

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2004



THESE N° 309 / 1

LA GRIPPE
ET
SES TRAITEMENTS ET LA VACCINATION

THESE
POUR LE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 6 janvier 2004

PAR

Véronique CHASSAING

Née le 10 janvier 1978 à Saint-Yrieix-la-Perche (87)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Mme BOSGIRAUD C., *Professeur de Bactériologie - Virologie*Président

Mr COMBY F., *Maître de conférences*.....Juge

Mme NORELLE C., *Docteur en Pharmacie*.....Juge

Mme TIXIER A.M., *Pharmacien*.....Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard

ASSESEURS

Madame le Professeur **CHULIA** Dominique

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis

BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE

BOSGIRAUD Claudine

BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE – PARASITOLOGIE

BOTINEAU Michel

BOTANIQUE – CRYPTOLOGAMIE

BROSSARD Claude

PHARMACIE GALENIQUE

BUXERAUD Jacques

CHIMIE ORGANIQUE – CHIMIE THERAPEUTIQUE

CARDOT Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

CHULIA Albert

PHARMACOGNOSIE

CHULIA Dominique

PHARMACIE GALENIQUE

DELAGE Christiane

CHIMIE GENERALE – CHIMIE MINERALE

DREYFUSS Gilles

PARASITOLOGIE

DUROUX Jean-Luc

PHYSIQUE – BIOPHYSIQUE

GHESTEM Axel

BOTANIQUE – CRYPTOLOGAMIE

HABRIOUX Gérard

BIOCHIMIE FONDAMENTALE

LACHATRE Gérard

TOXICOLOGIE

MOESCH Christian

HYGIENE – HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT

LOUDART Nicole

PHARMACODYNAMIE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE – CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

Madame **ROCHE** Doriane

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy

BASLY Jean-Philippe

BATTU Serge

CALLISTE Claude

CARDI Patrice

CLEDAT Dominique

COMBY Francis

DELEBASSEE Sylvie

DREYFUSS Marie-Françoise

EA KIM Leng (CLM)

FAGNERE Catherine

FROISSARD Didier

FOURNIER Françoise

JAMBUT Anne Catherine

LAGORCE Jean-François

LARTIGUE Martine

LIAGRE Bertrand

LOTFI Hayat

MARION-THORE Sandrine

MOREAU Jeanne

PARTOUCHE Christian

ROUSSEAU Annick

SIMON Alain

TROUILLAS Patrick

VIANA Marylène

VIGNOLES Philippe

PHARMACOGNOSIE

CHIMIE ANALYTIQUE

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BIOPHYSIQUE

PHYSIOLOGIE

CHIMIE ANALYTIQUE

CHIMIE THERAPEUTIQUE

BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

PHARMACODYNAMIE

CHIMIE ORGANIQUE

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

TOXICOLOGIE

CHIMIE THERAPEUTIQUE

CHIMIE ORGANIQUE

PHARMACODYNAMIE

SCIENCES BIOLOGIQUES

TOXICOLOGIE

CHIMIE THERAPEUTIQUE

IMMUNOLOGIE

PHYSIOLOGIE

BIOMATHEMATIQUE

CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE

BIOMATHEMATIQUE ET INFORMATIQUE

PHARMACIE GALENIQUE

INFORMATIQUE

ASSISTANT

FAURE Monique

PHARMACIE GALENIQUE

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel

ANGLAIS

ATER

BELLET Virginie

DUCHIRON Cécile

A Mme le Professeur BOSGIRAUD,
Professeur des Universités de virologie et de bactériologie.

Nous vous remercions très vivement d'avoir accepté de présider cette thèse.
Nous tenons à vous remercier de votre disponibilité et de votre sympathie, nous vous exprimons notre gratitude et nous vous prions de recevoir le témoignage de notre profond respect.

A Monsieur COMBY,
Maître de conférences en chimie thérapeutique.

Nous tenons à vous remercier pour avoir accepté de diriger cette thèse.
Vous êtes à l'origine de ce travail. Pour votre présence, votre aide et votre disponibilité,
nous tenons à vous exprimer nos plus vifs remerciements.

A Madame NORELLE,
Pharmacien à MASSERET.

A Madame TIXIER,
Pharmacien à VIGEOIS.

Vous avez aimablement accepté de faire partie du jury de cette thèse.

Pour votre patience et votre soutien, nous tenons à vous adresser nos plus sincères remerciements, soyez assuré de notre sincère gratitude et de notre profonde amitié.

A mes parents, à Pierre,

Soyez remerciés pour votre dévouement, votre grande patience et vos encouragements dont vous m'avez entourés depuis le début de ces études.

Ce travail vous est dédié.

A Murielle, à Cécile,

Votre amitié est inestimable, les mots ne suffisent pas pour vous exprimer ma profonde reconnaissance.

A ma famille.

PLAN

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : LA GRIPPE

I. HISTORIQUE

II. LES VIRUS DE LA GRIPPE

A. Classification

B. Nomenclature

C. Morphologie

1. L'enveloppe

2. Le génome

D. La multiplication virale

1. Attachement du virus

2. Endocytose, fusion, décapsidation

3. Transcription et réplication

4. Traduction, transport et assemblage

E. Les variations virales

1. Glissement antigénique

2. Cassure antigénique

III. EPIDEMIOLOGIE

A. Réservoirs de virus

B. Modes de transmission

- C. Formes épidémiques
- D. Taux d'attaque et de mortalité

IV. DIAGNOSTIC DE LA GRIPPE

- A. Diagnostic différentiel
- B. Diagnostic virologique
 - 1. Prélèvements
 - 2. Détection directe des antigènes grippaux
 - 3. Détection directe du génome viral
 - 4. Isolement et identification des virus
- C. Diagnostic sérologique

V. SURVEILLANCE DE LA GRIPPE

- A. Pourquoi surveiller la grippe ?
- B. Surveillance au niveau mondial
- C. Surveillance au niveau européen
- D. Surveillance en France
 - 1. Les GROG
 - 2. Le réseau « SENTINELLES »

VI. LA MALADIE GRIPPALE

- A. Les différentes formes de grippe
 - 1. La grippe simple
 - 2. La grippe maligne

3. La grippe compliquée

- a) complications respiratoires
- b) complications cardiovasculaires
- c) complications ORL
- d) complications neurologiques
- e) syndrome de REYE
- f) autres complications
- g) mécanismes des complications

B. Mécanismes de l'infection

C. La grippe chez l'enfant

1. Epidémiologie

2. Particularités cliniques

- a) chez le grand enfant (4 à 14 ans)
- b) chez le jeune enfant (1 à 4 ans)
- c) chez le nourrisson (0 à 1 an)

3. Complications

- a) complications neurologiques
- b) complications respiratoires
- c) autres complications
- d) facteurs de risque

D. La grippe chez la femme enceinte

- 1. Introduction
- 2. Pneumonie de la femme enceinte
- 3. Complications obstétricales
- 4. Transmission *in utero*
- 5. Malformations congénitales

DEUXIEME PARTIE : LES TRAITEMENTS ET LA PREVENTION

I. TRAITEMENTS

- A. Traitement symptomatique
- B. Les antiviraux contre la grippe
 - 1. Introduction
 - 2. Structures
 - 3. Mécanismes d'action
 - 4. Efficacité
 - 5. Pharmacocinétique
 - 6. Tolérance
 - 7. Acquisition de résistances
 - 8. Posologies-modes d'administration
 - 9. Contre-indications
 - 10. Spécialités
- C. Consommation d'antibiotiques et grippe

II. LA PREVENTION : LA VACCINATION

- A. Historique du vaccin antigrippal
- B. Principe de la vaccination
- C. Composition du vaccin antigrippal
- D. Différentes générations de vaccins antigrippaux
 - 1. Les vaccins de 1^{ère} génération
 - 2. Les vaccins de 2^{ème} génération
 - 3. Les vaccins de 3^{ème} génération
- E. Différents types de vaccins inactivés

1. Les vaccins à virus entiers inactivés
2. Les vaccins fragmentés ou fractionnés
3. Les vaccins à sous unités

F. Fabrication des vaccins

1. Choix des souches
2. Multiplication des souches
3. Inactivation et purification des antigènes vaccinaux
4. Mélange des souches

G. Composition du vaccin 2003-2004 et spécialités

H. Stratégies vaccinales

1. Qui sont les sujets à risque vis à vis de la grippe ?
2. Recommandations supplémentaires
3. La vaccination des actifs
4. La vaccination des enfants sains
5. Les modalités de prise en charge

I. Tolérance du vaccin antigrippal

1. Contre-indications
2. Effets secondaires et mises en garde
3. Précautions d'emploi

J. Evaluation de l'efficacité vaccinale

1. Chez l'adulte jeune en bonne santé
2. Chez les personnes âgées
3. Chez l'enfant

III. LES VACCINS ANTIGRIPPAUX DU FUTUR

- A. La vaccination par voie muqueuse
- B. Les injections sous pression sans aiguille
- C. La vaccination transcutanée
- D. Autres perspectives

CONCLUSION

INTRODUCTION

La grippe est une maladie virale très contagieuse, partagée par l'homme et l'animal, et survenant chaque année durant la saison hivernale. Elle a la particularité d'être causée par un virus dont les caractéristiques structurales et antigéniques changent régulièrement.

C'est une maladie familière dont on sous-estime la sévérité, probablement parce que la majorité des gens infectés et en bonne santé ne souffre pas de complications, et guérissent en quelques jours grâce à un traitement symptomatique.

Pourtant la grippe est au cœur des préoccupations de santé publique car elle est responsable de nombreux décès en période épidémique. Elle représente un danger réel, en particulier pour les sujets âgés et pour les sujets dits à risque.

Des traitements antiviraux ont été développés mais le moyen le plus efficace de lutter contre la grippe reste la prévention par la vaccination annuelle.

PREMIERE PARTIE :
LA GRIPPE

I. HISTORIQUE

La première description convaincante d'une épidémie de grippe date du XII^{ème} siècle. Elle fut nommée influenza au XIV^{ème} siècle à Florence.

Le terme « grippe » est apparu par la suite et fait allusion au début brutal de la maladie.

Depuis 1510, date de la 1^{ère} pandémie grippale décrite en Angleterre, plusieurs autres pandémies ont été décrites. (1)

La pandémie la plus meurtrière est la grippe espagnole qui a sévi en 1918-1919. Elle causa entre 20 et 50 millions de morts à travers le monde, soit plus de 2 fois le nombre de victimes de la guerre mondiale qui se terminait. Cette pandémie stimula l'intérêt des chercheurs pour cette maladie.

C'est ainsi qu'en 1931, l'américain Richard Shope isola le premier virus de grippe chez le porc.

En 1933, trois chercheurs britanniques réussirent à isoler un virus de grippe humaine à l'aide d'un furet (cet animal est le seul à réagir vis-à-vis de ce virus de façon similaire à l'homme) : il s'agit du virus A(H1N1).

En 1940, c'est le virus de type B qui a été isolé.

En 1947, le type C est isolé à son tour. (1, 2)

Etapes marquantes de l'histoire de la grippe (1, 2, 3)

DATES	EVENEMENTS	SOUCHES RESPONSABLES
1889-1892	- " grippe russe " Pandémie qui sévit en 1889-1890 en France et caractérisée par une forte contagiosité	H2N8
1918-1919	- " grippe espagnole "	A(H1N1)
1931	- Isolement du virus de la grippe du porc	
1933	- Isolement du virus de la grippe humaine	A(H1N1)
1940	- Isolement du virus de type B. - Premières méthodes de culture sur œufs embryonnés de poule	
1945	- Premier vaccin antigrippal utilisé sur des troupes du corps expéditionnaire en Europe	
1947	- Isolement du virus de type C. - Création du premier laboratoire français consacré aux recherches sur la grippe.	
1957	- " grippe asiatique " due à un nouveau virus de type A	A(H2N2)
1968-1969	- " grippe de Hong Kong "	A(H3N2)
1973	- Mise au point du vaccin MUTAGRIP® par l'institut Pasteur	
1977	- " grippe russe "	A(H1N1)
1984	- Création des GROG (Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe) et du réseau RNTMT (Réseau National Téléinformatique de surveillance et d'information sur les Maladies Transmissibles)	
1989-1990	- Epidémie en France qui provoqua 2800 morts en 2 mois	A(H3N2)

II. LES VIRUS DE LA GRIPPE

A. CLASSIFICATION

Le virus de la grippe appartient à la famille des orthomyxoviridae. C'est un myxovirus. Dans la famille des orthomyxoviridae, on distingue 3 types d'influenzavirus :

- le type A, responsable d'épidémies sévères et meurtrières, et de pandémies,
- le type B, responsable de gripes sporadiques ou de petits foyers (type de virus moins diffusible),
- le type C, responsable de cas le plus souvent sporadiques et asymptomatiques. La grippe de type C ne représente pas un problème de santé publique.

Les orthomyxoviridae sont des virus à ARN simple brin et de polarité négative (l'ARN n'est pas infectieux). Ils ont des affinités particulières pour les mucopolysaccharides et les glycoprotéines. (1, 3, 4, 5)

B. NOMENCLATURE

La désignation officielle des souches de virus a été définie pour la première fois en 1971.

Elle renseigne sur l'identité de la souche et sur la nature des antigènes de surface, hémagglutinine et neuraminidase, en mentionnant l'espèce animale d'origine si ce n'est pas une souche humaine.

Depuis 1980, les hémagglutinines et les neuraminidases ont été reclassées et l'indication de l'espèce n'existe plus : il y a désormais 15 types d'hémagglutinines et 9 types de neuraminidases.

On indique donc :

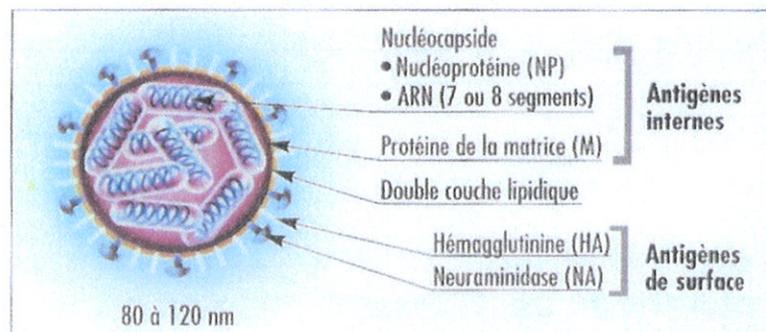
- le type antigénique : A, B ou C,
- l'origine animale (si rien n'est précisé, le virus a été isolé chez l'homme),
- le lieu d'origine du virus (1^{er} isolement),
- le numéro d'ordre d'isolement du virus,
- les deux derniers chiffres de l'année d'isolement du virus,
- la formule antigénique entre parenthèses avec H pour l'hémagglutinine et N pour la neuraminidase.

Chaque mention est séparée d'une barre oblique. (3, 5, 6)

Exemple (3) :

- de 1971 à 1980 : A / Canard / Memphis / 546 / 74 (Hav3Nav6),
- depuis 1980 : A / Canard / Memphis / 546 / 74 (H11N9).

C. MORPHOLOGIE



Structure des virus grippaux (6)

En microscopie électronique, les virus de la grippe apparaissent comme des particules sphériques ou filamenteuses de 80 à 180 nm (de 100 à 120 nm pour les virus de type C).

Le poids des virions est de l'ordre de $160 \text{ à } 210 \cdot 10^6$ Daltons.

Ce sont des virus enveloppés d'une membrane lipidique et possédant une capsidie à symétrie hélicoïdale. Ce sont des virus à ARN monocaténaire négatif et fragmenté. (2, 6)

1. L'enveloppe

Elle est constituée d'une bicouche lipidique hérissée de spicules glycoprotéiques : ce sont les antigènes de surface appelés hémagglutinine (HA) et neuraminidase (NA). Ces deux antigènes sont ancrés dans la couche externe de l'enveloppe.

Dans le cas des virus de type A et B, les spicules sont de deux sortes différenciant bien HA et NA. Pour le type C, on n'observe qu'un seul genre de spicule.

D'autres protéines sont présentes et fixées dans la membrane externe du virus (protéines M1 et M2). (2)

- L'hémagglutinine (HA)

C'est la glycoprotéine la plus abondante (40 % du total des protéines). Elle est codée par le segment génomique n°4. (2, 3)

Elle mesure 13,5 nm de long et elle a l'aspect d'un bâtonnet de section triangulaire. (1)

Lors de l'infection, l'hémagglutinine se fixe sur la paroi des cellules de l'arbre respiratoire au niveau de récepteurs spécifiques. Elle est très immunogène et entraîne l'élaboration d'anticorps inhibant l'hémagglutination et neutralisant le pouvoir infectieux du virus.

En présence de globules rouges, l'hémagglutinine s'y attache : c'est le phénomène d'agglutination des globules rouges ou hémagglutination. (3, 7)

- La neuraminidase (NA)

C'est une glycoprotéine organisée en tétramères : elle a une forme renflée à l'extrémité distale, ce qui lui donne une allure de champignon. Elle est présente en moindre quantité que l'hémagglutinine.

Elle contribue à la diffusion de l'infection en diminuant la viscosité du mucus respiratoire.

Elle permet aussi la libération des virions et leur diffusion car elle possède des propriétés enzymatiques (c'est une sialidase). (1, 3, 7)

- La protéine M1 ou protéine matricielle

Elle se trouve dans la couche protéique interne de l'enveloppe. Elle assure la cohésion de la particule virale car elle est liée vers l'intérieur avec les ribonucléoprotéines (RNP) et vers l'extérieur aux deux protéines de surface HA et NA. Elle contribue à la rigidité de l'enveloppe virale. (1, 8)

- La protéine M2

Elle est aussi enchâssée dans la bicouche lipidique et joue le rôle de canal ionique contribuant à la régulation du pH à l'intérieur du virion.

Cette protéine est importante au bon déroulement du phénomène de fusion-décapsidation nécessaire à l'entrée complète des virus dans les cellules cibles.

Elle est présente chez les virus de type A.

Les virus de la grippe C possèdent une protéine CM2 qui joue le rôle de canal à ions comme la protéine M2 des virus de type A.

Les virus de type B ont une protéine NB transmembranaire qui joue le rôle de canal à protons également impliqué dans le phénomène de fusion-décapsidation. La protéine NB utilise les ions Na^+ pour être perméable aux protons et, selon le pH, elle devient perméable aux ions Cl^- . (1, 2)

2. Le génome

C'est un ARN monocaténaire de polarité négative. Les ARN viraux ne sont pas capables de servir de messagers pour la synthèse des protéines et ils doivent d'abord être transcrits.

L'ARN est divisé en 8 segments pour les types A et B, et 7 segments pour le type C. Ces segments portent l'information génétique du virus et une information spécifique permettant la synthèse des protéines.

Ils se répliquent de manière indépendante et codent pour une seule protéine :

SEGMENT	PROTEINES CODEES
N°1	Protéine basique 2 : PB2
N°2	Protéine basique 1 : PB1
N°3	Protéine acide : PA
N°4	Hémagglutinine : HA
N°5	Nucléoprotéine : NP
N°6	Neuraminidase : NA
N°7	M1 et M2
N°8	ns1 et ns2

Chaque segment d'ARN est associé à une nucléoprotéine et à trois polymérase, la protéine acide (PA), la protéine basique 1 (PB1) et la protéine basique 2 (PB2) qui interviennent dans le processus de réplication de l'ARN (ce sont des protéines du complexe réplécase/transcriptase).

La nucléoprotéine (NP) fait partie des antigènes internes et elle détermine le type viral A, B ou C dans les réactions sérologiques comme la fixation du complément.

L'ensemble ARN-protéines constitue les nucléocapsides (8 pour les types A et B, et 7 pour le type C). L'arrangement de ces complexes est responsable de la structure hélicoïdale vue en microscopie électronique. (8)

Les plus petits segments d'ARN des trois types de virus grippaux (le n°8 pour les types A et B, le n°7 pour le type C) codent pour les protéines ns1 et ns2 :

- la protéine ns2 intervient dans l'exportation des ribonucléoprotéines virales nouvellement synthétisées à partir du noyau vers le cytoplasme,
- la protéine ns1 a de nombreux rôles dont celui de régulateur dans les étapes qui suivent la transcription. (2)

D. LA MULTIPLICATION VIRALE

1. Attachement du virus

Le virus grippal se fixe, grâce à l'extrémité de son hémagglutinine, sur des récepteurs situés à la surface de la membrane plasmique des cellules hôtes des voies aériennes. L'affinité des virus grippaux pour le mucus s'explique par la reconnaissance de l'acide sialique terminal. La partie globulaire de l'hémagglutinine virale réagit avec l'acide sialique (ou acide-N-acétylneuraminique) des chaînes de glycoprotéines de la membrane cytoplasmique de la cellule hôte. (1, 2)

2. Endocytose, fusion, décapsidation

Le virus s'introduit dans la cellule hôte par un phénomène d'endocytose : le virus se fixe sur la membrane cellulaire et celle-ci s'invagine, formant ainsi une vacuole intracellulaire, et le virus se retrouve à l'intérieur.

La vacuole pénètre dans le cytoplasme et elle reçoit le contenu de vésicules cellulaires (les lysosomes). Le pH, à l'intérieur de la vacuole, diminue alors progressivement jusqu'à un pH de 5 à 5,1.

L'hémagglutinine, à ce pH, subit un changement de conformation : la sous unité HA2 voit sa partie hydrophobe s'extérioriser.

Ce phénomène permet la fusion entre la membrane endosomale cellulaire et la bicouche lipidique virale.

La décapsidation est favorisée par la protéine M2 qui forme un canal ionique permettant l'entrée de protons et donc l'acidification du milieu intérieur de la particule virale. Cette acidité permet aussi la déstructuration des interactions entre les protéines M1 et les complexes ribonucléoprotéines (RNP). L'enveloppe virale est déstabilisée, et les huit nucléocapsides contenant l'ARN sont libérées dans le cytoplasme cellulaire. (1, 2, 3, 8)

3. Transcription et réplication

La transcription débute après l'entrée des RNP dans le noyau à travers les pores nucléaires. Cette transcription des segments de l'ARN de polarité négative en ARN de polarité positive se fait grâce aux complexes réplicase/transcriptase apportés par les virions et grâce à une amorce, un fragment d'ARN (de 10 à 13 nucléotides) emprunté aux ARN messagers cellulaires.

PB1 joue le rôle d'ARN polymérase ARN dépendante.

PB2 intervient dans la transcription en étant responsable de l'attachement et du clivage du fragment pris aux ARN messagers cellulaires.

La protéine acide (PA) est indispensable à la réplication du génome viral.

Les segments complémentaires synthétisés (ARN positif) seront utilisés d'une part pour la synthèse des protéines virales par les ribosomes cellulaires et, d'autre part, comme matrice pour la production de nouveaux génomes viraux dans le noyau. (1, 2, 3)

4. Traduction, transport et assemblage

Les protéines virales subissent des glycosylations : HA et NA passent dans le réticulum endoplasmique puis dans l'appareil de Golgi et arrivent vers la surface cellulaire.

Ces glycoprotéines virales s'insèrent dans la membrane cellulaire en remplaçant les protéines normales, puis les nouvelles nucléocapsides se placent sous la membrane et provoquent un bourgeonnement : le virion se détache progressivement.

En même temps, l'HA du virus grippal subit un clivage en deux sous unités, HA1 et HA2, grâce à une enzyme, une protéase de type trypsine. Ceci permet l'activation du virus et sa pénétration dans des cellules sensibles.

Quand le virion se détache, il a déjà un pouvoir infectieux.

Une cellule peut produire plusieurs centaines de virions après infection par une seule particule virale.

Entre 3 et 6 heures après pénétration du virus dans la cellule, les nouveaux virus bourgeonnent à travers la membrane et sont libérés dans l'organisme : la cellule hôte est épuisée et meurt lentement.

Les virions se propagent alors aux autres cellules et entraînent la destruction partielle de l'épithélium respiratoire. Ceci est responsable des signes cliniques respiratoires lors de l'infection aiguë. (2, 3)

E. LES VARIATIONS VIRALES

Les virus grippaux sont variables comme beaucoup de virus à ARN. Ces variations permettent aux virus d'échapper aux défenses immunitaires et de se propager facilement et rapidement dans le monde. De même, elles sont responsables de la possibilité, pour un même sujet, de contracter plusieurs fois la grippe.

Il existe plusieurs types de variations qui peuvent toucher l'hémagglutinine mais aussi la neuraminidase.

Les variations sont fréquentes pour le virus de la grippe A, moins fréquentes pour le virus de type B et pas observées pour le type C.

1. Glissement antigénique

C'est une mutation ponctuelle qui entraîne des modifications mineures de quelques acides aminés de l'hémagglutinine et/ou de la neuraminidase.

L'ARN polymérase ARN dépendante virale est une enzyme qui commet un grand nombre d'erreurs car elle n'a pas d'activité de correction (toutes les erreurs commises persistent).

L'ARN du virus grippal est monocaténaire, ce qui empêche les mécanismes de réparation se déroulant physiologiquement dans les cellules sur de l'ADN double brin. Toute erreur devient une mutation.

Ces mutations ponctuelles peuvent être :

- silencieuses :

Elles n'entraînent pas de modification des protéines codées par le génome viral.

- létales :

Une protéine essentielle au virus est touchée, par exemple la partie fonctionnelle de la neuraminidase : le virus ne peut alors plus se détacher de la cellule hôte. Ces mutations affectent un site fonctionnel ou une structure virale, et le virion meurt.

- bénéfiques au virus :

Elles se localisent au niveau d'un site antigénique (la séquence des protéines porteuses des propriétés antigéniques est modifiée) et elles contribuent à l'échappement du virus à l'immunité humorale.

La modification d'un site antigénique par ce genre de mutation s'appelle le glissement antigénique.

Le taux de mutation au niveau des gènes de l'HA est considérable : de l'ordre de 10^{-3} .

L'accumulation de ce type de mutation dans le temps aboutit à l'émergence de nouveaux variants viraux qui échappent à la reconnaissance des anticorps viraux et qui sont responsables d'épidémies.

Ce phénomène oblige une réactualisation annuelle du vaccin. (2, 3, 9)

2. Cassure antigénique

C'est un changement complet d'un antigène de surface : hémagglutinine et/ou neuraminidase.

Ce phénomène est rendu possible car le génome viral est fragmenté. Il n'existe que pour le type A et il aboutit à l'apparition de nouveaux sous types viraux capables de provoquer une pandémie.

Certaines souches sont le résultat d'un réassortiment génétique. Ainsi par exemple, un virus possédant des antigènes externes d'origine aviaire et des gènes internes propres à l'homme aura une nouvelle spécificité lui permettant de se répliquer chez l'homme et d'être responsable d'épidémies mondiales. En effet, aucune défense spécifique n'existera contre ce virus.

C'est le cas de l'épidémie de grippe qui a sévi en 1968, appelée grippe de «Hong Kong». Deux segments génomiques (codant pour PB1 et HA) provenaient d'un virus grippal de canards sauvages et les six autres (codant pour PB2, PA, NP, NA, M et NS) provenaient du virus grippal humain en circulation à ce moment là : c'était le virus A(H3N2). (2)

III. EPIDEMIOLOGIE

La grippe est un phénomène saisonnier. Dans l'hémisphère Nord, la grippe A survient en général de novembre à février et la grippe B intervient à la fin de l'hiver, mais parfois elle sévit jusqu'en mai.

Dans les pays tropicaux, on peut observer des infections grippales tout au long de l'année.

A. RESERVOIRS DE VIRUS

Les oiseaux constituent le véritable réservoir des virus de type A et, chez eux, on peut trouver le plus grand nombre de sous-types de virus A. Des virus portant à leur surface les hémagglutinines H1 à H15 ont été identifiés chez les oiseaux, tandis que chez l'homme on a retrouvé les hémagglutinines H1, H2, H3 et ponctuellement H5 et H9. Il en est de même pour les neuraminidases. Les types N1 à N9 existent chez les oiseaux alors que chez l'homme, ce sont N1 et N2. Chez les oiseaux, l'infection grippale est asymptomatique.

Les migrations de ces oiseaux permettent le transport des virus grippaux et l'utilisation de points d'eau favorise la présence de virus de sous-types différents dans l'eau.

Les recombinaisons entre les souches aviaires mais aussi entre souches animales et souches humaines sont possibles.

Les virus grippaux infectent aussi plusieurs espèces de mammifères tels que les équidés (cheval et âne) et les porcs avec lesquels nous échangeons des virus grippaux.

Les recombinaisons entre virus humains et virus aviaires peuvent se faire également chez le porc. (2, 8, 10)

B. MODES DE TRANSMISSION

La transmission de la grippe chez l'homme se fait par voie respiratoire par les gouttelettes de Flügge émises lors des éternuements et de la toux. Les particules virales sont expulsées en suspension dans l'air. La transmission est d'autant plus facile que l'on se trouve dans un endroit clos : la propagation du virus se fait donc rapidement et facilement dans les transports en commun, et les collectivités (écoles, crèches...).

La grippe peut provoquer des épidémies touchant la quasi-totalité du globe en peu de temps mais il faut que la souche grippale soit assez virulente et que la densité de population soit suffisante pour que le virus s'implante. (2, 11)

C. FORMES EPIDEMIQUES

▪ Les pandémies

On parle de pandémies quand l'épidémie de grippe atteint la totalité du globe en un temps court.

Les pandémies grippales entraînent une forte mortalité : c'était le cas en 1918-1919, en 1957 et en 1968-1969. Elles résultaient de l'apparition d'un virus nouveau chez l'homme.

▪ Les épidémies

Elles sévissent avec une ampleur variable, de novembre à avril en France, et elles surviennent brutalement et durent de 6 à 8 semaines.

Les virus de type A sont plus pathogènes et plus épidémiogènes que les virus de type B. Ces épidémies sont plus redoutables lorsqu'elles sont causées par le sous type A(H3N2) que par le sous type A(H1N1). (2, 11)

D. TAUX D'ATTAQUE ET DE MORTALITE

Les épidémies de grippe sont capables d'atteindre un grand nombre de personnes en un temps très court : au cours de la pandémie de 1968, 500 000 personnes furent touchées en deux semaines.

Le taux d'attaque est très élevé chez l'enfant de moins de 10 ans, beaucoup plus que chez l'adulte.

En effet, deux types de population sont sensibles au virus de la grippe :

- ✓ les enfants chez lesquels la morbidité est très importante,
- ✓ les personnes âgées où la mortalité est élevée : un taux de mortalité de 9/100 000 a été observé chez les sujets de plus de 65 ans, et de 10 à 80/100 000 chez les plus de 75 ans.

Les sujets porteurs de maladies respiratoires chroniques ou d'affections cardiaques ou rénales, ainsi que les sujets diabétiques ou atteints d'autres troubles endocriniens sont considérés comme étant à risque élevé de décès par la grippe.

Il n'est pas rare que des décès par grippe soient enregistrés comme des décès dus aux maladies sous-jacentes. On parle alors de mortalité imputable à la grippe. (6, 8)

IV. DIAGNOSTIC DE LA GRIPPE

A. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

De nombreux agents pathogènes peuvent provoquer des syndromes grippaux, d'où la nécessité de recourir à un diagnostic différentiel face à une affection respiratoire aiguë.

Ceci a pour intérêt de déterminer l'agent infectieux responsable et, dans une communauté, de prendre rapidement des mesures nécessaires pour éviter la transmission du virus. Il sera également possible de mettre en place un traitement approprié.

Les virus responsables de syndromes grippaux sont :

- le VRS (virus syncytial respiratoire), responsable d'épidémies mais constamment à la même époque contrairement à la grippe,
- les virus para-influenzae entraînent des atteintes respiratoires similaires aux virus grippaux mais la fièvre y est moins élevée et l'évolution vers la guérison plus rapide, sans asthénie aussi importante.

Des bactéries sont également responsables d'affections dont les symptômes peuvent évoquer ceux de la grippe :

- *Mycoplasma pneumoniae*,
- *Chlamydia sp.*,
- *Coxiella burnetti*,
- *Legionella sp.*,
- *Leptospira sp.* (2)

B. DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE

Il consiste à mettre en évidence le virus responsable de la maladie. Il est réalisable dès les premières heures ou les premiers jours de la maladie.

1. Prélèvements

Ils doivent être effectués le plus tôt possible après le début de la maladie, au mieux dès l'apparition des premiers symptômes cliniques car l'excrétion virale est de courte durée (elle diminue en 3 à 5 jours).

On prélève au niveau des sites de multiplication virale à l'aide d'un écouvillon stérile.

On recueille un maximum de cellules de l'épithélium cilié au niveau du nez, et on gratte les amygdales pour un prélèvement pharyngé. On peut aussi procéder par lavage nasal ou naso-pharyngé, ce qui donne de meilleurs résultats.

Les prélèvements doivent être étiquetés et une fiche comportant les renseignements cliniques et épidémiologiques concernant le patient doit les accompagner. Ils peuvent se conserver à 4°C avec un milieu de transport convenable.

2. Détection directe des antigènes grippaux

C'est la mise en évidence directe des antigènes viraux dans les prélèvements. Les techniques utilisées sont l'immunofluorescence et l'immunocapture ELISA.

▪ L'immunofluorescence

Cette méthode donne des résultats satisfaisants si les prélèvements datent de moins de 24 à 48 heures, s'ils ont été conservés à 4°C et si un grand nombre de cellules épithéliales est présent.

La présence des antigènes viraux est visualisée par un anticorps mono ou polyclonal marqué par un fluorochrome. Au microscope, on observe une fluorescence cytoplasmique et nucléaire des cellules infectées.

Un résultat est obtenu en une à deux heures.

▪ L'immunocapture ELISA

Il est possible d'analyser des prélèvements datant de plusieurs jours et conservés correctement.

Elle consiste à capter l'antigène NP (qui porte la spécificité du type et qui est moins variable que l'hémagglutinine) sur un anticorps antiviral fixé sur un support solide sur lequel se déroule la réaction immuno-enzymatique. C'est une méthode semi-automatisable.

Le type viral A ou B est déterminé rapidement grâce à l'immunocapture.

Les réactions immuno-enzymatiques peuvent être effectuées sur des membranes de nitrocellulose : c'est le cas pour le kit de détection FLU A DIRECTIGEN® disponible en France et utilisable pour les virus grippaux de type A. (13)

Les résultats sont obtenus rapidement :

- 15 minutes pour les tests sur membrane,
- 4 à 5 heures pour les tests semi-automatisables.

3. Détection directe du génome viral

Après extraction du génome viral, il faut synthétiser un brin d'ADN complémentaire à l'ARN viral grâce à une transcriptase inverse : cette étape est appelée Reverse Transcription ou RT.

L'ADN complémentaire synthétisé est ensuite amplifié grâce à des polymérisations en chaîne : Polymerase Chain Reaction ou PCR.

Cette méthode permet la détection des virus grippaux de types A et B.

La spécificité de cette technique dépend du gène amplifié : de type pour le gène NP, et de sous-type pour les gènes de l'HA et de la NA.

Les PCR-RT ne sont pas utilisés en pratique courante.

4. Isolement et identification des virus

▪ Isolement

Depuis 1932, l'isolement des virus grippaux sur œuf de poule embryonné était la méthode de référence pour les trois types de virus.

A l'heure actuelle, on utilise plutôt les cultures cellulaires, et la culture sur œuf embryonné est réservée à la fabrication des vaccins.

Les cellules les plus sensibles pour l'isolement des virus grippaux sont les MDCK (Madin Darby Canine Kidney) cultivées sur un milieu sans sérum, après adjonction de trypsine pour cliver le précurseur de l'hémagglutinine. L'inoculation se fait par

centrifugation du prélèvement et l'incubation qui suit se fait à température comprise entre 33 et 34°C. On obtient de bons rendements en virus.

L'apparition d'un effet cytopathique dans les cellules infectées dépend des virus grippaux : le type B, par exemple, provoque une dégénérescence de la nappe cellulaire en 3 à 4 jours.

La mise en évidence des virus grippaux dans les cellules infectées est possible grâce à la propriété des virus grippaux de se fixer sur les globules rouges de différentes espèces animales (poulet, cobaye) par hémadsorption ou par hémagglutination. L'agglutination se fait par attachement des molécules d'hémagglutinine aux acides sialiques des hématies.

Les virus peuvent aussi être révélés au bout de 4 à 5 jours de culture par immunocapture ELISA.

- Identification des virus grippaux

L'immunocapture ELISA révèle la nucléoprotéine virale : le type A, B ou C est donc déterminé dès la mise en évidence des virus.

La caractérisation des sous-types H1, H2 et H3 est réalisée par inhibition de l'hémagglutination en utilisant des anticorps monoclonaux de spécificité connue et des sérums de furet prélevés au début de l'infection expérimentale.

Par cette technique, on caractérise également la neuraminidase (N1, N2, N3) à l'aide de sérums spécifiques de furet. La RT-PCR et l'immunofluorescence peuvent aussi permettre la différenciation des sous-types viraux. (1, 2, 12)

C. DIAGNOSTIC SEROLOGIQUE

Il consiste à rechercher les anticorps spécifiques du virus. Ce diagnostic n'est pas d'un grand intérêt car les anticorps persistent assez longtemps et leur présence n'indique pas forcément une infection récente.

La sérologie doit être réalisée sur deux prélèvements :

- un en phase aiguë de l'infection,
- un en phase de convalescence (environ 15 jours après le 1^{er}).

Elle doit montrer une augmentation du titre des anticorps d'un facteur 4 ou plus.

Le diagnostic sérologique est surtout utile pour les enquêtes épidémiologiques ou pour contrôler l'efficacité des vaccinations.

Plusieurs réactions sont employées :

- L'inhibition de l'hémagglutination

Elle permet la détection des anticorps dirigés contre l'hémagglutinine et elle est non-spécifique du sous-type et du variant.

Un titre d'inhibition de l'hémagglutination de 40 ou plus est considéré comme protecteur de la souche virale étudiée.

- Le titrage des anticorps inhibant l'action de la neuraminidase

Le virus agit sur un substrat riche en acide sialique, et la méthode consiste à mesurer l'acide sialique libéré par l'action de la neuraminidase.

Les centres de référence de la grippe utilisent cette technique.

- La réaction de fixation du complément

Elle repose sur la nucléoprotéine qui porte le type viral. Elle est utile pour détecter et caractériser les anticorps dirigés contre l'hémagglutinine et la neuraminidase mais elle est délaissée au profit des méthodes immuno-enzymatiques.

Le niveau des anticorps fixant le complément décroît rapidement (en 2 à 3 mois). Cette réaction ne renseigne donc que sur le caractère récent de l'infection chez l'adulte.

- Les techniques immuno-enzymatiques

Elles différencient les classes d'immunoglobulines spécifiques : IgA dans les sécrétions nasales et IgM sériques témoins d'une infection récente. (2, 12)

V. SURVEILLANCE DE LA GRIPPE

A. POURQUOI SURVEILLER LA GRIPPE ?

La première raison d'une surveillance de la grippe est que cette maladie est une préoccupation de santé publique car elle est à l'origine d'une morbidité importante et une épidémie de grippe peut toucher plusieurs millions de personnes en France. Elle est grave pour les personnes à risque non-vaccinées.

De plus, la connaissance d'une alerte épidémique peut permettre de limiter son retentissement sur le système de soins. La désorganisation de la prise en charge en ville et à l'hôpital liée à l'afflux des patients et aux ruptures de stocks médicamenteux peut ainsi être évitée.

Enfin, la connaissance des souches virales grippales en circulation permet d'assurer l'adéquation de la composition des vaccins évaluée chaque année. (14)

B. SURVEILLANCE AU NIVEAU MONDIAL

Le réseau international de surveillance de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a été mis en place en 1949 à la suite de la pandémie de 1947. Son but initial était de fournir et d'identifier rapidement les souches de virus afin de détecter les nouveaux variants dans les plus brefs délais.

Ce réseau repose sur l'activité d'environ 110 centres de référence nationaux de la grippe, répartis dans 80 pays, et de 4 centres mondiaux de référence (aux Etats-Unis, en Australie, au Japon et en Europe à Londres).

Les centres nationaux ont pour mission de recueillir, d'analyser et de communiquer les informations épidémiologiques concernant les virus respiratoires. Ils prennent aussi en charge les prélèvements et les souches isolées pour l'identification précise des virus actifs et pour les comparer aux souches de référence.

Ils font ensuite parvenir aux centres mondiaux des échantillons des souches isolées (les premières et les dernières de l'épidémie) et surtout celles présentant des caractères anormaux

afin d'accélérer la détection des souches nouvelles susceptibles de présenter un danger épidémique ou pandémique.

Les centres mondiaux identifient précisément les souches de virus grippal, les centralisent et comparent leurs caractères antigéniques. Les résultats obtenus constituent la base des recommandations de l'OMS pour la composition vaccinale lors des réunions annuelles en février au siège de l'OMS à Genève.

En France, deux centres de référence collaborent avec l'OMS :

- le centre de la zone Nord, à l'institut Pasteur de Paris,
- le centre de la zone Sud, au laboratoire de virologie de Lyon. (2,3)

C. SURVEILLANCE AU NIVEAU EUROPEEN

Depuis 1993, l'EuroGROG assure le suivi de la situation épidémiologique de la grippe en Europe tout au long de la saison grippale à partir des informations envoyées (par télécopie ou courrier électronique pour la plupart) par les correspondants européens du Centre National de Référence de la grippe France Nord à l'institut Pasteur. L'euroGROG couvre environ 24 pays d'Europe.

Un second système existe : l'EISS (European Influenza Surveillance Scheme) qui regroupe une vingtaine d'institutions réparties dans 13 pays européens.

L'adhésion à ce système nécessite les conditions suivantes :

- la surveillance doit reposer au moins sur un réseau de praticiens de ville,
- la surveillance au niveau de la médecine de ville doit reposer sur la complémentarité des données cliniques et virologiques provenant de la même population surveillée,

- ce réseau doit avoir au moins 2 ans d'existence.

Les données sont saisies de manière hebdomadaire et transmises par Internet.

En 2000, les pays représentés dans le réseau EISS étaient l'Allemagne, la Belgique, le Danemark, l'Espagne, la France, la Grande Bretagne, l'Italie, les Pays Bas, le Portugal, la République Tchèque, la Suède et la Suisse. (2)

D. SURVEILLANCE EN FRANCE

Deux systèmes de surveillance existent en France : le réseau Sentinelles qui surveille les gripes cliniques et le réseau des GROG (Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe). La surveillance doit être organisée au niveau des soins primaires.

1. Les GROG

Ces réseaux ont été créés en 1984 et ils étaient implantés dans 17 régions dès 1987.

Ils regroupent :

- 571 médecins généralistes libéraux,
- 948 médecins d'urgences (SOS médecins, services de garde...),
- 33 médecins militaires,
- 75 pédiatres,
- 41 pharmaciens d'officine,
- 24 services de médecine d'entreprise.

Les médecins volontaires voient les premiers cas avant même que l'épidémie soit déclarée. Ils s'engagent à communiquer chaque semaine des renseignements sur les cas de grippe observés, ainsi qu'à effectuer des prélèvements de gorge ou de nez chez ces patients.

Des informations concernant l'activité des médecins d'urgence allant à domicile, la consommation de médicaments et les arrêts de travail sont aussi recueillies.

En parallèle à ce système, un réseau d'une cinquantaine de laboratoires hospitaliers envoie au CNR (Centre National de Référence) de leur zone les résultats des analyses qu'ils effectuent chaque semaine.

Le GROG et le réseau des laboratoires hospitaliers en collaboration avec les deux CNR sont les partenaires de la Direction Générale de la Santé (DGS) et de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS). Ils assurent le suivi du début et de l'évolution des épidémies de grippe, donnent l'alerte, vérifient l'adéquation de la composition vaccinale aux souches virales en circulation et participent seuls ou en collaboration aux enquêtes épidémiologiques. L'ensemble du réseau national des GROG fait partie intégrante du système d'alerte européen EISS. (14, 15, 16)

2. Réseau « Sentinelles »

En 1984, l'INSERM et la DGS développèrent un réseau national de surveillance des maladies transmissibles. Ce réseau regroupe plusieurs partenaires de santé publique (les DDASS, les centres de référence, les laboratoires nationaux de la santé...) et des médecins généralistes bénévoles (500 au total). Les informations sont recueillies et échangées par l'intermédiaire du minitel : les médecins sentinelles doivent se connecter une fois par semaine et ils inscrivent le nombre de cas observés depuis leur dernière connexion.

Trois conditions doivent être respectées pour garantir une meilleure fiabilité des informations :

- l'utilisation d'un « aide mémoire » pour le recueil manuscrit des cas observés entre 2 connexions,
- la nécessité de déclarer l'absence de cas,
- l'exclusion, dans les bilans, de toute information correspondant à un délai entre 2 connexions de plus de 12 jours. (15)

VI. LA MALADIE GRIPPALE

A. LES DIFFERENTES FORMES DE GRIPPE

1. La grippe simple

Elle débute brutalement et, contrairement aux autres infections respiratoires virales aiguës, les symptômes généraux précèdent les symptômes locaux.

La période d'incubation est courte, de 1 à 2 jours, et on peut observer par la suite :

- fatigue, malaise général, frissons,
- abattement,
- douleurs articulaires et musculaires (arthralgies et myalgies),
- fièvre parfois intense dès le début et pouvant atteindre ou dépasser 40 °C,
- céphalées,
- état anorexique,
- rhinorrhée claire.

Les manifestations respiratoires se produisent rapidement, le plus souvent sous la forme d'une pharyngite accompagnée ou non d'une conjonctivite.

L'infection grippale gagne petit à petit l'appareil respiratoire profond.

Pendant ce temps, la fièvre, après s'être maintenue élevée, baisse vers le 4^{ème} jour pour remonter entre le 5^{ème} et le 6^{ème} jour et diminuer ensuite définitivement. La courbe de température dessine ce que l'on appelle un V grippal.

Les symptômes respiratoires deviennent prédominants par rapport aux symptômes généraux : la toux sèche, douloureuse et quinteuse devient productive en fin de maladie. Tous les symptômes reflètent une bronchite aiguë : des râles bronchiques sont audibles à l'auscultation, et des douleurs peuvent être ressenties à la base du thorax.

Les symptômes s'estompent lentement avec persistance de l'asthénie pendant plusieurs semaines.

Le malade se rétablit d'autant plus vite qu'il était dans un bon état général avant le début de la maladie. (2, 3, 6)

L'excrétion virale commence avant le début des symptômes. Elle est maximum au 2^{ème} jour et dure environ 5 jours chez l'adulte. Elle peut durer plusieurs semaines chez l'immunodéprimé. (11)

2. La grippe maligne

Elle n'est que très rarement observée et dépendrait de la virulence de la souche virale, mais elle est souvent fatale. Elle survient surtout lors des pandémies.

Au cours d'une grippe d'apparence bénigne, la fièvre remonte brutalement et des manifestations de détresse respiratoire apparaissent : polypnée, cyanose. Ensuite, un œdème aigu massif et irréversible aboutit à une insuffisance respiratoire aiguë et mortelle en 3 ou 4 jours.

En plus des problèmes respiratoires, on observe des signes de défaillance circulatoire et des complications rénales ou neurologiques.

Des quantités considérables de virus sont retrouvées dans les poumons, ce qui est le signe du débordement des défenses organiques. Le virus a pu se multiplier sans opposition pour atteindre des niveaux élevés provoquant ainsi de véritables effets toxiques.

Il existe aussi des formes graves à localisation myocardique et péricardique.

Au cours de la pandémie de grippe espagnole de 1918-1919, la grippe maligne a touché beaucoup de jeunes adultes et elle fut appelée « Syndrome Apollinaire ».

Aujourd'hui, elle apparaît le plus fréquemment chez les individus atteints d'une cardiopathie gauche. (2, 3, 6)

3. La grippe compliquée

a) complications respiratoires

Ce sont les complications les plus communes de la grippe.

- bronchite aiguë

C'est l'évolution compliquée respiratoire basse de la grippe la plus fréquente. Elle pourrait varier suivant le type, le sous-type et même le variant viral. L'incidence de cette évolution est plus élevée chez les patients âgés ou souffrant de maladies chroniques pré-existantes. Elle apparaît dans les 4 semaines suivant le début de l'affection grippale.

- Pneumonie

La pneumonie virale est plutôt décrite pour les virus de type A lors de pandémies, mais elle existe aussi pour le type B.

La pneumonie bactérienne de surinfection est très fréquente. Elle est due le plus souvent à *Haemophilus influenzae*, aux pneumocoques, aux streptocoques (*Streptococcus pneumoniae*), aux staphylocoques (*Staphylococcus aureus*) et à *Branhamella catarrhalis*.

Elle survient en général à partir du 5^{ème} ou du 7^{ème} jour après le début de la grippe. Elle se traduit par la persistance de la fièvre, une expectoration purulente et l'aggravation de la condition respiratoire. L'âge, l'état général (maladie chronique pré-existante) ou encore la nature de l'agent bactérien en cause sont des paramètres qui interviennent dans l'évolution vers le décès ou la guérison.

Dès que le diagnostic de pneumonie bactérienne est confirmé, il faut débiter le plus tôt possible une antibiothérapie (à base d'aminopénicillines et de macrolides).

b) complications cardiovasculaires

La grippe peut provoquer des perturbations hémodynamiques des fonctions cardiovasculaires. De façon indirecte, un alitement prolongé dû à une grippe peut être responsable d'une phlébite. De façon directe, des péricardites, avec ou sans épanchement pleural, peuvent survenir au cours de la phase aiguë.

Ces péricardites évoluent le plus souvent de façon favorable.

Fréquemment, on retrouve des myocardites à la suite d'affections grippales chez des patients ne souffrant pas, pour la plupart, d'antécédents d'atteintes cardiovasculaires. Ce type de complications survient dans un délai de 4 semaines suivant le début de l'infection.

c) complications ORL

L'otite moyenne aiguë est une des complications de la grippe. Elle est très souvent retrouvée chez l'enfant.

d) complications neurologiques

Des virus grippaux ont déjà été retrouvés au niveau du cerveau mais la preuve de l'implication des virus grippaux dans les atteintes neurologiques n'a pas été faite formellement. Ceci même si des encéphalites, des méningites et des polynévrites de type Guillain-Barré ont été associées à la grippe.

e) syndrome de Reye

Il se traduit par une encéphalopathie et une dégénérescence graisseuse du foie. Ce syndrome est souvent associé aux gripes de type A ou B.

Il survient chez l'enfant mais aussi chez l'adulte. Plusieurs études démontrent qu'il est plus fréquent au cours de la grippe de type B. De même, l'utilisation de salicylés au cours de la grippe favorise sa survenue.

f) autres complications

▪ complications non infectieuses

Elles s'observent chez les sujets âgés ou fragilisés atteints d'affections organiques chroniques.

Ces complications peuvent être des décompensations d'états de santé précaires déjà existants car la grippe n'est qu'un facteur déclenchant de la rupture d'un équilibre fragile.

▪ atteintes musculaires

La grippe peut entraîner des myalgies dans la phase aiguë initiale. Celles-ci sont banales, peu sévères et fréquentes, surtout chez les personnes âgées.

Les atteintes peuvent être plus sévères comme les myosites post-grippales accompagnées ou non de myoglobulinurie (excrétion urinaire de protéines musculaires) avec complications rénales ou élévation des créatines phosphokinases sériques. Elles sont observées surtout pour la grippe de type B, mais aussi pour le type A, et les enfants sont souvent touchés. (2, 8)

g) mécanismes des complications

Les surinfections bactériennes surviennent beaucoup plus facilement après une infection grippale car le virus grippal « fait le lit » des surinfections par d'autres virus par différents mécanismes biologiques :

- Après l'infection grippale, des bactéries normalement peu pathogènes acquièrent une virulence élevée car le terrain a été modifié par la grippe.
- L'infection grippale est responsable d'une forte altération de l'épithélium cilié de la muqueuse respiratoire qui est la première barrière de défense contre les agressions bactériennes.
- L'infection grippale provoque une dépression de la fonction des macrophages.

- Le virus modifie les capacités des polynucléaires sanguins à tuer les bactéries qu'ils phagocytent.
- La grippe crée un état d'immunodépression modérée en diminuant la formation des précurseurs des lymphocytes T.
- L'adhésion des bactéries à la surface des cellules est facilitée par l'action de la neuraminidase des virus grippaux.
- Le virus, en présence de basophiles, potentialise la libération d'histamine quand ces cellules sont mises en présence d'endotoxines bactériennes : il y a une augmentation de la virulence des bactéries.

Tous ces mécanismes font que le virus augmente la virulence des bactéries, mais il est aussi possible que les bactéries favorisent le virus. Elles sécrètent des protéases qui peuvent permettre le clivage du virus au moment de sa maturation finale. Cette réciprocité d'action entre le virus et les bactéries relance le débat sur l'utilisation précoce (dès la phase virale) des antibiotiques face à un patient présentant un mauvais état général ou des facteurs de risque.(3)

B. MECANISMES DE L'INFECTION

Le virus grippal pénètre par voie respiratoire et se fixe sur les cellules épithéliales de la muqueuse nasale, de la muqueuse pharyngée et de la muqueuse bronchique.

Il s'y multiplie et détruit les cils des cellules infectées (le virus peut aussi se multiplier dans les cellules musculaires, le système nerveux, le péricarde).

Pendant les deux à trois premiers jours de la phase aiguë, une grande quantité de virus est retrouvée dans le système respiratoire et il est excrété par voie aérienne.

La fièvre est un symptôme majeur de la grippe. Le virus entraîne la sécrétion de lymphokine endogène par les polynucléaires et les macrophages. La lymphokine est alors responsable d'une montée thermique et probablement des courbatures et du malaise général.

Or la réplication du virus est thermosensible et la fièvre est donc un moyen de défense de l'organisme.

Mais elle est également dangereuse, en particulier lorsqu'il s'agit d'enfants. Il ne faut donc pas nécessairement faire baisser la fièvre mais il ne faut pas non plus laisser se développer une fièvre qui pourrait être dangereuse.

Les douleurs articulaires et musculaires sont également d'autres symptômes caractéristiques de la grippe car les virus grippaux peuvent se multiplier activement et efficacement dans les cellules musculaires et ils sont capables d'y provoquer des lésions.

La grippe A est parfois responsable d'une myoglobinurie consécutive à des inflammations de fibres musculaires (myosites) et de rhabdomyolyses.

La grippe B provoque aussi très souvent des myosites et les douleurs musculaires sont intenses et prolongées. (3)

C. LA GRIPPE CHEZ L'ENFANT

1. Epidémiologie

L'infection grippale des enfants d'âge scolaire précède d'environ 15 jours celle des adultes.

Le taux d'attaque est équivalent à celui des adultes avant l'âge d'1 an, et il est très élevé chez les enfants de 5 à 9 ans (il peut atteindre 50 %).

Les raisons de ce taux élevé sont :

- la naïveté immunitaire des enfants : en effet, l'enfant est très réceptif à tous les virus circulants dès la perte de l'immunité maternelle,
- la transmission aérienne des particules virales,
- les espaces clos (crèches, salles de classe) qui facilitent la diffusion du virus.

Les enfants jouent un rôle important dans la dissémination du virus : ils transmettent le virus aux adultes et à la fratrie de leur domicile. Le jeune enfant est le réservoir principal du virus et la source de diffusion et de contamination.

Le taux d'hospitalisation pour grippe des jeunes enfants de moins de 5 ans est équivalent à celui des personnes de plus de 65 ans surtout lorsqu'il existe des facteurs de risque : il est de 400 à 500/100 000. Chez les enfants sains, il est de 100/100 000.

La mortalité par grippe A ou B est faible chez l'enfant, de 1/5000. Les facteurs de risque augmentent la mortalité indépendamment de l'âge.

L'excrétion virale est plus prolongée chez l'enfant. Elle varie de 7 à 10 jours. (11, 17)

2. Particularités cliniques

a) chez le grand enfant (4 à 14 ans)

La grippe provoque une fièvre élevée (dans 30 à 40 % des cas, elle est supérieure à 39,5 °C) qui survient brutalement et qui est accompagnée d'une pharyngite, d'une rhinorrhée, d'une toux, de céphalées, de myalgies et d'une anorexie.

La fièvre dure de 2 à 5 jours lorsque aucune complication ne survient.

On n'observe pas le V grippal chez l'enfant. La fièvre diminue à 37-37,5 °C au bout de 36 à 48 heures puis elle augmente à 39-39,5 °C le 3^{ème} ou le 4^{ème} jour.

La toux peut persister plusieurs semaines.

Après une évolution bénigne, la guérison est obtenue en une semaine chez l'enfant en bonne santé.

La grippe, chez le grand enfant, est assez similaire à celle de l'adulte.

b) chez le jeune enfant (1 à 4 ans)

Les symptômes particuliers au petit enfant sont souvent non respiratoires : une somnolence est observée dans plus de 50 % des cas et des troubles gastro-intestinaux dans 40 % des cas (diarrhées, vomissements ou douleurs abdominales).

Globalement, plus l'enfant est jeune, plus la symptomatologie risque d'être minime et le diagnostic difficile à établir. C'est la raison pour laquelle il faut penser au diagnostic différentiel avec une infection bactérienne.

Pendant les périodes épidémiques, la grippe peut s'associer à une infection respiratoire à VRS ou à une infection digestive à Rotavirus. Ces co-infections sont à l'origine de complications et d'hospitalisation.

c) chez le nourrisson (0 à 1 an)

La grippe du nourrisson est difficile à diagnostiquer car elle peut ressembler à une autre infection virale respiratoire comme la bronchiolite à VRS. La toux est rarement observée mais la pharyngite est plus fréquente.

La fièvre est souvent mal tolérée et elle provoque des convulsions fébriles.

Dans 45 % des cas, la grippe est asymptomatique chez le nourrisson. (11, 19)

3) Complications

a) complications neurologiques

Les convulsions fébriles surviennent dans 20 % des cas chez l'enfant de moins de 5 ans hospitalisé pour grippe.

Il peut exister un syndrome méningé caractérisé par des myalgies para-rachidiennes et des céphalées, mais le liquide céphalo-rachidien est normal.

Le problème est qu'au cours des infections grippales ou juste après, on observe une petite augmentation des infections à méningocoques : le risque de survenue est multiplié par 4 suite à une grippe de type A. (11, 18)

b) complications respiratoires

- l'otite moyenne aiguë

C'est la complication la plus fréquente : chez les enfants de moins de 3 ans, 30 à 50 % des gripes s'accompagnent et/ou se compliquent d'une otite moyenne aiguë.

Elle survient soit d'emblée à la phase initiale de l'infection grippale, soit au décours, voire jusqu'à plusieurs semaines après.

Elle peut être d'origine virale ou due à une surinfection bactérienne.

- la laryngite aiguë

- les atteintes pulmonaires

L'atteinte pulmonaire virale, clinique et constatée sur des clichés radiologiques, concerne environ 10 % des grands enfants et adolescents, 5 à 10 % des jeunes enfants non hospitalisés et près de 50 % des jeunes enfants hospitalisés.

Chez le nourrisson, il est fréquent de retrouver des symptômes de bronchiolite pouvant être à l'origine de détresse respiratoire aiguë nécessitant une hospitalisation.

La sévérité de l'infection grippale en l'absence de surinfection ou de co-infection bactérienne est couplée à certains facteurs de risque : jeune âge, transplantation récente, forte immunodépression.

Une étude lyonnaise portant sur 10 enfants hospitalisés en réanimation pour forme grave de grippe montre que l'âge moyen est de 34 mois et que, pour 5 d'entre eux, il existait une pathologie sous-jacente. Deux enfants sont décédés suite à un syndrome de détresse respiratoire aigu.

Le virus de la grippe peut aussi être responsable du déclenchement d'une crise d'asthme.
(11, 18, 19, 20)

c) autres complications

▪ myosite aiguë post-grippale

Elle s'observe en général chez les enfants de 5 à 10 ans infectés par le virus grippal de type B et elle dure de 1 à 5 jours.

Cette atteinte musculaire survient brutalement avec une prédominance masculine. Des douleurs intenses sont localisées aux membres inférieurs et elles peuvent entraîner une impotence fonctionnelle. Elles sont différentes des myalgies de la phase aiguë grippale liées à la sécrétion d'interféron α plus qu'au virus lui-même.

Il est exceptionnel de retrouver, chez l'enfant, de vraies rhabdomyolyses au cours d'une infection grippale. (11, 17, 21)

▪ syndrome de Reye

C'est une atteinte très grave qui se caractérise par une encéphalopathie avec troubles hépatiques. C'est un syndrome rare et sa survenue serait liée à la prise d'aspirine chez des sujets atteints de virose.

La prise d'aspirine est donc contre-indiquée chez des enfants présentant des maladies virales (en particulier la varicelle et les syndromes grippaux). (11, 17)

▪ complications plus rares

La grippe peut être responsable de façon plus rare :

- d'un syndrome de Guillain-Barré,
- d'une péricardite,
- d'une myocardite,
- d'une glomérulonéphrite,
- de la mort subite du nourrisson. (11, 17)

d) facteurs de risque

Ils sont responsables de l'augmentation de la fréquence et de la gravité des complications pulmonaires.

Des maladies peuvent être aggravées par la grippe. C'est le cas de l'asthme dans 30 à 75 % des cas et de la mucoviscidose dans 4 à 13 % des cas.

Les enfants immunodéprimés ont un risque de portage viral long (jusqu'à 5 mois) et de pneumonie (dans 1/3 des cas) qui peut s'avérer mortelle. Les enfants séropositifs pour le VIH n'ont pas d'augmentation de leur taux de morbidité ou de mortalité par grippe.

Le risque d'infection nosocomiale existe en période épidémique : le taux d'attaque est de 24 à 70 % chez l'enfant. Le risque de transmission est plus élevé pour les nouveaux patients admis et le personnel de santé.

La mortalité après une infection nosocomiale est de 1 sur 50 enfants sains. Elle augmente en cas d'immunosuppression. (17)

D. LA GRIPPE CHEZ LA FEMME ENCEINTE

1. Introduction

La grippe frappe un grand nombre de sujets dans la population et, parmi elle, des femmes enceintes. Mais, la grossesse représente t'elle, en elle-même, un facteur de risque supplémentaire ; et la grippe est-elle un danger pour le fœtus ou l'enfant qu'elle concerne ? (22, 23)

Au cours des grandes pandémies de grippe de 1918-1919, et de 1957-1958, il est apparu que la grossesse pourrait induire un risque plus élevé de complications maternelles et une mortalité accrue.

Pendant la pandémie de 1918-1919, la létalité des femmes enceintes dépassait les 30 % et même 50 % en cas de complication. En 1957, près de la moitié des femmes en âge de

procréer qui moururent de la grippe étaient enceintes et 10 % de tous les morts étaient des femmes enceintes.

Depuis 1958, la grossesse n'est plus associée à une morbidité ou à une mortalité accrue. La disparition des grandes pandémies, les meilleures conditions de santé, la vaccination et les progrès dans les relevés épidémiologiques ont certainement participé à l'amélioration de cette situation. (22)

2. Pneumonie de la femme enceinte

C'est une complication rare mais sérieuse de la grossesse. C'est la cause la plus fréquente de mortalité périnatale en dehors des causes obstétricales.

La grippe A est courante chez les femmes enceintes pendant les épidémies, avec des taux de mortalité plus élevés que chez les femmes non enceintes. Les conséquences sont graves sur le fœtus aussi bien que sur la mère.

Lors de complication de la grippe sous forme de pneumonie, la malade peut présenter une insuffisance respiratoire nécessitant une assistance respiratoire pendant plusieurs semaines. Cette complication peut se présenter sous la forme d'une infection secondaire (à *Staphylococcus aureus*, à *Streptococcus pneumoniae*, à *Haemophilus influenza* par exemple) ou d'une atteinte directe du virus sur le parenchyme pulmonaire.

L'apparition d'une pneumonie entre la 20^{ème} et la 36^{ème} semaine de grossesse peut provoquer des accouchements prématurés. (23)

3. Complications obstétricales

60 % des infections maternelles sont dues à des infections respiratoires (64 % si l'on ne prend en compte que la période centrale de la grossesse). Pour ces femmes, le risque de présenter au moins une complication obstétricale augmente de 70 %.

Les études expérimentales sur la souris suggèrent que l'infection grippale maternelle aurait des effets défavorables sur le fœtus, mais les études cliniques ont apporté des résultats parfois contradictoires.

Suite à la pandémie de 1957, différents travaux ont été entrepris. Il en apparaît que les taux de prématurité, de morbidité néonatale et de malformations congénitales sont plus élevés lorsqu'une grippe est survenue au cours des 1^{er} et 2^{ème} trimestres de la grossesse. (23)

4. Transmission *in utero*

La transmission du virus grippal *in utero* n'est pas reconnue universellement, mais plusieurs indices suggèrent que le virus pourrait passer la barrière placentaire, de même que les anticorps maternels.

Une étude menée par Ruben et Thompson a montré qu'à plusieurs reprises, des anticorps IgM et des lymphocytes sensibilisés vis-à-vis du virus grippal ont été retrouvés chez certains nouveaux-nés à la suite d'une épidémie. Ceci suggère que le virus pourrait infecter le fœtus avant l'accouchement.

Une équipe anglaise a signalé que chez le porc (bon modèle de l'infection humaine), il existe une transmission par voie placentaire.

L'enfant souffre de la grippe de la mère. Tout comme elle, il supporte mal l'infection respiratoire car il y a une perte normale de réserve ventilatoire associée à la grossesse et aussi à cause des difficultés associées à la moindre tolérance du fœtus à l'hypoxie, à l'alcalose respiratoire, à la fièvre et à la tachycardie.

L'infection entraîne aussi une perte du poids du fœtus et une plus grande probabilité de complications obstétricales par rapport à des grossesses normales. Chez les femmes ayant eu une grippe pendant le deuxième trimestre de grossesse, les enfants présentent un poids inférieur de 210 grammes par rapport à un groupe témoin.

D'autres études (datant de 1969-1970 et de 1971-1973) ont montré une faible diminution du poids de naissance, mais plutôt une baisse significative du poids du placenta.

L'effet de l'infection pourrait se manifester au niveau placentaire et les conséquences fœtales ne seraient que secondaires. (23, 24)

5. Malformations congénitales

Aucune étude n'a démontré de façon formelle le rôle tératogène du virus grippal dans les malformations congénitales. Certaines études font ressortir une relation entre la grippe et les malformations du système nerveux central.

La grippe maternelle semble augmenter les malformations normalement rencontrées dans la population. Le virus grippal pourrait exercer une action toxique plus qu'une action tératogène.

Il est difficile d'interpréter formellement les résultats des études menées mais il paraît peu probable que le virus puisse jouer un rôle direct causal, mais il est plus vraisemblable qu'il joue un rôle dans un système complexe de facteurs de risque. (23)

DEUXIEME PARTIE :
LES TRAITEMENTS
ET
LA PREVENTION

I. TRAITEMENTS

Chez les adultes en bonne santé, le traitement de la grippe est essentiellement symptomatique. Des antiviraux peuvent également être utilisés et, dans les cas où la grippe se complique, un traitement par antibiotiques peut être mis en place.

A. TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Le traitement symptomatique de la grippe repose surtout sur les antipyrétiques et les antalgiques.

- L'aspirine

A ne pas utiliser chez l'enfant ni chez les personnes souffrant de maladies ulcéreuses gastro-duodénales ou de maladies hémorragiques ni chez les personnes sous AVK.

- Le paracétamol

Très largement utilisé chez l'enfant.

Ces molécules apportent un confort au patient et évitent l'apparition de complications liées à la fièvre chez l'enfant (convulsions fébriles). Mais il ne faut pas oublier que la fièvre est un mécanisme de défense contre les virus grippaux.

Elles soulagent également les douleurs musculaires et articulaires qui accompagnent les autres symptômes grippaux.

Il faut aussi conseiller aux patients de maintenir une bonne hydratation.

Des antitussifs peuvent être conseillés (dextrométorphan, pholcodine, codéine...) sauf en cas de toux productive et d'insuffisance respiratoire. (1, 2)

B. LES ANTIVIRAUX CONTRE LA GRIPPE

Les antiviraux doivent être spécifiques et dénués de toxicité. Leur action doit être rapide et efficace vis-à-vis des différents types et sous-types de virus grippaux circulants ou susceptibles d'émerger.

En théorie, tous les constituants du virus essentiels à la multiplication virale sont autant de cibles potentielles pour l'action d'antiviraux.

Des antiviraux affectant chacune des trois principales phases de multiplication ont été développés.

Les produits ayant reçu une Autorisation de Mise sur le Marché sont :

- l'amantadine,
- la rimantadine,
- la ribavirine,
- le zanamivir
- l'oseltamivir. (26)

1. Introduction

Dès le début des années 60, l'activité antivirale de deux molécules, l'amantadine et la rimantadine, a été démontrée *in vitro* en culture cellulaire et *in vivo* chez la souris et le furet. Mais seule l'amantadine fut approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) dès 1966 pour le traitement prophylactique des infections à virus grippaux A(H2N2), et en 1976 pour le traitement prophylactique de tous les sous-types de virus grippaux de type A.

La rimantadine, très utilisée dans les pays de l'ex-union soviétique depuis 1969, n'a été approuvée aux Etats-Unis qu'en 1993.

En France, seule l'amantadine est disponible.

En 1985, un autre antiviral, la ribavirine, fait son apparition sur le marché. Il s'agit d'un inhibiteur de la phase d'expression et de réplication du génome viral. C'est la seule molécule utilisée dans certains cas pour le traitement d'infections respiratoires graves.

L'action de la ribavirine n'est pas spécifique des virus grippaux mais elle s'exerce de manière générale sur tous les virus à ARN (VRS, virus para-influenza, virus de l'hépatite C) et pour certains virus à ADN.

Récemment, une nouvelle classe de molécules a été développée : les inhibiteurs de la neuraminidase.

La neuraminidase, enzyme présente à la surface des virus grippaux, intervient à différentes étapes du cycle viral :

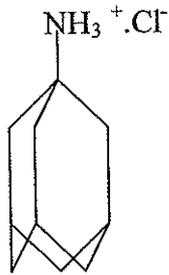
- En assurant la dégradation des macromolécules du mucus respiratoire riche en acides sialiques : il n'y a donc ainsi plus d'interactions entre hémagglutinine et ces molécules qui piègent les virus dans le mucus.

- En intervenant lors du bourgeonnement des néoparticules virales à partir de la cellule infectée : l'hémagglutinine virale interagit soit avec les hémagglutinines des autres particules virales, soit avec les acides sialiques de la surface cellulaire provoquant une agglutination des particules virales. La neuraminidase, par hydrolyse des liaisons α -cétosidiques, va permettre la libération et la diffusion des virions néoformés, évitant ainsi leur agrégation et leur immobilisation à la surface des cellules.

Les substances qui bloquent l'activité enzymatique de la neuraminidase sont alors potentiellement capables d'empêcher le développement de l'infection grippale.

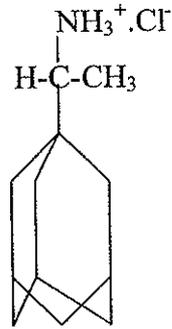
C'est en 1970 que les inhibiteurs de la neuraminidase furent décrits, et ils ne prirent un essor qu'avec le développement du zanamivir en 1993, et depuis peu de l'oseltamivir. Ces produits ont une spécificité et une affinité excellente pour la neuraminidase des virus grippaux. (26)

2. Structures (26)



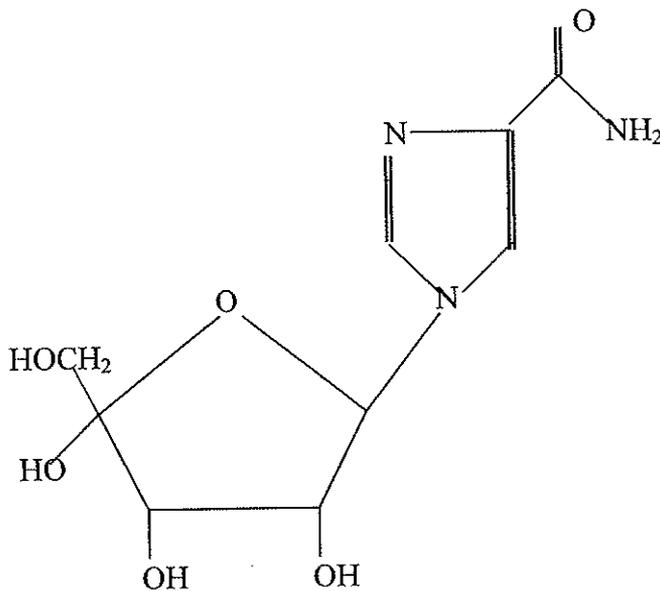
AMANTADINE

(hydrochlorure de L-adamantanamine)



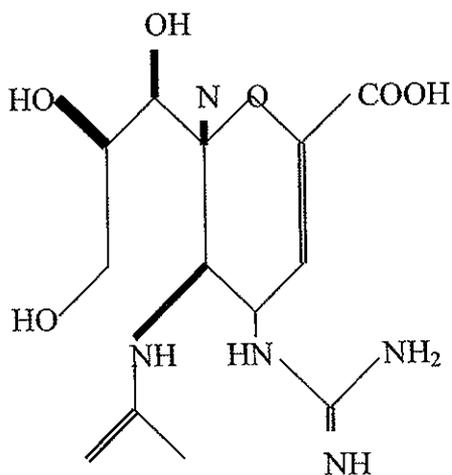
RIMANTADINE

(hydrochlorure d' α -méthyl-1-adamantanéméthylamine)



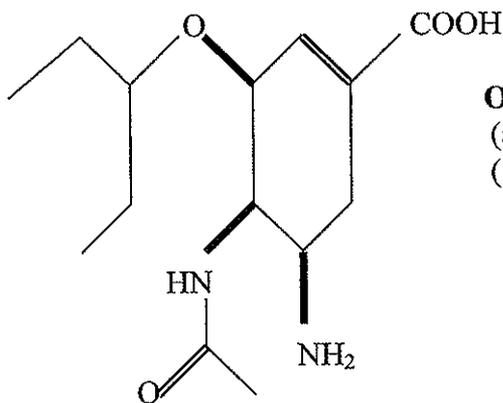
RIBAVIRINE

(virazole ou 1- β -D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide)



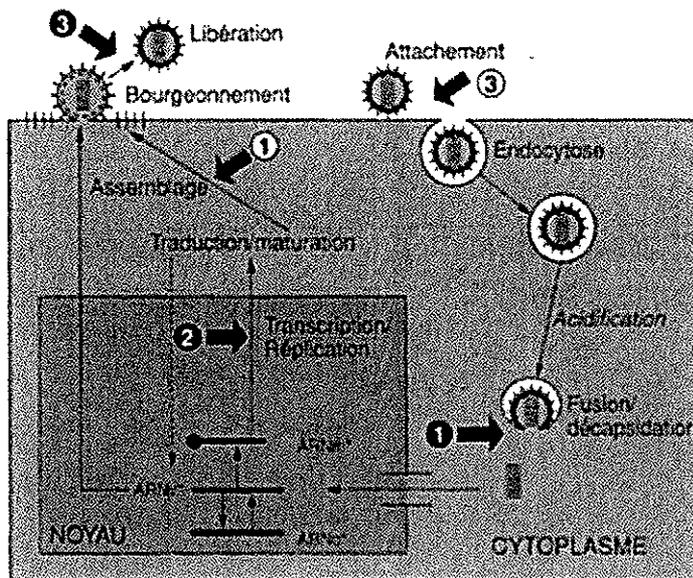
ZANAMIVIR

(acide (4S, 5R, 6R)-5-(acétylamino)-4-guanidino-6-[(1R, 2R)-1, 2, 3-trihydroxypropyl]-5, 6-dihydro-4H-pyrane-2-carboxylique)



OSELTAMIVIR
 (acide carboxyl(3R, 4R, 5S)-4-acétamido-5-amino-3-(1-éthylprooxy)-1-cyclohexane)

3. Mécanismes d'action



Cycle de multiplication des virus grippaux des types A et B et niveaux d'action des antiviraux.

1) pour l'amantadine et la rimantadine ; 2) pour la ribavirine ; 3) pour les inhibiteurs de la neuraminidase. Les flèches noires indiquent les cibles principales, les flèches grisées indiquent les cibles secondaires. (25)

- Amantadine et rimantadine

L'amantadine et la rimantadine sont spécifiques des virus grippaux de type A et ne sont pas actives vis-à-vis des virus de type B.

Ces deux molécules ont pour cible la protéine M2 des virus grippaux de type A. En inhibant l'activité du canal à protons de la protéine M2 de façon irréversible, par induction d'un changement de conformation de la molécule, ces composés agissent lors de la phase précoce de multiplication virale et empêchent l'acidification de l'intérieur du virion.

Ceci aboutit au blocage de la décapsidation et la libération des ribonucléoprotéines et leur translocation dans le noyau est impossible : la multiplication virale ne peut débuter.

L'effet inhibiteur de l'amantadine et de la rimantadine s'exerce, *in vivo* et *in vitro*, vis-à-vis des différents sous-types de virus grippaux humains (H1N1, H2N2, H3N2) ainsi que vis-à-vis des virus équin et aviaires, y compris les virus H5N1. (25, 26, 28)

- Ribavirine

La ribavirine est un analogue nucléosidique qui agit sous ses formes phosphorylées. Sous sa forme monophosphate, elle inhibe l'inosine monophosphate déshydrogénase et ceci aboutit à une déplétion du GTP.

Sous sa forme triphosphate, elle inhibe l'addition des ARN messagers en agissant par inhibition compétitive de l'ARNm.

Un autre mécanisme d'action est possible : un effet inhibiteur de l'ARN polymérase du virus grippal. (25)

- Zanamivir et oseltamivir

Le zanamivir et l'oseltamivir ont un mécanisme d'action identique. Il repose sur la reconnaissance spécifique de la neuraminidase des virus de type A et B, puis sur la fixation de

ces produits dans le site actif responsable de l'activité enzymatique des neuraminidases. Cette fixation bloque de façon irréversible l'activité sialidase des protéines virales. (25, 26, 29)

4. Efficacité

▪ Amantadine et rimantadine

L'activité antivirale de l'amantadine et de la rimantadine a été démontrée *in vitro* en culture cellulaire pour des concentrations variant de 0,01 à 1,5 µg/ml (0,005 à 7,5 µM) selon les virus et le type de test utilisé. La rimantadine s'avère généralement plus efficace que l'amantadine *in vitro*.

L'indice thérapeutique est faible pour ces deux produits car la cytotoxicité s'observe pour des concentrations supérieures à 25 ou 30 µg/ml.

Chez l'adulte jeune, l'administration par voie orale de 200 mg/jour d'amantadine ou de rimantadine permet d'atteindre des concentrations plasmatiques à l'équilibre de l'ordre de 300 mg/ml.

➤ Efficacité prophylactique

L'efficacité prophylactique de l'amantadine et de la rimantadine a été démontrée lors d'essais cliniques après inoculation expérimentale de virus grippaux à des sujets sains.

Dans la plupart des études, il a été prouvé que l'administration prolongée de 100 à 200 mg/jour d'amantadine ou de 50 à 200 mg/jour de rimantadine permet de réduire significativement l'incidence de la maladie, avec une efficacité variant de 39 à 82 % pour l'amantadine et de 70 à 89 % pour la rimantadine.(25)

De même, il a été noté un effet préventif sur l'incidence de l'infection virale.

Plusieurs points ressortent des différentes études réalisées :

- l'amantadine et la rimantadine sont efficaces dans la prévention de l'infection naturelle par les virus grippaux de type A et non pour le type B,
- la rimantadine est légèrement plus efficace que l'amantadine et son efficacité semble diminuer avec l'âge du patient.

EFFICACITE DE LA PREVENTION DE LA MALADIE			
	ADULTES	ENFANTS ET ADOLESCENTS	PERSONNES AGEES (étude menée dans une maison de retraite)
AMANTADINE	53 à 91 %	69 à 92 %	—
RIMANTADINE	82 à 86 %	100 %	63 %

- les variations d'efficacité observées pourraient, entre autres, refléter la variété des sous-types viraux et des variants de virus grippaux circulants. (25)

➤ Efficacité thérapeutique

Administrées dans les 48 heures (voire mieux dans les 24 heures) suivant le début de la symptomatologie, l'amantadine et la rimantadine permettent de réduire, d'un à deux jours, la sévérité et la durée des symptômes tels que la fièvre ou les signes respiratoires, et elles

facilitent globalement un retour plus rapide à une activité normale. Ceci a été observé chez l'enfant, l'adulte et la personne âgée.

Le titre et la durée de l'excrétion virale sont réduits chez les sujets traités, ce qui entraîne une réduction de 33 % du taux d'infection dans l'entourage.

Mais aucune donnée ne permet d'affirmer un rôle bénéfique de l'amantadine ou de la rimantadine dans les cas de grippe sévère ou compliquée, ou encore dans la prévention de complications chez les sujets à risque. (25, 28)

- Ribavirine

En culture cellulaire, la ribavirine est moins active que l'amantadine.

L'administration par aérosol de ribavirine chez l'enfant a permis d'atteindre des concentrations plasmatiques de l'ordre de 0,76 à 14,3 μM , mais les concentrations locales mesurées dans les sécrétions respiratoires sont plus élevées.

- Efficacité prophylactique

A titre prophylactique, administrée par voie orale à dose élevée (1000 mg/jour), la ribavirine permet une réduction de la sévérité des symptômes grippaux et du niveau d'excrétion virale.

- Efficacité thérapeutique

La ribavirine n'a aucun effet à titre thérapeutique en administration orale ; cependant, lorsqu'elle est administrée par aérosol, elle permet une réduction de l'intensité et de la durée des symptômes ainsi qu'une diminution de l'excrétion virale.

Cette observation a été faite lors d'études réalisées en cas de grippe non compliquée. (25)

- Zanamivir

- Efficacité prophylactique

En traitement des cas diagnostiqués et des cas contacts, chez les enfants de 5 à 17 ans et les adultes, le zanamivir a assuré un taux de protection de 79 % vis-à-vis de l'infection grippale.

Deux études expérimentales et deux essais cliniques contrôlés ont été menés : une avec le zanamivir et l'autre avec l'oseltamivir auprès de 3000 patients. L'efficacité prophylactique est de 84 % pour la prévention des tableaux cliniques avec preuve d'une infection grippale.

Elle n'est plus que de 43 % pour la prévention des seuls états fébriles avec le zanamivir.
(28)

Chez le furet (espèce animale de choix chez qui la maladie développée suite à une infection grippale mime celle de l'homme), le zanamivir, utilisé en prophylaxie et administré avant l'inoculation de trois souches grippales et pendant 6 jours au total, a permis de réduire le titre viral des lavages nasaux et de diminuer l'intensité de la fièvre.

Son activité inhibitrice a été observée à des doses faibles : 0,05 mg/kg, 0,06 mg/kg et 0,75 mg/kg. Le zanamivir s'est montré 100 à 1000 fois plus efficace que l'amantadine et la ribavirine. Les taux d'anticorps étaient comparables, quelle que soit la molécule utilisée.

Chez l'homme, le zanamivir administré par gouttes nasales ou spray, 4 heures avant infection expérimentale par la souche A/Texas/36/91(H1N1), a une efficacité protectrice de 96 % sur l'excrétion virale, de 82 % sur la survenue de l'infection et de 95 % sur l'apparition et l'intensité de la fièvre.

Cette molécule a permis de réduire les scores cliniques globaux, l'usage de paracétamol, la toux, les symptômes affectant le tractus respiratoire supérieur et la quantité de mucosités.

➤ Efficacité thérapeutique

Le zanamivir entraîne une réduction de 1 à 2,5 jours de la durée des symptômes grippaux, plus marquée quand les symptômes initiaux sont intenses et chez les patients à risque.

Cette efficacité est d'autant plus importante quand le traitement est débuté précocement (dans les 30 à 48 heures suivant l'apparition de la symptomatologie).

La diminution des complications et de la consommation d'antibiotiques, discrète lors de grippe confirmée, est significative chez les sujets à risque.

Le zanamivir permet une réduction visible de la durée et de l'intensité globale des symptômes de la grippe, et une reprise plus rapide de l'activité. (28, 31, 32, 33)

▪ Oseltamivir

➤ Efficacité prophylactique

En prophylaxie post-exposition, une étude a été menée chez des sujets (dont 12,6 % vaccinés contre la grippe) en contact avec un sujet présentant une grippe symptomatique.

L'oseltamivir, administré à la dose de 75 mg/jour, a été débuté dans les 2 jours suivant le début des symptômes chez les cas infectés et poursuivi pendant 7 jours. La grippe a été confirmée dans 163 des 377 cas infectés. L'oseltamivir a permis de réduire de façon significative l'incidence de la grippe symptomatique chez les sujets en contact avec les cas de grippe confirmée.

En prophylaxie en période épidémique, l'oseltamivir, administré à la dose de 75 mg/jour pendant 6 semaines, a réduit nettement l'incidence de la grippe symptomatique.

L'administration prophylactique d'oseltamivir (100 mg une à deux fois par jour) a entraîné l'absence de virus détectable dans le tractus respiratoire supérieur et de maladie consécutive à l'infection. (29)

➤ Efficacité thérapeutique

Chez l'enfant de plus d'1 an, le traitement, commencé dans les 48 heures suivant le début des symptômes, a significativement raccourci le délai de retour à un état de santé et d'activité normaux et le délai de disparition de la toux, du coryza et de la fièvre ; il est raccourci de 1,5 jour par rapport au placebo.

Par ailleurs, une étude portant sur l'incidence de l'otite moyenne aiguë menée chez des enfants sains, âgés de 1 à 12 ans, ayant une grippe confirmée, a montré une diminution de l'incidence de ce type de complication. Dans cette étude, le taux d'otite a été de 26,5 % pour le groupe placebo et de 16 % pour le groupe recevant l'oseltamivir.

Chez l'adulte, l'oseltamivir permet une reprise rapide de l'activité normale. Une étude a montré une réduction de la durée moyenne de la grippe d'environ 24 heures : 5,2 jours dans le groupe placebo contre 4,2 dans le groupe traité. La proportion de sujets ayant présenté des complications des voies respiratoires basses traitées par antibiotiques a été réduite de 12,7 % dans le groupe placebo à 8,6 % dans le groupe traité par l'oseltamivir.

Une autre étude réalisée chez le sujet âgé n'a pas montré de réduction de la durée moyenne de l'infection grippale. En revanche, il a été observé une diminution significative de l'incidence des complications des voies respiratoires basses traitées par antibiotiques. (19)

5. Pharmacocinétique

▪ Amantadine et rimantadine

Amantadine et rimantadine diffèrent sur le plan pharmacocinétique. Leur biodisponibilité relative est comparable, mais l'amantadine est absorbée plus rapidement que la rimantadine au niveau du tube digestif, le pic plasmatique étant atteint en 2 heures au lieu de 5 heures, mais, à l'équilibre, le volume de distribution apparent de la rimantadine est 2 à 3 fois plus grand que celui de l'amantadine.

Le temps de demi-vie plasmatique de la rimantadine est environ 2 fois plus élevé que celui de l'amantadine. Mais il est presque 2 fois plus élevé pour l'amantadine chez les personnes âgées que chez le jeune adulte, alors qu'il n'y a pas de différence notable en fonction de l'âge pour la rimantadine.

L'amantadine est essentiellement éliminée par excrétion rénale (par sécrétion tubulaire et filtration glomérulaire), alors que la rimantadine est métabolisée au niveau du foie (65 %) et du rein (20 %) et seule une faible proportion (15 %) est excrétée dans l'urine sous forme non métabolisée.

Ceci explique la nécessité d'une adaptation posologique chez les sujets de plus de 65 ans, ainsi que chez les insuffisants rénaux pour l'amantadine et en cas d'insuffisance hépatique sévère pour la rimantadine. (25, 26)

- Ribavirine

La ribavirine est résorbée au niveau de l'intestin grêle. Le pic plasmatique est atteint 1,5 heure après la prise orale.

La biodisponibilité par voie orale est proche de 50 % quand le sujet est à jeun, et elle augmente lorsqu'il y a prise de nourriture.

La ribavirine est transportée activement à l'intérieur des cellules où elle s'accumule. Elle y subit une phosphorylation en ribavirine triphosphate qui ne peut ressortir que très lentement des cellules à la suite d'une déphosphorylation.

La demi-vie de la ribavirine est en moyenne de 300 heures.

La ribavirine est excrétée sous forme intacte ou sous forme déribosylée par voie rénale. C'est la principale voie d'élimination. (25, 27)

- Zanamivir

La biodisponibilité chez l'homme est de l'ordre de 10 à 20 % après administration intranasale. Les pics de concentration plasmatique sont atteints généralement en 1 à 2 heures.

Le zanamivir se répartit principalement au niveau de l'oropharynx (78 %) et dans chacun des deux poumons (8 à 21 %). Le dépôt dans les poumons est homogène.

De fortes concentrations de zanamivir au niveau des voies respiratoires permettent une inhibition plus rapide de la neuraminidase virale.

La demi-vie est de 2,6 à 5 heures.

Le zanamivir est éliminé totalement par voie rénale en 24 heures. (2, 26, 27, 32)

▪ Oseltamivir

Après administration orale de phosphate d'oseltamivir (pro-drogue), l'oseltamivir est rapidement absorbé dans le tractus gastro-intestinal et est largement transformé en métabolite actif. Au moins 75 % de la dose orale atteint la circulation sanguine sous forme de métabolite actif.

Les concentrations plasmatiques de la pro-drogue et du métabolite actif sont proportionnelles à la dose et ne sont pas affectées par la prise concomitante de nourriture.

Le volume moyen de distribution du carboxylate d'oseltamivir est d'environ 23 litres chez l'homme.

Du fait de l'activité extracellulaire de la neuraminidase, le carboxylate d'oseltamivir est distribué dans tous les sites de prolifération du virus. Lors d'études chez le furet, le rat et le lapin, des concentrations antivirales du métabolite actif ont été retrouvées dans les poumons, le liquide de lavage broncho-alvéolaire, la muqueuse nasale, l'oreille moyenne et la trachée.

La liaison du carboxylate d'oseltamivir aux protéines plasmatiques est négligeable (de l'ordre de 3 %).

L'oseltamivir est largement transformé en carboxylate d'oseltamivir par les estérases hépatiques et/ou intestinales. Ni l'oseltamivir, ni son métabolite actif ne sont des substrats ou des inhibiteurs des principales iso-enzymes du cytochrome P450. Il est peu probable qu'interviennent des interactions résultant d'une compétition avec ces enzymes.

L'oseltamivir est principalement éliminé (à plus de 90 %) sous forme de carboxylate d'oseltamivir dans les urines. La demi-vie d'élimination plasmatique du carboxylate d'oseltamivir est de 6 à 10 heures.

Le métabolite actif est entièrement éliminé par excrétion rénale (à plus de 99 %). Moins de 20 % d'une dose radio-marquée sont éliminés dans les fécès. (19, 29)

6. Tolérance

▪ Amantadine et rimantadine

La rimantadine est relativement bien tolérée et l'amantadine est responsable d'effets secondaires plus fréquents.

Les effets indésirables de l'amantadine sont essentiellement de type neurologique (20 %) :

- troubles du sommeil : cauchemars, insomnie (30 %),
- céphalées,
- hypotension orthostatique, vertiges,
- excitation psychomotrice,
- irritabilité, nervosité,
- dépression, confusion mentale, hallucinations,
- difficultés de concentration.

La rimantadine est surtout responsable de troubles gastro-intestinaux :

- nausées,
- vomissements,
- diarrhées,
- douleurs abdominales. (25, 26, 27)

▪ Ribavirine

L'effet indésirable le plus souvent rapporté a été l'exacerbation de bronchospasmes. Les conditions qui favorisent la survenue de ces bronchospasmes sont :

- un asthme préexistant,
- une bronchopathie obstructive préexistante,
- l'utilisation de la ribavirine par aérosol. (27)

▪ Zanamivir

Le zanamivir est dans l'ensemble très bien toléré au plan clinique. La proportion de patients ayant rapporté des effets indésirables probablement liés au traitement lors des études cliniques a été comparable chez les patients recevant le placebo (13 %) et chez ceux sous zanamivir (11 %).

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés sont les signes et symptômes typiques de la grippe :

- signes et symptômes au niveau des voies nasales (irritation nasale),
- céphalées,
- troubles gastro-intestinaux,
- bronchite et toux,
- bronchospasmes survenus parfois quelques minutes après inhalation (chez des patients ayant des antécédents de maladie respiratoire (asthme, BPCO), de très rares cas ont été observés chez des patients n'ayant aucun antécédent de maladie respiratoire). (25, 26, 27, 28, 32, 33)

▪ Oseltamivir

Les effets secondaires observés le plus fréquemment lors d'études sur la grippe contractée naturellement chez l'adolescent, l'adulte et la personne âgée, pour une posologie

de 75 mg d'oseltamivir deux fois par jour pour le traitement et de 75 mg une fois par jour pour la prophylaxie sont : (29)

		TRAITEMENT		PROPHYLAXIE	
		Placebo (n=1050)	Oseltamivir (n=1057)	Placebo (n=1434)	Oseltamivir (n=1480)
TROUBLES GASTRO- INTESTINAUX	Vomissements	3 %	8 %	1 %	2,1%
	Nausées	5,7 %	7,9 %	3,9 %	7 %
	Diarrhées	8 %	5,5 %	2,6 %	3,2 %
	Douleurs abdominales	2 %	2,2 %	1,6 %	2 %
INFECTIONS INFESTATIONS	Bronchite	5 %	3,7 %	1,2 %	0,7 %
	Bronchite aiguë	1 %	1 %	–	–
TROUBLES GENERAUX	Vertiges	3 %	1,9 %	1,5 %	1,6 %
	Fatigue	0,7 %	0,8 %	7,5 %	7,9 %
TROUBLES NEUROLOGIQUES	Céphalées	1,5 %	1,6 %	17,5 %	20,1 %
	Insomnies	1 %	1 %	1 %	1,2 %

Les nausées, les vomissements et les douleurs abdominales ont été les effets indésirables les plus souvent rapportés lors des essais de phase III. Ils ont été observés lors des deux premiers jours de traitement et ils se sont résolus en 1 à 2 jours de façon spontanée.

Il est conseillé de prendre l'oseltamivir avec une prise alimentaire associée.

Au cours de l'utilisation après commercialisation, certains effets ont parfois été décrits : des rashes, de très rares cas d'hépatites et d'élévation des enzymes hépatiques chez des patients souffrant de syndrome grippal.

Effets indésirables survenant chez plus de 1 % des enfants lors d'études de phase III dans le traitement de la grippe contractée naturellement (oseltamivir à 2 mg/kg) (29)

		TRAITEMENT	
		Placebo (n=517)	Oseltamivir (n=515)
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX	Vomissements	9,3 %	15 %
	Diarrhées	10,6 %	9,5 %
	Douleurs abdominales	3,9 %	4,7 %
	Nausées	4,3 %	3,3 %
INFECTIONS ET INFESTATIONS	Otite moyenne	11,2 %	8,7 %
	Pneumonie	3,3 %	1,9 %
	Sinusite	2,5 %	1,7 %
	Bronchite	2,1 %	1,6 %
TROUBLES RESPIRATOIRES	Asthme	3,7 %	3,5 %
	Epistaxis	2,5 %	3,1 %
TROUBLES DE L'OREILLE	Troubles auriculaires	1,2 %	1,7 %
	Troubles tympaniques	1,2 %	1 %
TROUBLES CUTANES	Dermatites	1,9 %	1 %
TROUBLES CIRCULATOIRES	Lympho-adénopathie	1,5 %	1 %
TROUBLES DE LA VISION	Conjonctivites	0,4 %	1 %

Ces événements indésirables ne sont généralement survenus qu'une fois et ont régressé malgré la poursuite du traitement et n'ont pas entraîné d'arrêt du traitement dans la grande majorité des cas. (19, 29)

7. Acquisition de résistances

▪ Amantadine et rimantadine

Les inhibiteurs de la protéine M2 sont caractérisés par une induction rapide et importante de virus résistants. Ce phénomène est observé à la fois *in vitro* et *in vivo* chez l'animal ou chez l'homme.

Il existe une résistance croisée complète vis-à-vis des deux inhibiteurs. Le niveau de résistance se traduit par une diminution d'au moins 100 fois la sensibilité à l'inhibiteur. La résistance est liée à l'apparition de mutations localisées au niveau de certaines positions clés de la séquence protéique du segment transmembranaire de la protéine M2. Cette résistance a été observée *in vitro* et *in vivo* après un à trois passages, selon la dose d'inhibiteur utilisée. Elle peut être transférée par réassortiment d'un virus résistant à un virus sensible.

Chez l'homme, en deux à cinq jours, 30 % des patients sous amantadine ou rimantadine ont des virus résistants (que ce soit en thérapeutique ou en prophylaxie).

Les variants résistants possèdent un pouvoir pathogène comparable à celui des virus sensibles et ils peuvent être transmis à tout l'entourage.

L'isolement de virus résistants dans la population, évaluée à 0,8 %, reste un événement rare. (25, 28)

▪ Ribavirine

A ce jour, aucun virus résistant à la ribavirine n'a été isolé. (25)

▪ Zanamivir

Deux mécanismes de résistance ont été mis en évidence : l'un touchant l'hémagglutinine, et l'autre la neuraminidase.

D'après les premiers résultats obtenus, l'apparition de mutants résistants se produit à une fréquence faible. La culture sur cellules MCDK d'un virus grippal réassortant de sous-type A(H1N9) en présence d'inhibiteurs de la neuraminidase dont le zanamivir a permis l'isolement

de trois mutants. Leur sensibilité à ces inhibiteurs, déterminée par plages de lyse, est diminuée de 100 à 1000 fois par rapport au virus parental.

En revanche, sur le plan biochimique, la neuraminidase de ces mutants résistants est aussi sensible que celle du virus parental. Alors que les neuraminidases de ces virus résistants ne comportent pas de mutation par rapport au virus parental, leurs hémagglutinines sont mutées au niveau de résidus situés dans des zones associées à l'activité d'attachement de la protéine.

Ceci suggère que l'un des mécanismes de résistance réside dans une affinité diminuée de l'hémagglutinine pour son récepteur cellulaire, rendant ainsi le virus moins dépendant de son activité sialidasique.

Ces mutants s'adsorbent moins efficacement sur les cellules MCDK que le virus parental.

Les virus résistants porteurs d'une mutation dans la neuraminidase sont moins infectieux pour la souris que la souche parentale, bien qu'ils soient capables de provoquer une infection fébrile chez le furet. C'est l'indication d'une vitalité virale moins grande que celle du virus parental.

A ce jour, il n'y a qu'une description de l'apparition d'un virus grippal résistant au zanamivir dans le cadre de son utilisation curative chez l'homme.

Les premiers virus résistants au zanamivir ont été isolés chez un enfant immunodéprimé au cours d'un traitement de deux semaines par nébulisation destiné à lutter contre une pneumonie sévère à virus grippal de type B.

Le premier virus a été isolé au 8^{ème} jour : son hémagglutinine portait une mutation, ce qui provoquait une liaison avec beaucoup moins d'affinité aux récepteurs.

Au 12^{ème} jour, un double mutant a été isolé chez ce même enfant. (25)

- Oseltamivir

Il y a beaucoup moins d'études sur les résistances à l'oseltamivir. De manière générale, tous les virus résistants au zanamivir grâce à une ou plusieurs mutations sur l'hémagglutinine présentent une résistance croisée avec l'oseltamivir.

En revanche, les virus résistants au zanamivir et comportant une mutation dans le site catalytique de leur neuraminidase sont toujours sensibles à l'oseltamivir.

La culture de la souche réassortante NWSxG70C en présence d'un autre inhibiteur de la neuraminidase, le 6-carboxamide, provoque l'apparition de virus mutants au niveau de la neuraminidase. Ceux-ci sont résistants au zanamivir, à l'oseltamivir et au 6-carboxamide au niveau de l'activité enzymatique de leur sialidase elle-même tout comme au niveau de leur multiplication en culture cellulaire.

Ces mutants présentent le plus haut degré de résistance avec l'oseltamivir, car la substitution d'une des trois arginines du site enzymatique rend impossible l'apparition de la poche hydrophobe au sein du site actif nécessaire à l'oseltamivir.

Cependant, cette mutation est associée à une très forte baisse d'activité enzymatique (80 %) et à une médiocre réplication en culture cellulaire, signes d'une perte de vitalité virale.
(25)

8. Posologies – modes d'administration

▪ Amantadine

- Chez l'adulte : 200 mg/jour par voie orale en une ou deux prises en prophylaxie de la grippe de type A.
- Chez le sujet de plus de 65 ans : 100 mg/jour.
- Chez l'enfant de plus d'un an : 5 mg/kg/jour en une ou deux prises sans dépasser 150 mg/jour.
- Chez l'insuffisant rénal :

L'insuffisant rénal traité par l'amantadine réclame une surveillance toute particulière et un ajustement des posologies car la demi-vie est prolongée en rapport avec l'altération de la clairance de la créatinine.

Clairance de la créatinine en ml/min/1,73 m²	Estimation de la ½ vie	Posologie
100	11 h	100 mg en 2 fois/jour
80	14 h	100 mg en 2 fois/jour
60	19 h	100 à 200 mg/jour
50	23 h	100 mg/jour
40	29 h	100 mg/jour
30	40 h	200 mg x 2 fois/semaine
20	66 h	100 mg x 2 fois/semaine
10	7,4 jours	200 mg-100 mg en alternance tous les 7 jours
Hémodialysé	8,3 jours	200 mg-100 mg en alternance tous les 7 jours

Il faut débiter le traitement le plus tôt possible et le poursuivre pendant une dizaine de jours. (25, 27)

- Rimantadine

- Chez l'adulte jeune : 200 mg/jour en une à deux prises.
- Chez le sujet de plus de 65 ans : 100 mg/jour en une à deux prises.
- Chez l'enfant :
 - ✓ de 1 à 10 ans : 5 mg/kg/jour sans dépasser 150 mg/jour.
 - ✓ de plus de 10 ans : 200 mg/jour.

Le traitement sera instauré dès le début du risque épidémique et pendant toute sa durée. (25, 27)

- Ribavirine

La ribavirine est administrée en aérosol sous forme d'une solution à 20 mg/ml. Mais la solution n'est plus disponible.(25)

- Zanamivir

La dose usuelle chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans est de deux inhalations de 5 mg de zanamivir deux fois par jour (matin et soir) pendant 5 jours. Ceci correspond à une dose quotidienne inhalée de 20 mg de zanamivir.

Ce traitement doit être débuté le plus rapidement possible, dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes.

RELENZA® est administré uniquement par inhalation à l'aide d'un DISKHALER®.

La poudre pour inhalation est conditionnée sous la forme de cinq disques (ROTADISK®) comprenant chacun quatre récipients unidoses (un disque correspond à un jour de traitement, soit 20 mg).

Il convient d'expliquer le mode d'utilisation du système lors de la délivrance.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal ou hépatique. (26, 27, 32)

- Oseltamivir

Pour les adultes et les adolescents de 13 ans et plus, la posologie recommandée est de 75 mg, 2 fois/jour, pendant 5 jours.

Pour les enfants âgés d'un an et plus :

Poids corporel	Dose recommandée pendant 5 jours
≤ 15 kg	30 mg, 2 fois/jour
> 15 à 23 kg	45 mg, 2 fois/jour
> 23 à 40 kg	60 mg, 2 fois/jour
> 40 kg	75 mg, 2 fois/jour

Pour l'administration de la suspension buvable, une pipette pour administration orale avec les graduations 30, 45 et 60 mg est fournie dans l'emballage.

Pour les enfants dont le poids corporel est supérieur à 40 kg, les gélules peuvent être prescrites au dosage adulte soit 75 mg, 2 fois/jour, pendant 5 jours.

Les adultes, adolescents et enfants de plus de 40 kg qui ne peuvent pas avaler les gélules, ont la possibilité de recevoir la dose correspondante en suspension. Les formulations de la gélule et de la suspension buvable sont bio-équivalentes. Les doses de 75 mg peuvent être administrées soit en prenant une gélule à 75 mg, soit en prenant une dose de 30 mg plus une dose de 45 mg.

Pour la prophylaxie en post exposition de la grippe chez l'adulte et l'adolescent de 13 ans ou plus, la posologie recommandée est de 75 mg/jour pendant au moins 7 jours. Le traitement doit débuter dès que possible dans les deux jours qui suivent le contact avec un sujet infecté.

En prophylaxie de la grippe en période épidémique, la posologie recommandée est de 75 mg d'oseltamivir par jour pendant une durée pouvant aller jusqu'à 6 semaines.

Cas particuliers :

- Insuffisance hépatique : aucune adaptation posologique n'est requise pour le traitement ou la prophylaxie des patients présentant des anomalies fonctionnelles hépatiques.
- Insuffisance rénale :

Clairance de la créatinine	Dose recommandée en prophylaxie	Dose recommandée en traitement
> 30 ml/min.	75 mg, 1 fois/jour	75 mg, 2 fois/jour
> 10 à ≤ 30 ml/min.	75 mg, 1 fois tous les 2 jours, ou 30 mg de suspension, 2 fois/jour	75 mg, 1 fois/jour ou 30 mg de suspension, 2 fois/jour
≤ 10 ml/min.	NON RECOMMANDE	NON RECOMMANDE
Patients dialysés	NON RECOMMANDE	NON RECOMMANDE

- Sujet âgé : aucune adaptation posologique n'est nécessaire sauf en cas d'insuffisance rénale sévère. (19, 29)

9. Contre-indications

▪ Amantadine

L'amantadine ne doit pas être utilisée dans les cas suivants :

- hypersensibilité à l'amantadine,
- grossesse (ce produit est tératogène chez l'animal),
- allaitement,
- enfants de moins d'un an (la tolérance n'a pas été établie). (26, 27)

▪ Rimantadine

Les contre-indications de la rimantadine sont :

- hypersensibilité à cette substance,
- insuffisance hépatocellulaire sévère,
- nouveau-né et enfants de moins de 10 ans,
- grossesse,
- allaitement (la rimantadine est retrouvée dans le lait). (26, 27)

▪ Ribavirine

- grossesse (la ribavirine est tératogène chez l'animal),
- allaitement. (26, 27)

▪ Zanamivir

La seule contre-indication à l'emploi du zanamivir est l'hypersensibilité à cette substance.

Le zanamivir est soumis à des précautions d'emploi dans les cas suivants :

- grossesse

L'innocuité du zanamivir au cours de la grossesse n'a pas été établie. En revanche, chez le rat et le lapin, cette molécule passe la barrière placentaire.

Par conséquent, ce médicament ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, sauf si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur au risque encouru par le fœtus.

- allaitement

Chez le rat, le zanamivir est retrouvé dans le lait.

Aucune information n'est disponible sur le passage du zanamivir dans le lait chez la femme. Il n'est donc pas recommandé de l'employer lors de l'allaitement.

- asthme et broncho-pneumopathie chronique obstructive. (26, 27, 32)

▪ Oseltamivir

La seule contre-indication connue de l'oseltamivir est l'hypersensibilité au phosphate d'oseltamivir ou à l'un des excipients composant la spécialité TAMIFLU®.

La tolérance et l'efficacité de l'oseltamivir n'ont pas été évaluées chez l'enfant de moins d'un an. De même, aucune information n'est disponible chez les patients présentant un état clinique suffisamment sévère nécessitant une hospitalisation, chez les patients immunodéprimés et chez les patients souffrant de pathologies chroniques cardiaques et/ou respiratoires.

Une adaptation de posologie est recommandée chez les adultes souffrant d'atteinte rénale sévère. Aucune donnée n'existe concernant la tolérance et l'efficacité chez les enfants atteints d'une insuffisance rénale sévère.

Il est important de signaler la présence de sorbitol dans la suspension buvable de TAMIFLU® (26 g de sorbitol). Une dose de 45 mg d'oseltamivir administrée deux fois par

jour délivre 2,6 g de sorbitol. Cette dose est supérieure à la dose limite de sorbitol recommandée chez les sujets présentant une intolérance héréditaire.

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation d'oseltamivir chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation et/ou le développement post-natal.

L'oseltamivir ne doit être utilisé chez la femme enceinte que si le bénéfice pour la mère justifie le risque encouru par le fœtus.

L'oseltamivir et le métabolite actif sont excrétés dans le lait chez le rat. On ne sait pas s'ils sont excrétés dans le lait humain. Il convient d'agir comme lors de la grossesse. (29)

10. Spécialités

- Amantadine

MANTADIX® : 100 mg par capsule (boîte de 50 capsules). (26, 27)

- Rimantadine

ROFLUAL® : 100 mg par comprimé.

ROFLUAL® : 50 mg/5 ml dans la solution buvable.

Ces deux produits ne sont plus commercialisés en France. (27)

- Ribavirine

REBETOL® : 200 mg par gélule. (26, 27)

- Zanamivir

RELENZA®, poudre pour inhalation orale à 5 mg par dose, est présentée sous forme de disques contenant quatre récipients unidoses sous plaquettes thermoformées, avec système d'inhalation.

La boîte contient cinq disques.

La quantité de zanamivir délivrée par l'embout buccal est de 3,6 mg.

Ce médicament est soumis à la réglementation des substances de la liste I. Il est disponible sur prescription médicale et il est non remboursé par la sécurité sociale. (26, 32)

- Oseltamivir



TAMIFLU® : gélules à 75 mg (boîte de 10)

TAMIFLU® : poudre pour suspension buvable dosée à 12 mg/ml.

La poudre pour suspension buvable est administrée avec une pipette graduée. Elle est à garder au réfrigérateur après reconstitution. Elle ne doit pas être conservée au-delà de 10 jours après reconstitution.

Ces deux spécialités sont soumises à la réglementation des substances de la liste I. Elles sont donc disponibles sur prescription médicale et sont non remboursées par la sécurité sociale. (19, 29)

En conclusion :

⇒ Actuellement, parmi les inhibiteurs de la protéine M2, seule l'amantadine est toujours disponible mais son utilisation est limitée par sa mauvaise tolérance, son activité sur les virus de type A uniquement et l'apparition rapide de virus mutants résistants.

⇒ Le mode d'administration de la ribavirine n'en fait pas un antiviral de choix dans le traitement de la grippe. De plus, il serait souhaitable d'acquérir de meilleures connaissances des mécanismes de réplication et de transcription du virus grippal, ainsi que de la structure des transcriptase et répliquase impliquées dans le processus. Ceci permettrait la conception de nouvelles molécules antivirales à ce stade de la multiplication virale. Le REBETOL® est plutôt utilisé dans le traitement de l'hépatite C chronique en bithérapie avec un interféron.

⇒ En supposant que les antiviraux soient effectivement largement utilisés, cela ne peut se concevoir que dans le cadre d'une organisation et d'une information large des médecins et de la population. L'accent devra être mis auprès des généralistes pour le traitement des formes symptomatiques en particulier fébriles. Le public devra être averti de la nécessité d'une prise très précoce du traitement, ce qui risque d'augmenter le nombre de consultations urgentes. (28)

⇒ Pour faire face à l'émergence de résistance dans les traitements anti-infectieux, la stratégie de choix est le recours à la poly-chimiothérapie. Mais il est peu probable que le zanamivir et l'oseltamivir puissent être utilisés en association compte tenu des résistances croisées entre ces deux molécules, même si les virus qui sont devenus résistants au zanamivir sont toujours sensibles à l'oseltamivir.

L'administration séquentielle de zanamivir puis d'oseltamivir n'est envisageable que dans des cas particuliers comme chez les patients immunodéprimés qui peuvent excréter le virus grippal pendant plusieurs semaines. (25)

C. CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES ET GRIPPE

La grippe est connue pour être une maladie virale. Cependant, les épidémies de grippe s'accompagnent d'une augmentation de la consommation d'antibiotiques, tant chez l'adulte que chez l'enfant.

L'antibiothérapie ne se discute pas devant les complications bactériennes, mais elle n'a jamais démontré son efficacité pour les prévenir.

A une époque où la résistance aux antibiotiques des bactéries responsables d'infections communautaires pose un problème de santé publique, toute antibiothérapie non justifiée doit être proscrite du fait de son impact écologique.

Une étude réalisée en 1999 montre qu'en France le diagnostic de grippe est responsable de 3 % de l'ensemble des prescriptions d'antibiotiques dans les infections respiratoires : 4,3 % chez l'adulte et 1,4 % chez l'enfant.

Dans l'étude ECRIR, près de 2/3 des patients relevant d'un diagnostic de grippe se voient prescrire un antibiotique, même en l'absence de signes de surinfections. L'incertitude diagnostique et la présence à l'examen d'une complication dont l'origine bactérienne est possible, otite moyenne aiguë et pneumonie notamment, sont les motifs de prescription d'antibiotiques lors de grippe. (20)

Afin de réduire l'utilisation d'antibiotiques, trois axes devraient être développés :

- une meilleure formation des médecins,
- l'utilisation des nouveaux antigrippaux,
- la mise en place de tests de diagnostic rapide.

Les tests de diagnostic rapide représentent une voie insuffisamment étudiée chez l'enfant, chez lequel la grippe est très polymorphe et difficilement distinguable des infections dues aux autres virus respiratoires. Ces tests ont une sensibilité et une spécificité de l'ordre de 80-90 %, mais ils sont un peu compliqués à réaliser et demandent un délai d'environ 15 minutes. (20)

II. LA PREVENTION : LA VACCINATION

A. HISTORIQUE DU VACCIN ANTIGRIPPAL

Le vaccin antigrippal commença à se développer après 1945 et à devenir une mesure courante de protection. Cependant, un événement devait compromettre son utilisation et sa fiabilité.

Au cours de l'année 1968, un vaccin avait été préparé et plusieurs milliers de doses furent administrés en France. Mais, au cours de juillet, une épidémie de grippe éclata à Hong Kong et le virus apparut comme légèrement différent du virus précédent (entrant dans la composition du vaccin).

Le nouveau virus, celui de la grippe de Hong-Kong, c'est-à-dire A(H3N2), était un recombinant entre le virus précédent A(H2N2) et un autre virus qui avait apporté son hémagglutinine H3. L'hémagglutinine jouant un rôle primordial dans les phénomènes immunitaires, la protection apportée par le vaccin anti-H2N2 n'était pas efficace contre le nouveau virus et la vaccination fût un échec.

Cette difficulté a permis d'attirer l'attention sur l'importance des variations antigéniques du virus et sur la nécessité de suivre au jour le jour les changements viraux pour évaluer la conformité du vaccin à la situation actuelle et pour envisager sans délai les mesures à prendre d'urgence.

C'est de cette constatation que découle le renforcement, par l'OMS, des réseaux internationaux de surveillance grâce à la présence de laboratoires nationaux de référence.

Aujourd'hui, la composition du vaccin est décidée une fois par an au cours d'une réunion d'experts des centres de référence en prenant en compte les résultats des isolements les plus récents et de l'identification précise des virus correspondants.

C'est au cours de la troisième semaine de février qu'une réunion tenue au siège de l'OMS à Genève retient les types et les variants qui seront recommandés pour le vaccin du mois d'octobre.

Au cours des dernières années, les souches vaccinales ont pratiquement toujours correspondu de façon satisfaisante au virus épidémique, confirmant ainsi la validité du choix des variants. (3)

B. PRINCIPE DE LA VACCINATION

L'introduction d'un antigène dans l'organisme déclenche une réponse immunitaire humorale et/ou cellulaire. La réponse immunitaire suppose une reconnaissance, par le système immunitaire, de la substance antigénique et la sélection d'un certain nombre de cellules immunologiquement compétentes, aptes à organiser cette réponse.

Deux types de cellules interviennent dans la réponse immunologique : les macrophages et les lymphocytes.

- Les macrophages

Ils jouent un rôle important dans le déclenchement et dans l'expression des réponses immunitaires en dehors de toute spécificité antigénique. Ils peuvent transformer certains antigènes pour les rendre reconnaissables par les lymphocytes B. Ils interviennent comme modérateurs de la coopération entre les lymphocytes T et B.

Ils participent à la réponse immunitaire grâce à des produits de sécrétion actifs sur les lymphocytes T (prostaglandines et interleukine).

Les macrophages reçoivent des informations des lymphocytes T par l'intermédiaire des lymphokines qui leur confèrent une activité cytolytique ou suppressive.

- Les lymphocytes

Ce sont les composants spécifiques cellulaires du système immunitaire. On en distingue deux catégories.

- Lymphocytes T

Ils sont responsables de l'immunité à médiation cellulaire. Ils ont des antigènes de surface caractéristiques. Ils ne portent ni ne sécrètent de grandes quantités d'immunoglobulines et ils agissent par contacts cellulaires directs. Deux types de lymphocytes existent selon leur durée de vie. Les lymphocytes ayant une longue durée de vie jouent un rôle lors des rappels de vaccination.

Les lymphocytes T, stimulés par l'antigène, déclenchent certaines réactions métaboliques et la production de divers médiateurs appelés lymphokines.

- Lymphocytes B

Ils sont d'origine médullaire et ils prolifèrent sous l'influence des stimulations antigéniques qui induisent la formation d'anticorps spécifiques.

Ils se différencient en plasmocytes responsables de la synthèse et de l'excrétion des immunoglobulines ou anticorps (IgM surtout, et aussi : IgG, IgA, IgD et IgE). Les anticorps sériques possèdent des fonctions de protection comme la neutralisation de virus et la lyse de microorganismes, ce qui permet une phagocytose plus efficace.

L'injection d'un vaccin pour la première fois entraîne, après une période de latence plus ou moins longue, la formation d'anticorps à un taux faible.

Lors d'un contact ultérieur avec le même antigène, la réponse est plus rapide et plus intense, et la réaction est due à la présence des cellules sensibilisées ayant gardé la mémoire antigénique.

✓ Réponse primaire

Les réactions primaires sont celles observées après la 1^{ère} injection vaccinale. Trois périodes sont schématiquement représentées.

1) la période de latence

Elle se situe entre l'injection vaccinale et l'apparition des anticorps sériques (entre 24 heures et 2 semaines).

2) la période de croissance

Le taux d'anticorps croît de façon exponentielle : il atteint son maximum en 4 jours à 4 semaines. La production d'anticorps IgM précède celle des IgG. Le taux d'anticorps peut rester élevé en plateau pendant quelques jours puis il décroît rapidement.

3) la période de décroissance

Le taux d'anticorps diminue rapidement puis lentement. La période de décroissance est plus ou moins longue. Les IgA et les IgM ont un taux qui diminue plus vite que les IgG.

✓ Réponse secondaire

La réintroduction de l'antigène après un délai convenable déclenche une réponse de type secondaire, caractérisée à la fois par la rapidité d'apparition des anticorps spécifiques et la quantité importante des anticorps sécrétés qui sont d'emblée de type IgG.

Le taux maximum d'anticorps est atteint en quelques jours. La phase d'augmentation reste exponentielle mais sa croissance est plus rapide, alors que la phase de décroissance est plus prolongée.

Ce qui marque la réponse secondaire, c'est la présence d'une population de lymphocytes à mémoire stimulés par la molécule immunogène et qui se différencient en cellules excrétrices d'anticorps. (8, 34)

C. COMPOSITION DU VACCIN ANTIGRIPPAL

Pour tenir compte de toute situation épidémiologique éventuelle, les trois types ou sous-types de virus grippaux humains sont représentés dans le mélange vaccinal.

Chaque année, le vaccin antigrippal contient donc :

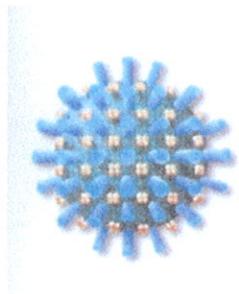
- une souche de virus A(H1N1),
- une souche de virus A(H3N2),
- une souche de virus B.

Le choix des souches vaccinales est fait annuellement et il repose sur l'analyse comparative des souches, réalisée par les centres mondiaux de référence, à partir des éléments et des virus fournis par les 110 centres nationaux de référence répartis dans le monde.

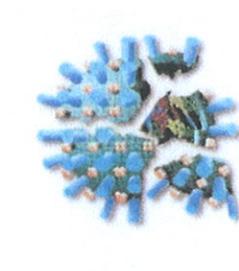
Ainsi, les souches qui présentent le degré d'évolution antigénique le plus grand et qui ont été capables de circuler à un niveau significatif sont les candidats au vaccin.

En France, tous les vaccins sont de type inactivé, ce qui veut dire qu'une injection vaccinale ne peut engendrer une grippe. (2)

D. DIFFERENTES GENERATIONS DE VACCINS ANTIGRIPPAUX



1^{ère} génération (1958) : vaccin à virus entiers inactivés. (40)



2^{ème} génération (1968) : vaccin fragmenté. (40)



2^{ème} génération (1976) : vaccin à sous-unités. (40)

1. Les vaccins de 1^{ère} génération

Ils contenaient le virus entier infectieux, inactivé (tué). Ces vaccins induisaient généralement une bonne réponse immunitaire, mais ils contenaient des éléments capables de déclencher des réactions secondaires indésirables.

2. Les vaccins de 2^{ème} génération

Ils ne contiennent que les fragments antigéniques nécessaires à l'induction de la réponse immunitaire, la majorité des fractions responsables des effets gênants étant éliminées. Il devient alors possible d'inoculer les fractions du virus les plus utiles à des doses plus fortes, sans être limité par le risque d'effets indésirables.

En France, il existe deux types de vaccins grippaux de 2^{ème} génération :

- ✓ les vaccins fragmentés,
- ✓ les vaccins à sous-unités. (1, 5)

3. Les vaccins de 3^{ème} génération

Ce sont les vaccins vivants atténués qui ont plus rarement été utilisés à titre d'essai dans les pays occidentaux, et à plus large échelle dans les pays de l'Est. (8)

E. DIFFERENTS TYPES DE VACCINS INACTIVES

1. Les vaccins à virus entiers inactivés

Ils sont de 1^{ère} génération et ne sont plus utilisés dans notre pays, du fait de leurs effets secondaires importants liés à la présence de la membrane lipidique du virus. Ils contenaient les virions tels qu'ils étaient obtenus après purification.

2. Les vaccins fragmentés ou fractionnés

Ils contiennent le virus purifié et inactivé qui a ensuite été fractionné par un traitement de solubilisation des lipides.

Les virions ont été dispersés par l'action d'un détergent ou d'un solvant qui dissout la membrane lipidique du virus, libérant ses composants internes et externes. Le vaccin contient un mélange de constituants viraux divers, y compris les restes des acides nucléiques et les protéines internes. Ces vaccins sont considérés comme moins réactogènes que les vaccins à virions entiers.

3. Les vaccins à sous-unités

Ils sont composés du virus purifié et inactivé puis une étape de purification plus poussée permet d'obtenir en suspension pure les protéines externes du virus (hémagglutinine et neuraminidase) : éléments antigéniques essentiels du vaccin.

Il n'y a plus d'antigènes internes ni d'enveloppe lipidique réactogène.

On sépare et on purifie ensuite les protéines de surface qui se rassemblent finalement en rosettes en l'absence de détergents. (1, 3, 8)

F. FABRICATION DES VACCINS

Le vaccin antigrippal a été rendu possible en 1940 par la découverte des méthodes d'isolement et de culture en masse du virus sur l'œuf embryonné de poule.



Calendrier de production des vaccins antigrippaux (6)

1. Choix des souches

Mi-février, l'OMS émet une recommandation sur la composition du vaccin destiné à protéger les populations l'hiver suivant.

Mais, si au plan antigénique on connaît les caractéristiques immunogènes, on ignore la capacité de ces souches à se reproduire sur œuf embryonné. Alors, la première opération consiste à transformer les souches naturelles (aussi appelées sauvages) en souches qui possèdent un bon potentiel de multiplication tout en gardant, bien sûr, leur antigénicité spécifique. Cette opération consiste à recombinaison la souche sauvage sur une autre souche bonne reproductrice.

En effet, en toute rigueur, la souche vaccinale est différente de la souche sauvage.

2. Multiplication des souches

Comme pour tous les vaccins viraux inactivés, il faut pouvoir disposer d'une quantité importante de virus pour préparer une dose vaccinnante.

Actuellement, le seul support de multiplication reste l'œuf de poule embryonné. On utilise des œufs embryonnés de 11 jours.

Après mirage de chaque œuf, c'est-à-dire après avoir vérifié que chaque embryon soit vivant, on injecte une suspension de virus recombinants.

Après incubation de 48 à 72 heures à une température de 33 à 38°C, le liquide allantoïque riche en particules virales mais aussi en impuretés est récupéré par aspiration. Ce qui reste de l'œuf est détruit par incinération. (6)

A ce stade, le risque de contamination est très important. L'isolement est donc total, notamment vis-à-vis des personnes qui approchent les chaînes d'incubation.

Les opérations d'inoculation et de prélèvement sont automatisées.

Une campagne de vaccination en France nécessite entre 10 et 30 millions d'œufs. (8)

3. Inactivation et purification des antigènes vaccinaux

Le liquide allantoïque prélevé fait l'objet d'une clarification puis d'une concentration préliminaire : il peut s'agir de filtration, de chromatographie ou de précipitation.

Puis, le virus est inactivé par le formol ou la β -propiolactone par exemple.

Les particules virales sont ensuite purifiées : les antigènes viraux (antigènes de surface et antigènes internes) sont isolés des protéines aviaires (particulièrement de l'ovalbumine qui pourrait être allergisante).

Pour cela, on effectue une ultracentrifugation zonale de densité de saccharose : dans un tube à centrifuger, on prépare un gradient de densité de saccharose à des concentrations décroissantes.

On dépose à la surface le virus qui a déjà été concentré et on fait tourner le tube à grande vitesse, produisant des accélérations importantes (50 000 à 100 000 g).

Le virus descend vers le fond du tube par la force centrifuge en traversant les couches de plus en plus denses et il s'arrête au niveau de la couche correspondant à sa propre densité. On le voit à l'œil nu sous forme d'une bande opaque et il est débarrassé de la grande majorité des impuretés qui provenaient de l'œuf. On peut facilement séparer la couche contenant le virus. On peut aussi fractionner le virus en incorporant un détergent dans la solution de saccharose. On obtient alors, non plus une suspension de virus, mais une préparation ne contenant que des protéines séparées.

La dernière étape de la fabrication comporte une filtration stérilisante. On obtient alors un vac monovalent correspondant à une souche de virus.

Ces opérations sont effectuées sur trois chaînes différentes qui correspondent aux deux types de virus A et au virus B. (3, 7, 8)

4. Mélange des souches

Après titrage par le sérum test préparé par l'OMS afin de calibrer le dosage en hémagglutinine, le mélange des souches est effectué. On ajuste le vaccin en microgrammes d'hémagglutinine, la dose habituelle étant de 15 µg par dose, pour chaque souche entrant dans la composition du vaccin.

On dispose alors du vac trivalent.

Le vaccin est enfin introduit dans les seringues, puis soumis au contrôle qualité.

A tous les stades de la production, on procède à des contrôles de stérilité, les derniers étant effectués sur les seringues après répartition.

Les contrôles sur le produit fini correspondent aux spécifications décrites dans la Pharmacopée européenne.

Comme tout médicament nouveau, le vaccin grippal doit obtenir une AMM et rapidement, ce qui constitue un véritable exploit de la part des fabricants, des équipes médicales et des autorités réglementaires des différents pays.

Une étude clinique et des contrôles d'innocuité sont obligatoirement exécutés. L'étude de tolérance et la vérification du pouvoir immunogène du vaccin sont les deux étapes indispensables pour la délivrance d'une AMM. (7, 8)

G. COMPOSITION DU VACCIN 2003-2004 ET SPECIALITES

Les vaccins antigrippaux commercialisés pour la saison 2003-2004 contiennent les trois souches recommandées par l'OMS et analogues à :

- A / Moscow / 10 / 99 (H3N2),
- A / New Caledonia / 20 / 99 (H1N1),
- B / HongKong / 330 / 2001.

Chaque souche est présente à la concentration de 15 µg d'hémagglutinine pour une dose de vaccin de 0,5 ml.

Les spécialités disponibles sont :

- VAXIGRIP® d'Aventis Pasteur MSD (vaccin fragmenté et inactivé),
- MUTAGRIP® d'Aventis Pasteur MSD (vaccin fragmenté et inactivé),
- TETAGRIP® d'Aventis Pasteur MSD (combinaison d'anatoxine tétanique et de vaccin grippal inactivé à virion fragmenté),
- INFLUVAC® de Solvay Pharma (vaccin inactivé à antigènes de surface),
- FLUVIRINE® de CELL TECH PHARMA SA (vaccin inactivé à antigènes de surface),
- FLUARIX® de GlaxoSmithKline (vaccin inactivé à virion fragmenté),
- PREVIGRIP® et AGRIPPAL® de SOCOPHARM (vaccins inactivés à virion fragmenté),

- IMMUGRIP® de PIERRE FABRE SANTE (vaccin inactivé à virion fragmenté). (6, 7, 26)

H. STRATEGIES VACCINALES

La vaccination antigrippale est fortement recommandée chez les personnes à risque de mortalité ou de complications. Cette stratégie est celle choisie par la France dès 1982 : la vaccination est appliquée et remboursée pour les personnes de plus de 75 ans. Puis, à partir de 1988 pour les personnes de plus de 70 ans. Depuis la saison 2000-2001, l'âge de la vaccination systématique des personnes âgées a été abaissé de 70 à 65 ans.

1. Qui sont les sujets à risque vis-à-vis de la grippe ?

Ce sont les personnes (adultes et enfants) souffrant des pathologies suivantes :

- affections broncho-pulmonaires chroniques, dont l'asthme, la dysplasie broncho-pulmonaire, et la mucoviscidose,
- cardiopathies congénitales mal tolérées, insuffisances cardiaques graves et valvulopathies graves,
- néphropathies chroniques graves et syndromes néphrotiques purs et primitifs,
- drépanocytoses (homozygotes et doubles hétérozygotes S/C),
- thalassodrépanocytose,
- diabète insulino-dépendant et non-insulino-dépendant ne pouvant être équilibrés par le seul régime,
- déficits immunitaires cellulaires.

Les personnes de plus de 65 ans sont également un groupe à risque car elles souffrent souvent de plusieurs pathologies et les études montrent que l'excès de décès et de complications observées lors des épidémies de grippe concernent avant tout les personnes âgées. (4, 8)

2. Recommandations supplémentaires

Sont également considérés comme groupes à risque :

- les personnes séjournant dans un établissement de santé de moyen et long séjour, quel que soit leur âge,

- les enfants et les adolescents (de 6 mois à 18 ans) dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique (essentiellement pour le syndrome de Kawasaki compliqué et pour l'arthrite chronique juvénile), afin de réduire le risque de survenue d'un syndrome de Reye.

La vaccination antigrippale est également recommandée pour les personnes susceptibles de transmettre la grippe à des sujets à risque :

- les professionnels de santé et tout autre professionnel en contact régulier avec des sujets à risque,

- les sujets vivants sous le même toit (y compris les enfants) que les sujets à risque. (4)

3. La vaccination des actifs

Etant donné la morbidité élevée de la grippe et son impact discutable sur l'absentéisme au travail, on s'interroge régulièrement sur l'intérêt de vacciner les personnes jeunes et en bonne santé.

Cas de grippe depuis 1995 et proportion respective des différentes classes d'âge touchées

(source : GEIG)

ANNEES	1995-1996	1996-1997	1997-1998	1998-1999	1999-2000
Cas de grippe x 1000	4683	8115	2783	5501	8794
0 à 4 ans	16 %	16 %	6 %	10 %	15 %
5 à 15 ans	34 %	26 %	26 %	23 %	19 %
16 à 64 ans	44 %	51 %	54 %	53 %	54 %
> 65 ans	6 %	7 %	14 %	14 %	12 %

Sur 810 millions de francs (124 millions d'euros) de dépenses de santé occasionnées par la grippe, un peu plus de la moitié est payée par l'assurance maladie (429 millions de francs ou 65 millions d'euros). Parallèlement, les pertes de production (arrêts de travail) sont estimées entre 3,259 milliards (année grippale moyenne) et 5 milliards de francs (année forte) soit entre 497 millions et 750 millions d'euros. (35)

La vaccination de l'adulte actif relève essentiellement du choix personnel, peu influencé par les recommandations éventuelles de la médecine du travail. (4)

4. La vaccination des enfants sains

Les enfants constituent un réservoir et un facteur important de dissémination du virus grippal.

Les premiers atteints par l'épidémie sont les enfants. Il apparaît donc nécessaire de vacciner les enfants afin d'enrayer les épidémies et de réduire la morbidité et l'hospitalisation des enfants.

Cependant, les vaccins inactivés ont posé des problèmes :

- Il est nécessaire de vacciner en deux injections à un mois d'intervalle car la réponse immune chez l'enfant jeune (< 5-9 ans) est insuffisante.
- La tolérance est maintenant acceptable avec l'utilisation de vaccins à sous unités.
- L'efficacité clinique de la vaccination a été très variable. Elle est réellement observée lorsque l'enfant et sa fratrie sont vaccinés.
- Il n'y a pas d'économie de coût pour la famille.
- L'injection annuelle de vaccin inactivé aux enfants est une contrainte difficilement acceptable.

Les japonais ont développé une politique de vaccination dans les écoles durant plusieurs années à partir de 1958 avec un vaccin adapté : le vaccin était spécialement dosé pour les enfants et il se révéla vite moins efficace. Mais, le taux de vaccination a progressivement diminué, atteignant moins de 10 % dans les écoles maternelles et moins de 30 % dans les écoles primaires.

Or, ces politiques ne peuvent être efficaces que dans la mesure où le taux de vaccination concerne au moins 80 % du groupe. (4, 8, 37)

5. Les modalités de prise en charge

Une prise en charge est adressée par les caisses primaires d'assurance maladie à tous les sujets de 65 ans et plus. Elle prend en charge à 100 % le vaccin et la vaccination.

Pour les affections de longue durée, vaccin et vaccination sont remboursés à 100 %. La liste des affections de longue durée est :

- diabète insulino-dépendant ou non insulino-dépendant,

- accident vasculaire cérébral invalidant,
- néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique pur primitif,
- forme grave d'une affection neuromusculaire dont la myopathie,
- mucoviscidose,
- cardiopathie congénitale mal tolérée, insuffisance cardiaque grave et valvulopathie,
- l'insuffisance respiratoire chronique grave,
- déficit immunitaire grave nécessitant un traitement prolongé et déficit immunitaire acquis grave, SIDA. (4)

I. TOLERANCE DU VACCIN ANTIGRIPPAL

D'une manière générale, les effets secondaires liés à la vaccination antigrippale sont peu graves, même s'ils sont relativement fréquents.

Cependant, ces inconvénients peuvent être un facteur déterminant dans l'attitude négative de la population, et en particulier des personnes âgées vis-à-vis de la vaccination.

1. Contre-indications

Les contre-indications de la vaccination antigrippale se limitent aux allergies aux constituants et aux résidus indésirables éventuels présents dans les vaccins et notamment les protéines de l'œuf (ovalbumine surtout), mais aussi le mercurothiolate par exemple ou d'autres excipients.

Dans certains vaccins, il peut exister des traces indécélables d'antibiotiques : polymyxine B ou néomycine (dans VAXIGRIP®, MUTAGRIP®, FLUVIRINE® et

IMMUGRIP®), ou encore gentamycine (dans FLUARIX®). Il faut donc en tenir compte pour les patients présentant une sensibilité particulière à ces antibiotiques. (2, 6, 7)

2. Effets secondaires et mises en garde

Les effets indésirables des vaccins antigrippaux sont le plus souvent de très faible intensité. Il s'agit surtout de réactions locales au point d'injection (rougeur, induration, douleur, ecchymose), de réactions fébriles et de céphalées précoces (dans les deux jours suivant l'injection). (2)

D'autres événements ont été plus rarement observés : névralgies, paresthésies, convulsions, thrombocytopénie transitoire, réactions allergiques.

Dans des cas exceptionnels, des vascularites ont été rapportées en moyenne dans les neuf jours suivant la vaccination. En général, le vaccin fut le facteur déclenchant de la vascularite. Les mécanismes de la vascularite sont inconnus. Ils pourraient faire intervenir une sensibilisation au mercurothiolate et/ou des dépôts de complexes immuns. (38, 39)

Des méningo-encéphalites après vaccination antigrippale ont été observées de façon rare et ancienne. (8)

Il a été également remarqué que des tests ELISA utilisés pour la détection des anticorps dirigés contre les virus VIH, hépatite C et surtout HTLV1 donnaient de faux résultats positifs après une vaccination antigrippale.

Les faux positifs apparaissent surtout dans les premiers mois suivant la vaccination antigrippale et dans moins de 5 % des cas dans le cadre du dépistage du HTLV1.

Ces réactions croisées seraient dues aux IgM post-vaccinales et disparaîtraient dans les quatre mois suivant l'injection vaccinale. (2)

3. Précautions d'emploi

▪ Chez les patients immunodéprimés

Infectés par le SIDA, il faut évaluer le rapport bénéfices/risques. Bien que le vaccin antigrippal soit inactivé et donc non contre-indiqué, le problème des stimulations antigéniques additionnelles doit être posé dans le cadre de l'interférence avec la latence du VIH. Ceci ne concerne pas seulement la grippe mais également les autres vaccins tués ou chimiques.

Des séroconversions ou des élévations des taux d'anticorps au-delà du seuil protecteur ont été constatées lorsque les individus avaient une concentration de lymphocytes portant le marqueur CD4 supérieure ou égale à 400. Au-dessous d'une concentration de 200, la vaccination semble inutile. (2)

▪ Chez la femme enceinte

D'une manière générale, on ne doit pas administrer une substance quelle qu'elle soit, sauf lorsqu'on a de bonnes raisons pour le faire. Ceci est particulièrement vrai pendant la grossesse et cela concerne également les vaccins.

Théoriquement, les vaccins inactivés ne sont pas dangereux pour le fœtus.

Le vaccin antigrippal ne reste indiqué pendant la grossesse que si la femme est atteinte d'une infection débilitante qui risque de rendre l'infection grippale dangereuse sur ce terrain. L'utilisation d'un vaccin vivant atténué pendant la grossesse peut en théorie entraîner une infection fœtale. (24)

Les vaccins permettent l'élaboration d'anticorps spécifiques des souches utilisées pour leur préparation.

Les résultats montrent une bonne protection. Même si elle n'est pas absolue, elle est particulièrement efficace contre les formes graves, les risques de complications et d'hospitalisation et elle empêche la mortalité. La vaccination doit être répétée chaque année, au début de l'hiver, chez tous les sujets à haut risque.

Il est utile de vacciner la mère en début de grossesse, ce qui aura pour bénéfice supplémentaire de protéger l'enfant dès sa naissance.

L'utilisation systématique de la vaccination antigrippale chez la femme enceinte n'est pas formellement et officiellement recommandée. Mais, les femmes présentant des facteurs de haut risque, tels que les altérations des fonctions cardiaques, pulmonaires ou immunitaires, doivent être vaccinées.

Le vaccin est généralement administré après le premier trimestre mais cela présente l'inconvénient de ne pas assurer la protection de la future mère pendant la phase initiale de la grossesse.

Il faut tenir compte de la «fenêtre» représentée par la période de la grossesse au cours de laquelle on souhaite protéger la mère et de la saison grippale attendue (si l'on compte largement : d'octobre à mai; de façon plus serrée : de décembre à mars). (23)

J. EVALUATION DE L'EFFICACITE VACCINALE

Il existe plusieurs niveaux d'appréciation de l'efficacité vaccinale. On peut mesurer :

- la prévention de l'infection,
- la prévention de la maladie (en confirmant au laboratoire la grippe par rapport au syndrome grippal),
- la prévention des complications graves,
- la prévention des décès par grippe ou par ses complications.

L'immunité post-vaccinale repose presque exclusivement sur les anticorps dirigés contre les antigènes de surface. L'hémagglutinine représente l'antigène immuno-dominant.

Une séroconversion ou une élévation de titre d'anticorps inhibant l'hémagglutination au-delà de 40 sont, de manière générale, bien corrélées à la protection conférée par l'existence de ces anticorps. (2, 8)

L'apparition des anticorps commence vers le 4^{ème} jour, mais la protection devient réellement efficace vers le 10^{ème} ou le 15^{ème} jour. (2)

Des taux d'anticorps suffisants sont atteints en 3 à 4 semaines. Mais, la séroconversion peut être plus rapide et intervenir en 2 ou 3 jours.

Des résultats divers sont donnés pour la persistance des anticorps, pouvant aller de 5-6 mois à 2 ans selon les individus.

Les doses optimales de vaccins administrés sont de l'ordre de 15 µg d'hémagglutinine de chaque souche. Aucune relation effet/dose sur la séroconversion n'a été remarquée selon les différentes études réalisées. (8)

1. Chez l'adulte jeune en bonne santé

Pour PREVIGRIP® et MUTAGRIP®, une étude réalisée en Chine (saison 96-97) sur 1356 sujets âgés de 3 ans à plus de 60 ans a montré une réduction de 71,7 % de l'incidence des syndromes grippaux après administration du vaccin antigrippal.

De plus, quand les vaccins et les souches circulantes sont similaires, les taux de protection conférés par l'immunisation peuvent approcher 90 % chez les jeunes adultes en bonne santé. (6)

Pour le vaccin PREVIGRIP®, des études ont été conduites entre 1943 et la fin des années 60. Elles ont démontré une efficacité vaccinale de 70 à 90 %.

Une efficacité vaccinale similaire a été observée dans des études plus récentes.

Bénéfices de la vaccination chez les actifs (40)

	Vaccinés (n=789)	Non vaccinés (n=931)
Taux de grippe confirmée	59 %	78 %
Complications de la grippe	5 %	8 %
Arrêts de travail	35 %	63 %
Prescription de médicaments	8,7 %	18,6 %

Selon les données de 20 études rassemblées, la vaccination antigrippale est associée à :

- 56 % de réduction des cas de pneumonies,
- 48 % de réduction des hospitalisations,
- 68 % de réduction de la mortalité. (2)

2. Chez les personnes âgées

- Efficacité chez les patients de plus de 65 ans sur la prévention des pneumonies et de l'hospitalisation non institutionnalisés

Une étude réalisée en 1992 a montré que durant les trois mois du pic épidémique, l'efficacité du vaccin a été évaluée à 45 % : c'est-à-dire une diminution de 45 % de l'éventualité d'être hospitalisé pour grippe et/ou pneumonie.

- Efficacité chez les patients très âgés (plus de 85 ans) institutionnalisés

La fréquence et la gravité des infections augmentent avec l'âge. Cette sensibilité aux maladies infectieuses peut en partie s'expliquer par l'altération des systèmes de défense au cours du vieillissement.

En effet, le vieillissement cause la dégradation des barrières mécaniques de l'appareil respiratoire entraînant une diminution de l'efficacité de la filtration des voies aériennes supérieures et la perte de la clairance mucociliaire. On observe également une perte de l'élasticité de la cage thoracique et la colonisation fréquente de l'oropharynx.

Les autres systèmes de défense non spécifiques sont diversement affectés :

- le nombre de granulocytes est peu modifié,
- le système du complément est non altéré,
- le nombre et l'activité des macrophages sont normaux.

L'immunité à médiation cellulaire est sévèrement touchée par le vieillissement :

- les lymphocytes T ont une maturation plus lente, il y a donc plus de lymphocytes immatures,
- les fonctions des lymphocytes sont diminuées.

C'est surtout l'acquisition d'une immunité nouvelle et non la capacité des cellules à mémoire qui est touchée.

L'immunité à médiation humorale est moins atteinte. Le nombre de lymphocytes B reste constant avec l'âge, mais il existe une diminution globale de la réponse des anticorps à un antigène spécifique.

Les facteurs favorisant ces altérations immunitaires sont :

- les maladies sous jacentes : plus de 85 % des personnes âgées ont une ou plusieurs maladies chroniques ou dégénératives,
- la malnutrition : les carences protéino-énergétiques sont fréquentes chez les sujets âgés. La dénutrition va entraîner un déficit immunitaire, proche du déficit lié au vieillissement et se cumuler avec lui pouvant entraîner alors un déficit grave.

Malgré ces observations, l'efficacité clinique de la vaccination antigrippale est supérieure à l'effet attendu.

On observe une «barrière immunologique» lorsque 79 % d'une communauté est vaccinée.

Les manifestations cliniques sont beaucoup plus sévères pour les personnes non vaccinées que pour les vaccinées avec un taux de mortalité de 3,90 % contre 0,19 % pour le groupe des vaccinés.

Une étude (Levine et coll. 1987) a démontré que le taux de séroconversion totale après vaccination est d'environ 79 % en moyenne pour les trois antigènes. La majorité des séroconversions s'effectue aux alentours de la 4^{ème} semaine mais 18 % surviennent plus tard, puis le taux d'anticorps décline vers la 24^{ème} semaine.

31 à 73 % des sujets ont un taux d'anticorps très satisfaisant tout au long de l'étude.

Ceci démontre que globalement, après vaccination, un degré de protection suffisant est maintenu durant toute la saison de la grippe. (2)

3. Chez l'enfant

L'immunogénicité de la vaccination est généralement bonne chez l'enfant : elle est plus faible chez les jeunes enfants, les nourrissons, les anciens prématurés et les enfants avec troubles cardio-pulmonaires.

En effet, une naissance prématurée associée à une dysplasie pulmonaire semble diminuer la réponse au vaccin inactivé alors qu'il s'agit des populations les plus à risque.

Le vaccin antigrippal est proposé dès l'âge de 6 mois mais ses indications sont réservées aux enfants «à risque» :

- insuffisance respiratoire et affections broncho-pulmonaires chroniques :
 - broncho-dysplasies des anciens prématurés,
 - mucoviscidose,
 - asthme grave du nourrisson et de l'enfant,

- cardiopathie congénitale mal tolérée et valvulopathie grave,

- néphropathie chronique grave,

- syndrome néphrotique pur et impur,

- hémoglobinopathie : drépanocytose, thalassémie majeure,

- diabète,

- nécessité de prise prolongée d'aspirine. (11)

Avant l'âge de 6 mois, les anticorps maternels transplacentaires et/ou la vaccination proposée aux femmes enceintes pendant les 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse assurent la protection.

La protection vaccinale est de :

- 0 à 53 % pour les 3-5 ans,
- 32 à 91 % pour les 6-9 ans,
- 80 à 100 % pour les 10-18 ans. (17)

La montée des anticorps est retardée à 4 ou 5 semaines chez l'enfant de moins de 2 ans. La séroconversion atteint 80 % chez les plus de 6 ans et seulement 40 % avant l'âge de 6 ans. (L'efficacité est estimée à 70 % environ sur la morbidité). (11)

La prévention de la maladie grippale varierait de 50 à 80 % chez l'enfant. La prévention de l'otite moyenne aiguë a été évaluée entre 20 et 69 %. Chez l'enfant asthmatique, la vaccination protège contre l'infection dans 56 à 67 % des cas. (4)

On constate une chute des anticorps dès la 20^{ème} semaine. (8)

L'administration d'une seconde dose à un mois d'intervalle est recommandée jusqu'à l'âge de 9 ans.

Vaccination antigrippale chez l'enfant

Age	Produit	Dose	Nombre de doses	Voie
6 à 35 mois	VACCIN INACTIVE	0,25 ml	1 ou 2 *	INTRA MUSCULAIRE
3 à 8 ans		0,5 ml	1 ou 2 *	
> à 9 ans		0,5 ml	1	

*= 2 doses à un mois d'intervalle.

Il est conseillé, comme pour les adultes, de vacciner entre mi-octobre et fin novembre. La seconde dose doit être administrée avant décembre pour qu'un taux d'anticorps efficace soit obtenu à temps.

La tolérance du vaccin est bonne. Les réactions locales (douleurs et/ou inflammation) et les réactions systémiques sont rares et de courte durée. Les effets indésirables liés au vaccin ne diffèrent pas de ceux rencontrés chez l'adulte.

Les contre-indications sont :

- l'allergie vraie à l'œuf ou aux protéines de poulet,
- les antécédents récents de syndrome de Guillain Barré.

Chez les enfants en cours de chimiothérapie, il est raisonnable d'attendre un mois après la fin de celle-ci et un taux de leucocytes supérieur à $1000/\text{mm}^3$ avant de proposer la vaccination en période épidémique.

Chez les enfants séropositifs pour le VIH, le risque est celui de l'inefficacité car il y a peu ou pas de réponse au vaccin lorsque les lymphocytes CD4 sont inférieurs à 300/ml. Toutefois, dans les groupes à risque, le taux de vaccinés dépasse rarement 30 à 50 %. Différentes raisons sont évoquées pour justifier ceci : l'oubli, le nombre d'injections, la méconnaissance de la vaccination. (17)

III. LES VACCINS ANTIGRIPPAUX DU FUTUR

Au fur et à mesure que les vaccinations se sont généralisées, des efforts ont été faits pour en simplifier l'administration.

Même si le vaccin inactivé offre une efficacité globalement satisfaisante, il est nécessaire de mettre au point des vaccins d'une efficacité accrue.

La mise au point de vaccins susceptibles d'induire les trois types de réponse immunitaire (humorale, cellulaire et sécrétoire) constitue un objectif majeur pour les chercheurs. (8)

A. LA VACCINATION PAR VOIE MUQUEUSE

Les progrès de l'immunologie ont montré qu'en fonction du mode d'infection de l'organisme par certains agents pathogènes, les vaccins agiraient beaucoup mieux s'ils étaient administrés par voie muqueuse au niveau des sites d'infection. Ces sites d'infection sont essentiellement le tractus respiratoire, mais aussi le tractus gastro-intestinal et le tractus urogénital.

Les vaccins administrés par voie muqueuse produisent à la fois :

- une réponse locale initiée par les macrophages avec mobilisation des lymphocytes B producteurs d'immunoglobulines IgA,

- une réponse systémique avec mise en jeu des lymphocytes T auxiliaires, des lymphocytes B producteurs d'anticorps IgA et IgG, et des lymphocytes T cytotoxiques.

Les progrès de la galénique et de la vectorisation des antigènes couplés à ceux de l'immunologie ont permis d'explorer cette voie. (41)

Des vaccins sont en cours d'évaluation et des résultats prometteurs ont été obtenus avec des vaccins vivants administrés (seuls ou en combinaison avec des vaccins inactivés) au niveau de la muqueuse nasale sous forme d'aérosols. (8)

Le développement clinique d'un vaccin vivant atténué constitué de souches de *Myxovirus influenzae* adaptées au froid, administrable par voie nasale, est très avancé. Il permettrait, à large échelle, la vaccination des enfants. (11, 17)

Pour les vaccins non vivants, l'administration simultanée d'un adjuvant visant à renforcer et/ou à moduler la réponse immunitaire sera souvent nécessaire. Un vaccin inactivé contre la grippe, adjuvé par de la toxine thermolabile détoxifiée de *E. coli* et administrable par vaporisations intra-narinales a été étudié en Suisse. (41)

B. LES INJECTIONS SOUS PRESSION SANS AIGUILLE

Dans les années 1970, les injecteurs sous pression sans aiguille munis de flacons multidoses ont été largement utilisés pour les vaccinations collectives, surtout dans les pays en voie de développement et les armées.

Ces appareils cessèrent d'être employés à cause des risques théoriques de contamination par les virus de l'hépatite B et C et le VIH.

Actuellement, des injecteurs sous pression sans aiguille à usage unique individuel sont mis au point (injecteur PENJET® par exemple) et sont en développement pour le vaccin grippal. (41)

C. LA VACCINATION TRANSCUTANEE

Elle repose sur la pénétration de l'antigène à travers la peau hydratée, sous un patch à garder au moins 30 minutes, et sur sa captation par les cellules de Langerhans dispersées dans les différentes couches de la peau dès l'épiderme, pour être présenté aux lymphocytes du ganglion le plus proche.

Des essais préliminaires ont été effectués chez la souris, puis des études ont démontré que la vaccination transcutanée pouvait induire des réponses immunitaires satisfaisantes, tant avec les vaccins bactériens ou viraux inactivés, les vaccins sous forme de sous-unités protéiques et polysidiques qu'avec les vivants atténués. (41)

D. AUTRES PERSPECTIVES

Les vaccins actuels peuvent être améliorés dans divers domaines.

- La purification

Des améliorations ont été apportées à la purification des vaccins. En effet, les préparations utilisées aujourd'hui ne contiennent pratiquement plus de composants cellulaires et elles sont donc mieux tolérées.

- Les méthodes de production

L'œuf embryonné est maintenant un support de multiplication désuet et l'objectif dans un avenir proche est la production de grandes quantités de virus en cultures cellulaires. Des essais ont été faits et les vaccins obtenus ont démontré une efficacité équivalente à celle des vaccins actuels.

- L'association du vaccin grippal à d'autres agents vaccinaux

La plupart des combinaisons étudiées entre le vaccin grippal et le VRS, le para-influenza et le pneumocoque ne sont pas encore au point.

Le seul à être utilisé est le vaccin regroupant la grippe et le tétanos.

- L'utilisation d'adjuvants

Le renforcement ou la modulation des phénomènes immunologiques suite à une vaccination devraient permettre d'augmenter les taux d'efficacité vaccinale. (8)

CONCLUSION

La grippe constitue toujours une menace du fait de l'instabilité permanente de ses virus, de sa diffusion rapide et de son potentiel à provoquer des pandémies meurtrières.

A l'heure actuelle, l'existence de médicaments antiviraux constitue un réel progrès, mais ils sont encore peu prescrits par les médecins et leur utilisation doit être cohérente et très ciblée. Ceci car leur efficacité dépend de leur prescription précoce après l'apparition des premiers symptômes et de la menace d'émergence de virus mutants résistants.

Ces médicaments sont d'autant plus efficaces lorsqu'ils sont associés au vaccin.

En effet, la seule arme essentielle contre la grippe reste la vaccination, et c'est la raison pour laquelle, chaque année, des campagnes sont largement diffusées pour promouvoir la vaccination auprès des sujets à risque (âgés et souffrant d'une affection longue durée) mais aussi des actifs (personnes au contact des sujets à risque), et éventuellement des enfants qui sont les disséminateurs de la grippe.

Les recherches actuelles tentent de développer de nouveaux types de vaccins antigrippaux afin de faire face le plus rapidement possible à une pandémie mondiale potentielle.

BIBLIOGRAPHIE

1. REYNAUD D.

La grippe : épidémiologie, traitement et prophylaxie. Thèse de doctorat en pharmacie.
Université d'Aix-Marseille II, 2002, 112 p.

2. MANUGUERRA J.C.

Grippe.

Encycl. Méd. Chir., Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris.
Maladies infectieuses, 8-069-A-10, 2002, 22 p.

3. HANNOUN C.

La grippe et ses virus.

Editions que sais je ? 1995, 126 p.

4. AYMARD M.

La vaccination antigrippale.

Revue Française des Laboratoires, Oct. 2000, 326, 33-40.

5. LESTRADE S.

Les vaccins vivants atténués dans la grippe. Thèse de doctorat en pharmacie.
Université de Limoges, 1995, 74-79 p.

6. Dossier d'information GRIPPE. AVENTIS PASTEUR MSD.

7. Dossier technique INFLUVAC®. SOLVAY PHARMA.

8. Expertise Collective INSERM.

La grippe – Stratégies de vaccination, 1994, 162 p.

9. MANUGUERRA J.C.

Les nouveaux virus de grippe.

Bull. Acad. Natle Méd., 1999, 183,7, 1377-1390, séance du 26 Octobre 1999.

10. MANUGUERRA J.C.

Place des oiseaux dans l'écologie grippale.

Méd. Mal. Infect., 2001, 31 Suppl 2, 175-177.

11. QUINET B.

Les épidémies hivernales.

Réalités pédiatriques, Nov. 2001, 65.

12. THOUVENOT D., BOUCHER A.

Diagnostic virologique de la grippe.

Arch. Pédiatr., 2000, 7 Suppl 3, 495-8.

13. Grippe 1999-2000 : l'ère de la microbiologie prédictive.

Revue Française des Laboratoires, avril 1999, 312, 21.

14. MOSNIER A.

La surveillance nationale de la grippe en France : les groupes régionaux d'observation de la grippe (GROG).

Arch. Pédiatr., 2000, 7 Suppl 3, 472-4.

15. MANUGUERRA J.C, CARRAT F.

Epidémiologie de la grippe et réseaux de surveillance.

La grippe aspects actuels. Groupe ECRIR. Médecine Science FLAMMARION.

16. Coordination des Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe.

Site Internet : www.grog.org.com consulté le 28/04/2003.

17. OLIVIER C.

Grippe : l'enfant est un grand disséminateur.

La revue du praticien. Médecine générale, déc. 2001, 558, 2195-2199.

18. BEGUE P.

Particularités cliniques de la grippe de l'enfant.

Arch. Pédiatr., 2000, 7 Suppl 3, 475-8.

19. BUXERAUD J.

TAMIFLU®: traitement et prophylaxie de la grippe.
Actualités Pharmaceutiques, déc. 2002, 414, 6-10.

20. COHEN R.

Grippe : antibiotiques et autres traitements.
Arch. Pediatr., 2000, 7 Suppl 3, 499-500.

21. MOULIN F., MIMIEUX C., MARC E., GENDREL D.

Myosites aiguës post-grippales.
Arch. Pediatr., 2000, 7 Suppl 3, 483-5.

22. GARNIER J.M, GIRE C., NICAISE C., PALIX C., RETORNAZ K.

Grippe et femme enceinte.
Arch. Pediatr., 2000, 7 Suppl 3, 489-91.

23. BAUDET J., BONNAUD F., PICHEREAU D., ZAGO J.

Les virus transmissibles de la mère à l'enfant.
Médecine interne et grossesse, 1999, p 41, 318-336.

24. BARROW W.M, LINDHEIMER M.D, DAVISON J.M.

Médecine de la femme enceinte, 1990, 652 p.

25. MANUGUERRA J.C, VAN DER WERF S.

Les antiviraux contre la grippe.
Virologie, 1999, 3, 439-52.

26. VIDAL 2003. Editions VIDAL, 2175 p.

27. Amantadine, rimantadine, ribavirine, zanamivir, oseltamivir.

Site Internet : www.biam.com, consulté le 24/09/2002.

28. GAILLAT J.

Que penser du traitement antiviral de la grippe en l'an 2001.

Rev. Méd. Interne, 2001, 22, 53-61.

29. Documentation ROCHE PHARMA.

Quand la grippe est là... TAMIFLU®.

30. OLIVIER C., FOUCARD M.N, GARNIER J.M., SCHLEMMER B.

Recommandations pour l'enfant en cas de pandémie grippale.

Arch. Pédiatr., 2000, 7 Suppl 3, 512-6.

31. LINA B.

Les antiviraux de la grippe : mécanismes d'action et phénomènes de résistance.

Arch. Pédiatr., 2000, 7 Suppl 3, 505-7.

32. BUXERAUD J.

RELENZA® : une innovation thérapeutique pour traiter la grippe.

Actualités Pharmaceutiques, nov. 1999, 380, 6-8.

33. OLIVIER C.

Les antiviraux dans le traitement de la grippe.

Arch. Pédiatr., 2001, 8 Suppl 2, 247-9.

34. AJJAN N.

La vaccination, institut MERIEUX, 1989, p. 11-16, 126-128, 138-139.

35. Economie de santé : la vaccination grippale pour tous serait rentable !

Revue Française de Laboratoires, mai 2001, 333, p 11.

36. GLEZEN W.P.

Prévention de la grippe chez les enfants.

Arch. Pédiatr., 2000, 7 Suppl 3, 512-6.

37. HANNOUN C.

La vaccination antigrippale chez l'enfant.

Journal de pédiatrie et de puériculture, 1998, 11, 67-71.

**38. DOS SANTOS A., QUEMENEUR T., KYNDT X., GAXATTE C., QUEYREL V.,
GOBERT P., VANHILLE P.**

Vaccination antigrippale, cryoglobulinémie et vascularite (deux observations).

Rev. Méd. Interne, 2001, 22 Suppl 1, p 171s

39. LAURAT E., CADOR B., CAZALET C., JEGO P., GROSBOIS B.

Une complication rarissime de la vaccination antigrippale.

Rev. Méd. Interne, 2001, 22 Suppl 1, p 171s

40. Documentation laboratoire SOCOPHARM : PREVIGRIP®.

41. SALIOU P., FLETCHER M.A.

Nouveaux modes d'administration des vaccins.

Revue Française des Laboratoires, oct. 2000, 326, 61-63.

TABLE DES MATIERES

PLAN	8
INTRODUCTION	15
PREMIERE PARTIE : LA GRIPPE	16
I. HISTORIQUE	17
II. LES VIRUS DE LA GRIPPE	19
A. CLASSIFICATION	19
B. NOMENCLATURE	19
C. MORPHOLOGIE	20
1. L'enveloppe.....	21
2. Le génome.....	22
D. LA MULTIPLICATION VIRALE	24
1. Attachement du virus.....	24
2. Endocytose, fusion, décapsidation.....	24
3. Transcription et réplication.....	25
4. Traduction, transport et assemblage.....	25
E. LES VARIATIONS VIRALES	26
1. Glissement antigénique.....	26
2. Cassure antigénique.....	27
III. EPIDEMIOLOGIE	28
A. RESERVOIRS DE VIRUS	28
B. MODES DE TRANSMISSION	29
C. FORMES EPIDEMIQUES	29

D. TAUX D'ATTAQUE ET DE MORTALITE.....	30
IV. DIAGNOSTIC DE LA GRIPPE.....	30
A. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	30
B. DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE.....	31
1. Prélèvements.....	31
2. Détection directe des antigènes grippaux.....	32
3. Détection directe du génome viral.....	33
4. Isolement et identification des virus.....	33
C. DIAGNOSTIC SEROLOGIQUE.....	34
V. SURVEILLANCE DE LA GRIPPE.....	36
A. POURQUOI SURVEILLER LA GRIPPE ?.....	36
B. SURVEILLANCE AU NIVEAU MONDIAL.....	36
C. SURVEILLANCE AU NIVEAU EUROPEEN.....	37
D. SURVEILLANCE EN FRANCE.....	38
1. Les GROG.....	38
2. Le réseau «SENTINELLES».....	39
VI. LA MALADIE GRIPPALE.....	40
A. LES DIFFERENTES FORMES DE GRIPPE.....	40
1. La grippe simple.....	40
2. La grippe maligne.....	41
3. La grippe compliquée.....	42
a) complications respiratoires.....	42
b) complications cardiovasculaires.....	43

c) complications ORL.....	43
d) complications neurologiques.....	43
e) syndrome de REYE.....	43
f) autres complications.....	44
g) mécanismes des complications.....	44
B. MECANISMES DE L'INFECTION.....	45
C. LA GRIPPE CHEZ L'ENFANT.....	46
1. Epidémiologie.....	46
2. Particularités cliniques.....	47
a) chez le grand enfant (4 à 14 ans).....	47
b) chez le jeune enfant (1 à 4 ans).....	48
c) chez le nourrisson (0 à 1 an).....	48
3. Complications.....	48
a) complications neurologiques.....	48
b) complications respiratoires.....	49
c) autres complications.....	50
d) facteurs de risque.....	51
D. LA GRIPPE CHEZ LA FEMME ENCEINTE.....	51
1. Introduction.....	51
2. Pneumonie de la femme enceinte.....	52
3. Complications obstétricales.....	52
4. Transmission <i>in utero</i>	53
5. Malformations congénitales.....	54
DEUXIEME PARTIE : LES TRAITEMENTS ET LA PREVENTION.....	55
I. TRAITEMENTS.....	56

A. TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE.....	56
B. LES ANTIVIRAUX CONTRE LA GRIPPE.....	57
1. Introduction.....	57
2. Structures.....	59
3. Mécanismes d'action.....	60
4. Efficacité.....	62
5. Pharmacocinétique.....	67
6. Tolérance.....	70
7. Acquisition de résistances.....	74
8. Posologies – modes d'administration.....	76
9. Contre-indications.....	80
10. Spécialités.....	82
C. CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES ET GRIPPE.....	85
II. LA PREVENTION : LA VACCINATION.....	86
A. HISTORIQUE DU VACCIN ANTIGRIPPAL.....	86
B. PRINCIPE DE LA VACCINATION.....	87
C. COMPOSITION DU VACCIN ANTIGRIPPAL.....	89
D. DIFFERENTES GENERATIONS DE VACCINS ANTIGRIPPaux.....	90
1. Les vaccins de 1 ^{ère} génération.....	91
2. Les vaccins de 2 ^{ème} génération.....	91
3. Les vaccins de 3 ^{ème} génération.....	91
E. DIFFERENTS TYPES DE VACCINS INACTIVES.....	92
1. Les vaccins à virus entiers inactivés.....	92
2. Les vaccins fragmentés ou fractionnés.....	92
3. Les vaccins à sous-unités.....	92
F. FABRICATION DES VACCINS.....	93

1. Choix des souches.....	93
2. Multiplication des souches.....	93
3. Inactivation et purification des antigènes vaccinaux.....	94
4. Mélange des souches.....	95
G. COMPOSITION DU VACCIN 2003-2004 ET SPECIALITES.....	96
H. STRATEGIES VACCINALES.....	97
1. Qui sont les sujets à risque vis-à-vis de la grippe ?.....	97
2. Recommandations supplémentaires.....	98
3. La vaccination des actifs.....	98
4. La vaccination des enfants sains.....	99
5. Les modalités de prise en charge.....	100
I. TOLERANCE DU VACCIN ANTIGRIPPAL.....	101
1. Contre-indications.....	101
2. Effets secondaires et mises en garde.....	102
3. Précautions d'emploi.....	103
J. EVALUATION DE L'EFFICACITE VACCINALE.....	104
1. Chez l'adulte jeune en bonne santé.....	105
2. Chez les personnes âgées.....	106
3. Chez l'enfant.....	108
III. LES VACCINS ANTIGRIPPAUX DU FUTUR.....	111
A. LA VACCINATION PAR VOIE MUQUEUSE.....	111
B. LES INJECTIONS SOUS PRESSION SANS AIGUILLE.....	112
C. LA VACCINATION TRANSCUTANEE.....	113
D. AUTRES PERSPECTIVES.....	113
CONCLUSION.....	115

BIBLIOGRAPHIE.....	116
TABLE DES MATIERES.....	122

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 302

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

CHASSAING Véronique. – La grippe et ses traitements et la vaccination. 129 p. ; 30 cm
(Thèse D : Pharm. ; Limoges ; 2004).

RESUME

La grippe est une maladie infectieuse caractérisée par une forte contagiosité, des taux de morbidité et de mortalité élevés chez certains sujets à risque, de lourdes conséquences économiques et un virus qui possède un fort pouvoir de mutations lui permettant d'échapper aux systèmes de défense immunitaire. Elle se manifeste chaque année et se présente en général sous des formes bénignes pour la majorité des malades.

Le traitement est avant tout symptomatique. Mais depuis quelques années, des médicaments antiviraux ont été développés et ont prouvé leur efficacité lors de leur prescription dès l'apparition des premiers symptômes. Ils restent néanmoins peu prescrits et l'apparition de virus résistants reste une menace.

Cependant, la seule arme efficace contre la grippe reste la vaccination. Celle-ci doit être effectuée chaque année à cause des variations antigéniques. C'est la raison pour laquelle des réseaux de surveillance des virus grippaux sont mis en place dans le monde. La composition du vaccin antigrippal est déterminée selon les recommandations de l'OMS en adéquation avec les souches grippales en circulation. Le vaccin est conseillé aux sujets à risque, mais aussi aux personnes vivant à leur contact et même aux enfants, principaux disséminateurs. A l'heure actuelle, les recherches tentent de développer de nouveaux types de vaccins.

MOTS-CLES :

- grippe	- antiviraux
- variations antigéniques	- vaccins fragmentés
- surveillance épidémiologique	

JURY :

Président :	Mme BOSGIRAUD C., Professeur.
Juges :	Mr COMBY F., Maître de conférences. Mme NORELLE C., Docteur en Pharmacie. Mme TIXIER A.M., Pharmacien.