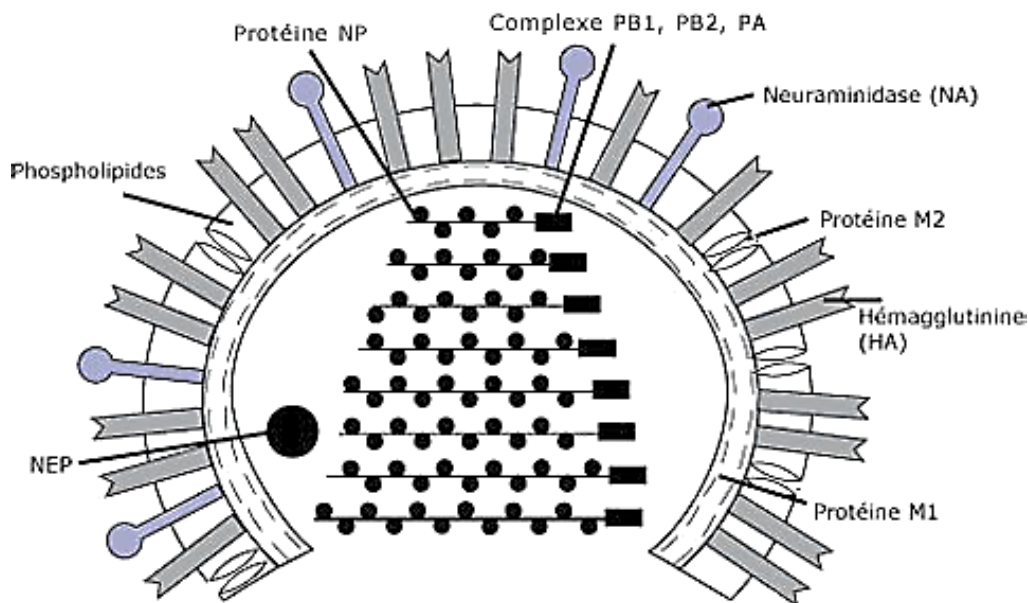


## LA GRIPPE (d'après le site [Science-citoyen](#) et le site de l'[OMS](#))

La **grippe** (ou influenza) est une maladie infectieuse fréquente et contagieuse causée par trois virus à ARN de la famille des Orthomyxoviridae (Myxovirus influenzae A, B et C), touchant les oiseaux et certains mammifères dont le porc et l'être humain. Il existe de nombreux virus de la grippe différents. Ils sont responsables d'épidémies saisonnières (en hiver dans l'Hémisphère Nord) touchant entre 2 et 7 millions de personnes chaque année en France. Ils sont également à l'origine d'épidémies mondiales, ou pandémies, dont la tristement célèbre « **grippe espagnole** ». 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. Chez l'Homme, ils infectent les cellules de l'épithélium respiratoire. Il s'agit de virus de forme sphérique, ovale ou allongée. Le virion a un diamètre moyen de 100 nm (soit 0,0000001 mètre).

### **Document 1 : structure du virus de la grippe**

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 du virus est constituée de certaines protéines et d'une double couche de phospholipides, qui provient de la membrane de la cellule d'où est sorti le virus. 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). 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. 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.

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 : HA 1 et HA 2 : 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. L'attachement à la cellule-cible peut être comparé 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.

- **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. 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.

- **Les protéines M1**

Il s'agit de protéines de structure, qui sous-tendent l'enveloppe. Elles forment des liaisons avec d'autres protéines pour assurer la structure de la particule virale.

- **- Les protéines M2**

Elles jouent un rôle de canal à ions : elles permettent à des ions (en particulier les protons) d'entrer dans la particule virale. *Remarque* : L'activation de ce canal est une des étapes permettant la libération du contenu du virus dans la cellule.

- **- Les protéines PB1, PB2 et PA**

Ces protéines sont assemblées en un complexe. Elles permettent la fabrication de nouveaux brins d'ARN. Chacun des segments d'ARN du virus est lié à un complexe « PB1, PB2, PA ». La protéine PB1 (Protéine Basique 1) correspond à une enzyme nommée « ARN polymérase ARN dépendante ». Cela veut dire qu'elle est capable de produire (polymériser) un nouveau brin d'ARN, à partir d'un brin d'ARN initial (ARN dépendante). Cette protéine intervient dans la variabilité du virus. La protéine PB2 (Protéine Basique 2) joue un rôle lors du décodage de l'information génétique pour la fabrication des protéines. La protéine PA (Protéine Acide) joue un rôle lors de la formation de nouveaux brins d'ARN « négatifs » (qui iront dans les nouveaux virions).

- **Les protéines NP**

Ce sont des protéines associées aux segments d'ARN. L'ARN et ces protéines se lient pour former des particules, ou « capsides » : les *nucléocapsides*. Les protéines NP jouent également un rôle dans l'entrée des nucléocapsides dans le noyau de la cellule infectée (le noyau de la cellule est protégé par une enveloppe qu'il faudra traverser).

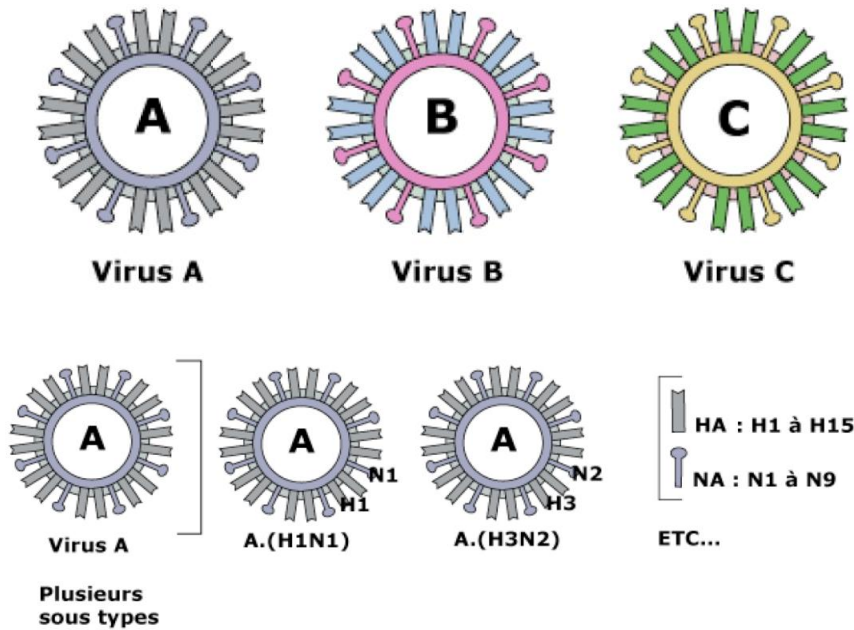
- **- Les protéines NS1**

NS signifie « non structurale », c'est à dire que les protéines NS1 ne sont pas présentes dans la particule virale. Elles sont formées dans la cellule infectée (grâce à l'information génétique du virus) et ne la quitteront pas. NS1 joue de nombreux rôles dans la fabrication de nouvelles protéines pour les futurs virions. Chez certains types de virus grippal, elle permet également de bloquer la réponse de la cellule infectée aux attaques extérieures. En effet, lorsque la présence du virus dans la cellule a été détectée, l'organisme se défend : il ordonne à la cellule de se suicider ([apoptose](#)). Cela a pour but d'arrêter la production de nouveaux virions. NS1 bloque le processus qui conduirait au suicide de la cellule.

- **- Les protéines NEP**

Elles permettent aux nucléocapsides nouvellement formées de sortir du noyau de la cellule, pour aller dans le cytoplasme s'assembler avec les autres parties du virus. (Les « nucléocapsides » sont les segments d'ARN du virus associés avec les nucléoprotéines).

## Document 2 : les différents virus de la grippe



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

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. 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, 15 protéines HA différentes (H1 à H15) 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 ».

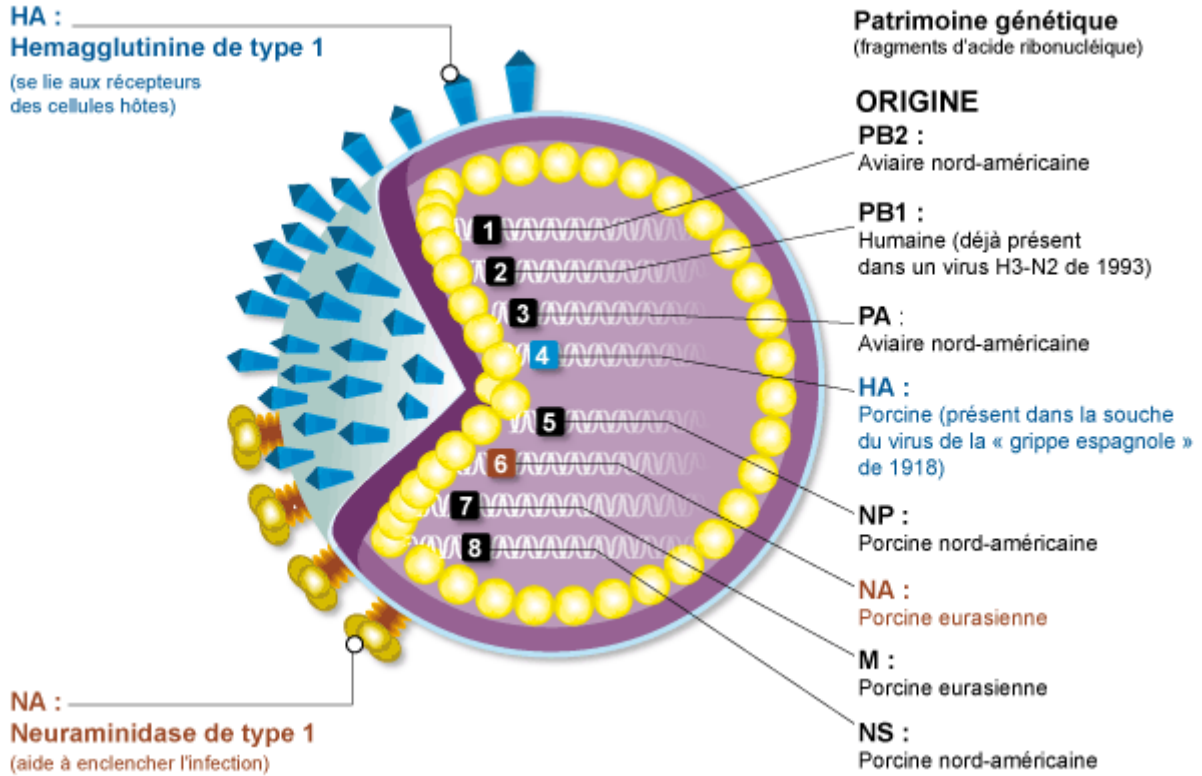
Les virus de la grippe sont malheureusement d'excellents virus. En effet, ils sont structurés et équipés de telle sorte qu'ils évoluent constamment (en particulier au niveau de leur **protéine HA** : l'Hémagglutinine et de leur protéine NA : la Neuraminidase). Cette évolution leur permet d'échapper aux défenses immunitaires des espèces qu'ils infectent. 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. Les protéines HA et NA sont des protéines particulières : 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. Ce sont donc ce qu'on appelle des **antigènes** externes. 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.

Les virus grippaux A infectent différents mammifères (porc et cheval par exemple), ainsi que des espèces aviaires, tandis que les infections à virus de type B et C sont essentiellement limitées à l'homme. Seuls les types A et B provoquent une maladie humaine préoccupante. Les 16 sous-types de HA et les 9 sous-types de NA connus actuellement chez les virus grippaux A persistent chez les populations d'oiseaux sauvages aquatiques. L'homme est en général infecté par des virus de sous-type H1, H2 ou H3, ainsi que N1 ou N2. Les sous-types de virus grippaux animaux n'infectent généralement pas très efficacement l'homme s'ils ne sont pas au préalable adaptés aux mammifères ou réassortis avec des virus humains. Lorsque les sous-types de virus animaux arrivent à provoquer directement une maladie humaine, le taux de létalité peut être élevé. C'est le cas par exemple de la flambée à virus aviaire H5N1 survenue en 1997 dans la RAS de Hong Kong, à l'origine de 18 cas humains confirmés, dont 6 mortels. Le virus H5N1 a subi par la suite des modifications antigéniques et génétiques, et des souches H5N1 hautement pathogènes ont provoqué des flambées de grippe aviaire importantes dans un grand nombre de pays d'Asie. En outre, d'autres sous-types de virus aviaires tels que H9N2, H7N7, H7N3 et H10N7 ont récemment provoqué dans différentes régions du monde des flambées de grippe aviaire et parfois une infection chez l'homme. Si des virus grippaux réassortis homme-oiseau ou des mutants comme la souche hautement pathogène H5N1 devenaient capables de se transmettre efficacement d'une personne à l'autre, les conséquences pourraient être catastrophiques. La létalité de ce virus est comprise entre 20 et 60 %, ce qui est énorme, colossal même, comparé à la grippe saisonnière qui présente un taux de létalité de 1 mort pour mille patients et qui fait pourtant des milliers de morts chaque année (500 000 dans le Monde et 2000 en France)

### Document 3 : des pandémies dues aux virus grippaux

- 1889: virus H2N2
- 1900: virus H3N8
- 1918-1919: la grippe espagnole (première pandémie) causée par un virus H1N1 responsable de plus de 30 millions de morts.
- 1957: grippe asiatique (deuxième pandémie) causée par un virus H2N2 responsable de 3 millions de morts
- 1968: grippe de Hong-Kong (troisième pandémie) causée par un virus H3N2 responsable de 2 millions de morts.
- Actuellement le virus H1N1 qui avait sévi en 1947 est réapparu en 77, il cohabite dans le monde avec le virus H3N2 depuis 1969.

### Document 4 : structure du virus H1N1



Les virus grippaux de type A et B sont des causes fréquentes d'affections respiratoires aiguës, les virus grippaux de type A étant principalement en cause dans le cas des grandes épidémies et des pandémies. L'enfant transmet de manière particulièrement efficace les virus grippaux et c'est l'enfant de 5 à 9 ans qui présente généralement les taux les plus élevés d'infection et de morbidité. La morbidité grave et la mortalité touchent cependant plus souvent les personnes âgées et certains groupes à haut risque. Si la morbidité, la mortalité et les groupes à risque semblent être semblables dans le monde entier, la charge de morbidité et les effets socio-économiques de la grippe restent en grande partie inconnus dans beaucoup de pays en développement. De nouveaux vaccins doivent être conçus chaque année et adaptés aux virus en circulation, lesquels devraient être à l'origine de l'épidémie suivante. Les vaccins inactivés, efficaces et sûrs, restent la pierre angulaire de la prophylaxie dans la plupart des pays. Dans les pays industrialisés, les vaccins antigrippaux offrent une protection d'environ 70% à 90% contre la maladie clinique chez l'adulte en bonne santé, à condition que les antigènes vaccinaux correspondent bien au(x) virus en circulation. Chez les personnes âgées non institutionnalisées, la vaccination peut réduire de 25% à 39% le nombre des hospitalisations et il a été démontré qu'elle réduit la mortalité globale de 39% à 75% pendant les saisons de grippe. Des priorités de santé différentes ainsi que des contraintes budgétaires ont jusqu'ici limité le recours à la vaccination antigrippale aux seuls groupes à haut risque dans les pays industrialisés. Toutefois, même dans ces pays, une importante proportion de la population à haut risque d'affection grippale grave n'est pas vaccinée. Sur la base des données provenant des pays industrialisés, figurant selon l'ordre de priorité, les groupes ci-après peuvent être ciblés pour la vaccination de façon à réduire l'incidence des formes graves et des décès prématurés.

1. Les pensionnaires des établissements pour personnes âgées et handicapées.
2. Les personnes âgées non institutionnalisées atteintes d'affections cardiaques ou pulmonaires chroniques, d'affections métaboliques ou rénales ou immunodéficientes.
3. Toute personne âgée de > 6 mois présentant l'une des pathologies susmentionnées.
4. Les personnes d'un âge supérieur à la limite fixée au niveau national quel que soit leur profil de risque.
5. Les autres groupes définis sur la base des données et des capacités nationales, telles que les contacts des personnes à haut risque, les femmes enceintes, le personnel soignant et les personnes assumant un rôle social clé ainsi que les enfants âgés de 6 à 23 mois.

L'OMS encourage les initiatives de sensibilisation à la grippe et à la vaccination antigrippale chez le personnel soignant et dans le grand public, notamment pour ce qui est de la définition des cibles nationales des programmes de vaccination. En 2003, l'Assemblée mondiale de la Santé a instamment demandé aux États Membres dotés d'une politique de vaccination antigrippale d'accroître la couverture vaccinale de toutes les personnes à haut risque et de se fixer pour but une couverture vaccinale d'au moins 50% des personnes âgées en 2006 et de 75% en 2010. Si la capacité actuelle de production de vaccins antigrippaux est suffisante pour répondre à la demande annuelle moyenne, la capacité de fabrication reste une préoccupation sérieuse dans la perspective d'une nouvelle pandémie de grippe. Une amélioration de la couverture du Réseau mondial de l'OMS pour la surveillance de la grippe s'impose pour obtenir de meilleures informations sur l'épidémiologie de la grippe A et B. Par ailleurs, d'autres études sont fortement encouragées pour caractériser les facteurs de risque et les conséquences de la grippe dans les pays à ressources limitées. Des études visant à évaluer l'efficacité des vaccins dans ces populations sont recommandées. Les vaccins vivants atténués obtenus par le réassortiment génétique et préparés sous forme de pulvérisation intranasale semblent sûrs et efficaces et représentent une innovation technique importante, notamment dans l'optique d'éventuelles campagnes de vaccination de masse.

Dans la plupart des pays, les vaccins à virus entier ont été remplacés par les vaccins fragmentés et sous-unités qui sont moins réactogènes. Dans les vaccins à virus fragmenté, le virus a été dissocié au moyen d'un détergent. Dans les vaccins sous-unités, les protéines HA et NA ont été purifiées en éliminant les autres constituants viraux. Pour augmenter l'immunogénicité des vaccins antigrippaux trivalents inactivés (VTI), certaines préparations actuelles comportent un adjuvant, par exemple les complexes immuno-stimulants, le MF59 ou les virosomes. Un conservateur, le thiomersal, est ajouté à la plupart des flacons multidoses de vaccin antigrippal trivalent inactivé. Le vaccin trivalent inactivé en dose unique et sans thiomersal est relativement coûteux et en quantité limitée.

Au cours de certaines saisons grippales, les VTI ont été associés à une légère augmentation du risque de [syndrome de Guillain-Barré](#) chez les adultes les plus âgés (environ 1 cas de plus que l'incidence de base qui est de 20 cas par million de vaccinés). Une préparation virosomique pour administration intranasale de VTI a été retirée du marché en raison de son association à une incidence accrue de paralysie faciale. Un syndrome oculo-respiratoire sporadique, à guérison spontanée, a été signalé après vaccination par le VTI, surtout après l'utilisation d'un vaccin spécifique au Canada. Ce risque accru a été corrigé en modifiant la technique de fabrication. À l'exception des réactions anaphylactiques aux protéines de l'œuf et à d'autres composants du vaccin, il n'existe aucune contre-indication à la vaccination après l'âge de 6 mois.