

Les virus de la grippe

Décrite dès l'Antiquité et au Moyen-âge, la grippe a été identifiée comme une cause d'épidémies au fil des siècles. La forte variabilité génétique des virus responsables fait craindre la survenue d'une épidémie touchant l'ensemble de la planète, trois « pandémies » ayant frappé au cours du XXème siècle, dont celle provoquée en 1918 par la grippe « espagnole ». Sous forme d'épidémies saisonnières classiques, la grippe touche déjà chaque année des millions de personnes dans le monde, et provoque des centaines de milliers de décès.

Epidémiologie

Les épidémies de grippe surviennent entre octobre et avril dans l'hémisphère Nord et entre avril et octobre dans l'hémisphère Sud. L'Organisation mondiale de la santé estime qu'elles entraînent entre **3 et 5 millions de cas graves et 250 000 à 500 000 décès par an dans le monde**. Les hospitalisations et les décès surviennent principalement dans les groupes à haut risque (personnes âgées, malades chroniques,...). En France, la grippe touche chaque année entre 2 et 8 millions de personnes selon le Groupe d'étude et d'information sur la grippe et provoque entre 1500 et 2000 morts, essentiellement chez les personnes de **plus de 65 ans**. Dans les pays en développement, l'impact de la grippe est assez mal connu, mais on sait que les flambées épidémiques sous les tropiques tendent à avoir des taux d'atteinte et de mortalité élevés.

Epidémies et pandémies

Comment naissent épidémies et pandémies de grippe ? Cela s'explique par la variabilité des virus grippaux, et par les mécanismes de cette variabilité. Les virus actuellement en circulation et pathogènes pour l'homme appartiennent à deux groupes, A et B. Ces virus évoluent sans cesse, et ceci par deux mécanismes. Le premier est appelé **glissement** antigénique : des mutations de gènes codant pour des protéines de surface provoquent des modifications mineures du virus. **Le nouveau variant reste très proche du précédent**, si bien que l'immunité conférée par une grippe contractée précédemment protégera contre lui. Cependant l'accumulation des modifications aboutit à une moindre reconnaissance du nouveau virus par les systèmes immunitaires ayant rencontré ces virus dans le passé. **Ce phénomène impose le changement des souches vaccinales plus ou moins régulièrement** (voir chapitre : « Vaccins »). L'aspect progressif de ces changements explique que la plupart des épidémies sont souvent mineures ou de moyenne importance.

Pour les virus de type A, il existe un deuxième phénomène de variation, appelé **cassure**, qui peut être **plus grave**. Des changements radicaux des protéines antigéniques du virus, avec le remplacement d'une protéine par une autre, donnent naissance à **un nouveau virus, totalement différent de celui qui circulait jusque-là**. Ce nouveau virus peut apparaître brutalement et gagner tous les continents. C'est la **pandémie**. L'immunité préexistante ne protège pas et un vaccin préparé avec les souches précédentes est inefficace.

C'est ainsi que de nouveaux virus sont apparus, causant des pandémies dramatiques : grippe espagnole en 1918 (20 à 40 millions de morts), grippe asiatique en 1957 (4 millions de morts) et grippe de Hong Kong en 1968 (2 millions de morts). Depuis vingt-cinq ans, les virus en circulation sont des descendants du virus Hong-Kong, et les vaccins légèrement modifiés chaque année sont efficaces.

A ces deux mécanismes, il faut ajouter la **possibilité de réémergence d'un virus ancien**. Ainsi, un sous-type disparu depuis 1957 est réapparu en 1977 causant "l'épidémie de grippe russe" et les virus qui en sont dérivés circulent toujours.

Transmission et prévention

Les virus grippaux pénètrent dans l'organisme par le **rhino-pharynx**. Ils se transmettent facilement d'une personne à l'autre par **voie aérienne**, au moyen des microgouttelettes et des particules excrétées par les sujets infectés lorsqu'ils parlent, toussent ou éternuent. En cas d'épidémie déclarée, des **mesures de protection individuelle** s'imposent donc (masques) pour éviter d'être infecté ou d'infecter soi-même les personnes de son entourage proche. La contamination peut aussi avoir lieu lorsqu'une personne touche une surface contaminée - bien que les virus grippaux ne survivent que quelques heures sur une surface inerte -, puis porte sa main à proximité du nez, d'où l'importance du **lavage des mains réguliers** en situation épidémique.

Les symptômes apparaissent de 1 à 4 jours après la contamination. Les sujets atteints deviennent contagieux un jour avant l'apparition des symptômes et le restent pendant 7 jours. La maladie se propage rapidement, en particulier quand il y a de **fortes concentrations de populations** (transports en commun, collectivités).

Les virus de la grippe survivent plus longtemps à l'extérieur de l'organisme lorsque le **temps est sec et froid**, raison pour laquelle les épidémies saisonnières surviennent en hiver dans les climats tempérés.

Symptômes et évolution de la maladie

Les virus grippaux s'attaquent surtout aux voies respiratoires supérieures (nez, gorge, bronches), rarement aux poumons. L'infection **dure généralement une semaine** et se caractérise par l'apparition brutale d'une **forte fièvre**, de **douleurs musculaires**, de maux de tête, d'une sensation de profond malaise, d'une **toux sèche**, d'une **gorge irritée** et d'une **rhinite**.

La plupart des sujets atteints guérissent en une à deux semaines sans traitement médical. La grippe fait courir des risques sérieux aux plus jeunes, aux personnes âgées et aux malades souffrant de certaines pathologies : pneumopathies, sida, diabète, cancer, problèmes cardiaques ou rénaux, notamment. Elle peut chez eux provoquer de graves complications, des pathologies concomitantes, la pneumonie et même la mort.

Traitement

Lorsqu'ils sont administrés avant l'infection ou aux premiers stades de la maladie (dans les deux jours suivant l'apparition des symptômes), les **antiviraux** peuvent prévenir l'infection ou, si elle s'est déjà installée, réduire la durée des symptômes d'un à deux jours. On dispose depuis plusieurs années de molécules qui agissent en empêchant la réplication du virus. Elles présentent des différences au niveau de la pharmacocinétique, des effets secondaires, des voies d'administration, des tranches d'âge ciblées, des posologies et des coûts. Pendant plusieurs années, l'amantadine et la rimantadine ont été les seuls antiviraux. Même s'ils présentent l'avantage d'être relativement peu onéreux, ces deux médicaments ne sont efficaces que contre les virus de type A et peuvent avoir de graves effets secondaires (délires et convulsions survenant surtout à forte dose chez les personnes âgées). Lorsqu'ils sont utilisés à plus faible dose, pour la prophylaxie en cas de pandémie, ces effets sont beaucoup moins susceptibles de survenir. Mais les virus tendent à développer des résistances. Une nouvelle classe d'antiviraux (les inhibiteurs de la neuraminidase) est apparue plus récemment. On y trouve le zanamivir (**Relenza®**) et l'oseltamivir (**Tamiflu®**), qui ont moins d'effets secondaires (même si le zanamivir peut exacerber l'asthme et d'autres affections respiratoires chroniques) et les virus développent moins de résistances. Ces médicaments sont cependant **onéreux** et ne sont pas disponibles dans un grand nombre de pays.

Vaccination

Chez les personnes âgées, la vaccination diminue de 60 % la morbidité et de 70 à 80 % la mortalité due à la grippe. Chez les adultes en bonne santé, le vaccin est très efficace (70 à 90 %) en termes de diminution de la morbidité et il est prouvé que la vaccination présente des avantages substantiels pour cette tranche d'âge, tant du point de vue sanitaire qu'économique. L'efficacité du vaccin dépend avant tout de l'âge et de l'état immunitaire du sujet vacciné, ainsi que du degré de similitude entre les souches vaccinales et les virus en circulation. **Les modifications génétiques constantes des virus grippaux imposent en effet d'ajuster chaque année la composition du vaccin** de façon à y introduire les souches les plus récentes en circulation.

Le réseau mondial de l'Organisation mondiale de la Santé pour la surveillance de la grippe établit chaque année la composition du vaccin. Il rassemble 112 centres nationaux de la grippe dans 83 pays et il est chargé de contrôler les virus en circulation chez l'homme et d'identifier rapidement les nouvelles souches. Sur la base des informations recueillies par le réseau, l'OMS recommande chaque année la composition du vaccin pour qu'il soit efficace contre les trois souches les plus récentes en circulation.

Virus grippaux et oiseaux : le rôle des réservoirs

Les virus grippaux de type A circulent de façon permanente chez différentes espèces animales et notamment les oiseaux mais aussi les porcs et les chevaux. Les oiseaux sont vraisemblablement l'hôte original des virus de la grippe : ils servent de réservoirs à tous les sous-types de virus A. Chez les oiseaux le virus se multiplie principalement dans le tractus digestif (d'où l'excrétion de grandes quantités de virus dans les fientes) et également dans le tractus respiratoire notamment chez les volailles. Chez les porcs et les chevaux, le virus se

multiplie au niveau respiratoire et provoque une maladie respiratoire comme chez l'homme. Les réservoirs animaux jouent un rôle important dans l'apparition de nouveaux variant chez l'homme. L'exemple le plus documenté est l'apparition du virus de Hong Kong en 1968. Ce nouveau virus s'est rapidement étendu aux pays voisins puis au monde entier en l'espace d'une année. Les virus humains qui circulaient seuls depuis 1957 appartenaient au sous-type A(H2N2). Deux gènes dont un gène majeur ont alors été remplacés par leurs équivalents de virus aviaires : H3 a remplacé H2. Ainsi, on sait depuis longtemps que **les pandémies de grippe prennent souvent naissance en Extrême-Orient où la population très dense vit en contact étroit avec les animaux.** L'élevage conjoint du porc et du canard favorise le passage du virus de l'animal à l'homme. Les canards domestiques sont contaminés par des canards sauvages migrateurs. Les porcs respirent de grandes quantités de virus aviaires. Si le porc est également contaminé par un virus humain, un virus hybride peut apparaître. Ensuite, les fermiers sont contaminés par voie respiratoire par le nouveau virus. Après quelques mutations, le virus s'adapte à l'homme et commence à se répandre dans la population. Les virus grippaux des oiseaux constituent donc un **gisement** de gènes viraux. On pensait jusqu'à récemment que ces virus n'infectaient pas l'homme mais pouvaient infecter le porc, que des virus humains peuvent aussi contaminer. **Le porc semblait être l'intermédiaire obligatoire entre l'oiseau et l'homme.**

La menace de la grippe aviaire

L'épisode de "**la grippe du poulet**" survenu à **Hong-Kong en 1997** a cependant montré que des virus aviaires pouvaient **directement** provoquer des cas humains de grippe, parfois sévères : 18 personnes furent touchées dont 6 décédèrent. Le même virus aviaire A(H5N1) infecta en 2003 deux autres personnes dont une mourut, toujours à Hong Kong. Fin 2003 début 2004, ce virus provoqua une épizootie qui se propagea rapidement à plusieurs pays d'Asie. Cette grippe aviaire « hautement pathogène » se caractérise **chez les volailles** par l'apparition brutale d'une maladie grave et très transmissible (d'où les mesures drastiques d'abattage souvent préconisées dans les élevages de volailles), avec un taux de mortalité qui peut avoisiner les 100 % en 48 heures. Le virus ne se contente pas d'affecter le seul système respiratoire et digestif, comme pour la forme bénigne, mais il envahit aussi de nombreux autres organes et tissus. Il en résulte des hémorragies internes massives qui font qu'on appelle parfois cette maladie l'« Ebola du poulet ». L'épizootie due au virus H5N1 hautement pathogène a ensuite gagné l'Europe en 2005 tandis que les premiers cas survenaient en Afrique début 2006, probablement transmis par des oiseaux migrateurs.

Côté humain, la contamination par ce virus aviaire reste **rare**, et touche généralement des personnes ayant été en contact étroit avec de la volaille. La mortalité est néanmoins élevée. Au total, 405 cas et 254 décès ont été recensés dans 15 pays (chiffres du 5 février 2009 - source OMS), le pays le plus touché étant l'Indonésie avec 141 cas dont 115 décès. Aujourd'hui, le virus H5N1 ne fait pas l'objet d'une transmission interhumaine efficace. **Mais la rencontre entre le virus aviaire et le virus humain est actuellement redoutée**: elle pourrait conduire à des échanges génétiques entre les deux types de virus et déboucher sur un virus « mosaïque » susceptible de s'adapter plus facilement à l'homme. Un tel virus pourrait alors diffuser sur un mode épidémique voire pandémique.

La grippe d'origine porcine

Si le monde fait face aujourd'hui à un risque pandémique lié à **un virus humain d'origine porcine**, le **virus A(H1N1)**, la transmission de virus porcins à l'homme n'est pas un phénomène nouveau. Mais jusqu'ici, dans la plupart des cas, il n'y a pas eu d'instauration d'une transmission interhumaine sauf dans le cas de **l'épisode de Fort Dix en 1976** qui avait conduit les Etats-Unis à entreprendre une campagne de vaccination massive de la population. **Les porcs peuvent être infectés non seulement par des virus aviaires mais aussi par des virus humains. La composition génétique des virus porcins actuels est extrêmement diversifiée : on trouve dans le génome des virus avec des gènes de différentes origines, humaine et aviaire.**

A l'Institut Pasteur

Le **Centre National de Référence du virus Influenzae Région-Nord (grippe)** est situé à l'Institut Pasteur. Il est chargé de la surveillance épidémiologique et virologique de la grippe dans la moitié Nord de la France, en liaison avec le Réseau National des Laboratoires (RENAL) de France-Nord et le réseau des médecins généralistes et pédiatres vigies et de médecins militaires des GROG (Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe). Le CNR est ainsi amené à traiter quelque 2000 à 3000 prélèvements ou souches virales chaque saison. Il doit notamment caractériser les virus grippaux pour suivre l'adéquation entre virus grippaux circulants et composition vaccinale et mettre en évidence l'émergence éventuelle de nouveaux variants à potentiel épidémique voire pandémique. Il suit également la sensibilité aux antiviraux des virus grippaux circulants. Ce Centre est associé à **l'unité de Génétique moléculaire des virus ARN**, dirigée par Sylvie van der Werf, qui travaille sur les antiviraux (recherche de nouvelles molécules et étude des problèmes de résistance), sur la spécificité de l'hôte, sur la circulation des virus grippaux dans l'avifaune, et sur l'évaluation de nouvelles approches vaccinales contre le virus H5N1. Au sein de cette unité l'activité sur les virus respiratoires regroupe 19 personnes, dont 7 au CNR.

Le CNR de l'Institut Pasteur fait partie du **Comité de lutte contre la grippe**, constitué au niveau national, et présidé par Jean-Claude Manuguerra, responsable de la Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence (CIBU) de l'Institut Pasteur.

La Cellule d'intervention biologique d'urgence de l'Institut Pasteur (CIBU), qui fonctionne **7j/7 et 24h/24**, a été créée fin 2002 à l'initiative de la Direction Générale de la Santé et de l'Institut Pasteur. Elle est conçue pour réagir immédiatement en temps réel, en cas d'épidémie, pour détecter et identifier le plus rapidement possible le ou les agents pathogènes en cause.

Le Centre National de Référence du virus Influenzae Région-Nord (grippe) et la CIBU font partie du Plan national de prévention et de lutte "Pandémie grippale".

Mai 2009