simon,
chercheuse à
l'Agence nationale
de sécurité
sanitaire de
l'alimentation, de
l'environnement
et du travail
(Anses), à Ploufragan-Plouzane.

« La grippe se moque des barrières entre espèces »

« La grippe est une zoonose, c'est-à-dire une maladie animale, capable de se transmettre à l'Homme, et vice-versa. C'est chez les oiseaux que le virus est le plus présent, plus particulièrement les oiseaux aquatiques sauvages (oies sauvages, par exemple). Mais on retrouve aussi des virus grippaux chez les mammifères comme les porcs, les chevaux, les chiens, les chats, les dromadaires, les phoques, les visons, etc. Le porc est le mammifère domestique le plus propice à l'émergence de nouveaux virus de la grippe. Chez les mammifères, le virus pénètre dans l'organisme via la trachée et les bronches. Chez les oiseaux, la porte d'entrée se trouve plutôt

dans le système digestif.

Comme les virus de la grippe mutent et s'adaptent à leur nouvel hôte (par exemple pour maintenir leur capacité à se répliquer), des virus aviaires (virus infectant des oiseaux) ou porcins parviennent à s'établir durablement chez l'Homme. Le passage entre espèces est d'autant plus facile qu'il y a beaucoup d'animaux infectés et que les contacts entre l'Homme et l'animal sont rapprochés et répétés. Lorsqu'un nouveau virus apparaît chez l'Homme, il est impossible de dire d'emblée s'il va ou non persister, car on ne connaît pas encore tous les mécanismes conduisant à une transmission efficace entre êtres humains. »

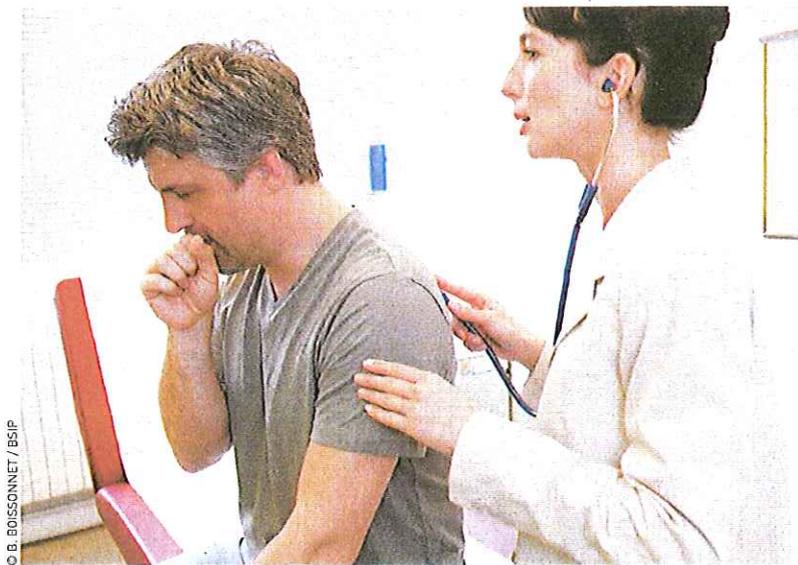
VERS DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS ANTIVIRAUX ?

Autre arme dont nous disposons contre les virus grippaux : les médicaments dits antiviraux. En traitement préventif, alors que le virus circule dans la population, ces antiviraux n'évitent pas la contamination mais ils permettent de réduire les symptômes de la grippe. En traitement curatif, ils sont efficaces à condition d'être administrés dans les premières heures après les premiers symptômes, ils permettent là aussi de réduire la sévérité des symptômes, et surtout le risque de transmission à d'autres personnes. « *Le zanamivir et l'oséltamivir sont deux molécules efficaces contre les virus de types A et B, estime ainsi le Pr François Bricaire, spécialiste des maladies infectieuses à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière. Elles inhibent le fonctionnement de la protéine N située à la surface du virus, empêchant ainsi la diffusion du virus dans l'organisme. En revanche, l'amantadine et ses dérivés sont assez anciens et n'ont qu'une efficacité modeste contre les virus de type A. Comme les effets secondaires [digestifs et neurologiques] sont non négligeables et que tous les virus actuels y sont devenus résistants, ils sont appelés à disparaître de l'arsenal thérapeutique.* »

Les chercheurs travaillent aussi sur le mode d'administration des antiviraux, qui peut influencer sur leur efficacité. L'objectif : prendre le virus de vitesse en bloquant sa multiplication au plus tôt. L'injection intraveineuse, qui permet au médicament d'agir immédiatement, contrairement à une prise orale, a permis de soigner les patients les plus gravement atteints dans certains services hospitaliers, notamment en Asie durant la pandémie de 2009. Des recherches sont en cours pour savoir comment ce mode d'injection pourrait être utilisé à plus grande échelle.

Enfin, la recherche nourrit l'espoir de trouver de nouveaux traitements antiviraux, plus efficaces. Pour y parvenir, le chemin est encore long. La recherche fondamentale se focalise donc actuel-

lement sur une meilleure compréhension des mécanismes de réplication et d'évolution des virus. Ces connaissances devraient ouvrir la voie à des pistes innovantes et très pointues pour bloquer leur prolifération. « *Car, plus le blocage sera spécifique, plus il sera efficace* », conclut le Pr Bricaire. |



C. B. BOISSONNET / BSIP

Le rôle des médecins...

• ... en matière de diagnostic.

En période d'épidémie saisonnière, le diagnostic de la grippe est relativement aisé, même si la plupart des symptômes peuvent être provoqués par d'autres virus respiratoires, extrêmement fréquents en hiver. Pour un médecin de ville, le diagnostic repose sur les symptômes caractéristiques de la maladie et nécessite rarement un examen complémentaire.

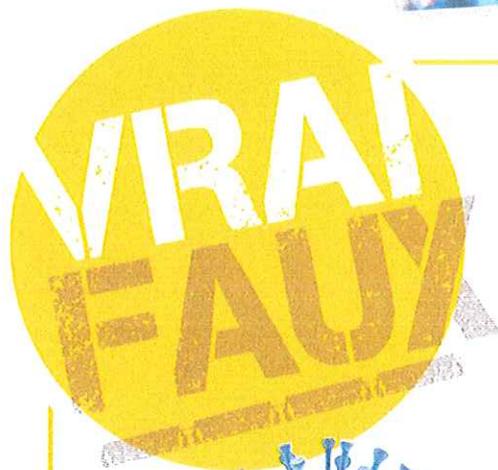
• ... en matière de surveillance.

Dans le cadre des réseaux de surveillance, les médecins généralistes et pédiatres des Grog (les Groupes régionaux d'observation de la grippe) effectuent plus de 5000 tests

chaque année. Des prélèvements effectués dans le fond de la gorge et le nez sont mis en culture et analysés afin d'identifier le virus en fonction de son génome ou des *antigènes* dont il est porteur. L'objectif est d'identifier les souches virales qui circulent. Ces prélèvements sont aussi effectués dans les services hospitaliers de réanimation. Il existe par ailleurs des tests de détection rapide permettant d'identifier les virus en moins d'une demi-heure, mais ils sont chers et moins performants. En 2009, lors de la pandémie du virus H1N1, plusieurs tests de détection rapide avaient été mis au point.

Q **Thérapie génique** : technique qui consiste à introduire un gène médicament dans les cellules d'une personne malade.

Antigène : toute substance reconnue comme étrangère par le système immunitaire et déclenchant la production d'anticorps.



Les femmes enceintes peuvent se faire vacciner

VRAI _ Quel que soit le stade de la grossesse, les autorités sanitaires recommandent aux femmes enceintes de se faire vacciner contre la grippe. En effet, si elles contractent la maladie, leur risque de complications pulmonaires et cardiaques est accru, surtout à partir du 2^e trimestre de la grossesse. Par ailleurs, cette vaccination est bénéfique pour leur enfant, en effet les anticorps qu'elles fabriquent passent la barrière placentaire et confèrent au bébé une protection immunitaire jusqu'à 6 mois après sa naissance. Un effet « collatéral » d'autant plus intéressant que les nourrissons de moins de 6 mois ne peuvent être eux-mêmes vaccinés, alors qu'ils sont particulièrement fragiles.

Il faut se faire vacciner chaque année

VRAI _ La vaccination est nécessaire pour les personnes fragiles ou à fort risque (seniors, femmes enceintes, professionnels de santé, enfants, etc.). Les virus grippaux évoluent sans cesse. D'un hiver à l'autre, ce ne sont pas les mêmes souches virales qui circulent. La composition des vaccins contre la grippe saisonnière est donc réactualisée chaque année par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Actuellement, le vaccin est dirigé contre trois types de virus mais il devrait être très bientôt quadrivalent (quatre types). Par ailleurs, il a été démontré que les niveaux d'anticorps chutent environ six mois après la vaccination contre la grippe saisonnière, surtout chez les personnes dont le système immunitaire est affaibli. La seule manière d'être protégé contre ces nouveaux virus est donc de se faire vacciner chaque automne.

Le vaccin injectable peut donner la grippe

FAUX _ Le vaccin contre la grippe n'est composé que de fragments d'antigènes, ces petites molécules capables d'activer notre système immunitaire et de lui faire fabriquer des anticorps. Contrairement à d'autres vaccins, il ne contient pas de virus atténués, donc il ne peut pas donner la grippe. En revanche, il peut tout de même y avoir une réaction inflammatoire mais elle est plutôt rare et très modérée : rougeur

et douleur au point d'injection, voire courbatures et fièvres pendant un à deux jours, surtout chez les personnes qui se font vacciner pour la première fois.

Même vacciné, on peut attraper la grippe

VRAI _ Comme n'importe quel autre vaccin, celui contre la grippe saisonnière n'est pas efficace à 100 %. Si les souches virales qui circulent pendant la saison hivernale sont les mêmes que celles qui ont servi à la fabrication du vaccin, on estime que le vaccin prévient 70 % à 90 % des cas chez les enfants et les adultes en bonne santé. Chez les personnes âgées ou les personnes présentant une maladie chronique, même si le vaccin est moins efficace, il diminue les risques de complications (comme la pneumonie), d'hospitalisation et de décès. En cas d'apparition d'un virus muté (donc nouveau), le vaccin peut être moins efficace. Enfin, il existe bon nombre de virus et de bactéries pathogènes qui peuvent donner des syndromes (ensemble de signes cliniques et de symptômes) semblables à la grippe. Dans ces cas-là, le vaccin est évidemment impuissant.

On peut connaître à l'avance les conséquences d'une épidémie hivernale

FAUX _ C'est quasiment impossible. D'abord, cette épidémie dépend des souches de virus qui sont en circulation. Cela dépend aussi de la fraction de la population qui se fait

vacciner, et du type de personnes, car enfants, adultes ou seniors ne réagissent pas tous de la même façon à l'infection grippale et ne propagent pas ensuite le virus de la même manière. Enfin, la météo est aussi un facteur qui peut influencer l'impact d'une épidémie de grippe. Ainsi, l'hiver 2012-2013 ayant été particulièrement long, l'épidémie de grippe a aussi joué les prolongations.

La grippe frappe plus souvent en hiver

VRAI

__ Sous nos latitudes (hémisphère Nord), la saison de grippe s'étend de novembre à mars. Dans l'hémisphère Sud, elle court de mai à septembre. Si cette saisonnalité ne fait pas de doute, ses raisons restent peu étudiées. Plusieurs explications ont déjà été proposées : propension des Hommes à se regrouper dans des espaces clos l'hiver (favorisant la contamination), système immunitaire affaibli en hiver, muqueuses plus sensibles avec l'alternance chaud-froid... Mais l'explication la plus probante semble la baisse des températures qui favoriserait la stabilité du virus. Le virus de la grippe est en effet enveloppé d'une « couche grasse » qui le protège quand il fait froid. Lorsque la température monte, comme en été, cette enveloppe ne résisterait pas et le virus serait éliminé.



FICHE PRATIQUE

À SAVOIR

- Sur le site du ministère de la Santé, la **Direction générale de la santé** (DGS) publie chaque année les mises à jour des recommandations en matière de vaccination contre la grippe saisonnière (composition du vaccin, population cible...) : www.sante.gouv.fr/grippe-saisonniere,3588.html



EN PRATIQUE

- Sur le site officiel Service public, des informations sur la **vaccination contre la grippe saisonnière** : à qui s'adresse-t-elle ? Où se faire vacciner ? Quel est le coût de la vaccination ? etc. : vosdroits.service-public.fr/F714.xhtml
- Pour se tenir au courant de **l'évolution de l'épidémie de grippe saisonnière** sur le territoire français (franchissement du seuil épidémique, départements les plus touchés, etc.), données mises à jour chaque semaine sur les sites du **réseau Sentinelles** et du **réseau des GROG** : websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/ www.grog.org

S'INFORMER

- Dossier sur la **grippe saisonnière sur le site de l'Assurance maladie** : comment la reconnaître ? Quand faut-il consulter ? Quels traitements peuvent être utiles ? Comment prévenir la propagation du virus ? : www.ameli-sante.fr/grippe-saisonniere.html
- Sur le site de l'**Institut de veille sanitaire**, dossier thématique sur les gripes aviaires : le point sur les connaissances, les nouveaux virus en circulation, les conseils aux voyageurs... : www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe/Grippe-aviaire
- Pour en savoir plus sur **les risques de pandémie grippale**, avec de nombreux exemples historiques, sur le site gouvernemental de la prévention des risques majeurs : www.risques.gouv.fr/risques-sanitaires/Pandemie-grippale www.snfge.asso.fr