

La grippe

Malgré toutes les connaissances acquises sur le virus de la grippe, cette maladie peut resurgir à tout moment. Saurait-on la juguler ?

Robert Webster • Elizabeth Walker

Le monde est aujourd'hui confronté à une épidémie mondiale de pneumopathie atypique (ou SRAS), et nous ignorons encore l'identité de l'agent infectieux. Nous ne savons pas s'il existe des êtres humains qui pourraient être vecteurs de la maladie sans en avoir les signes cliniques ou, du moins, ne présenter que des signes cliniques atténués empêchant de porter un diagnostic précis. Nous nous interrogeons sur l'existence de réservoirs animaux. Nous nous posons la question : l'agent pathogène a-t-il brusquement acquis sa virulence par une mutation ? L'épidémie fait de nouvelles victimes. Bref, nous ignorons encore quelle sera l'évolution de cette épidémie.

Or le souvenir de l'épidémie de grippe, dite espagnole, est encore dans les mémoires. En 1918, le virus de la grippe infecta environ 500 millions de personnes à travers le monde et en tua entre 20 à 40 millions ; en dix mois, le virus fit deux fois plus de victimes que la Première Guerre mondiale. Les résultats se sont accumulés sur l'agent pathogène de la grippe, sur ses réservoirs, sur ses mutations, sur son mode de propagation. Pourtant en 1997, une nouvelle épidémie de grippe a menacé la planète. Quels enseignements peut-on tirer des résultats obtenus sur l'étude de la grippe, et notamment de la grippe dite de Hong Kong, quant à l'épidémie de SARS, le syndrome respiratoire aigu et sévère ?

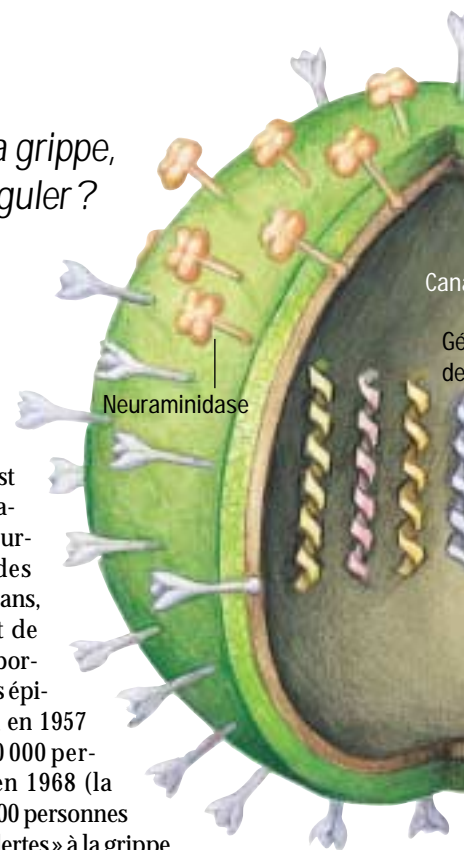
En 1997, à Hong Kong, après le début d'une épidémie de grippe, les virologues ont convaincu les autorités sanitaires de détruire plus d'un million de volailles domestiques, les porteurs du virus. Ces mesures sanitaires rapides ont limité le nombre de victimes à six. Le virus identifié appartenait à une nouvelle souche, inconnue jusqu'alors, et de telles souches inédites apparaissent plusieurs fois par siècle. La grippe, décrite pour la première fois par Hippocrate en - 412, n'est le plus souvent qu'une maladie hivernale bénigne qui se traduit par fièvre, maux de gorge, fatigue, douleurs musculaires, maux de tête, congestion nasale et perte de l'appétit.

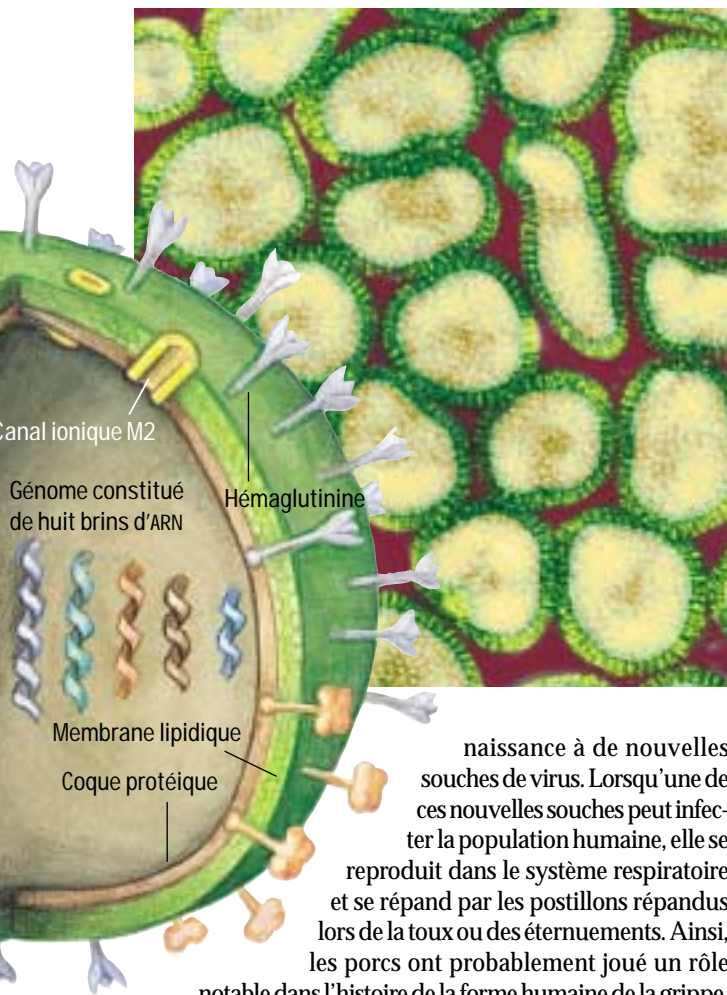
Parfois, la grippe est plus grave et entraîne une bronchite, une pneumonie et une insuffisance cardiaque qui peuvent être fatales. Les enfants, les personnes âgées, celles

dont le système immunitaire est déficient ou l'état de santé fragile sont les plus exposés. Pourtant, en 1918, la moitié des victimes avait entre 20 et 40 ans, et l'on ignore pourquoi tant de personnes, auparavant bien portantes, ont succombé. D'autres épidémies de grippe ont eu lieu en 1957 (la grippe asiatique tua 100 000 personnes aux États-Unis) et en 1968 (la grippe de Hong Kong tua 18 000 personnes en France). Par ailleurs, des « alertes » à la grippe ont été lancées en 1976 (la grippe porcine) et en 1977 (la grippe russe).

Les biologistes connaissent bien le virus de la grippe, comment il infecte l'organisme et comment il trompe la vigilance du système immunitaire des personnes qu'il infecte. Les médecins disposent d'un arsenal thérapeutique (des vaccins et des antiviraux) qui ne cesse de s'enrichir. Malgré tous ces atouts, chaque épidémie est un nouveau défi. Comme on ignore tout de l'agent infectieux du SARS, on comprend que toutes les autorités sanitaires se mobilisent pour endiguer l'épidémie.

Le virus de la grippe se propage d'un individu à un autre par les postillons. On sait depuis 1972 que son périple commence chez les oiseaux aquatiques sauvages, notamment des canards et des échassiers, qui constituent des réservoirs pour ces virus. Ces oiseaux, parfois migrateurs, les propagent sur toute la planète. Les virus présents chez les oiseaux sauvages se reproduisent peu chez l'homme. Il leur faut un hôte intermédiaire, le plus souvent un volatile ou un porc domestique, qui boit l'eau contaminée par les excréments des oiseaux sauvages aquatiques. Les chevaux, les baleines, les phoques et les visons sont périodiquement infectés par le virus de la grippe. Chez ces hôtes intermédiaires, le virus est parfois fatal. Cependant, les porcs survivent suffisamment longtemps pour devenir un creuset où les gènes de plusieurs types de virus (aviaires, porcins et humains) se mélangent – nous reviendrons sur ce point – et donnent





1. Les marchés aux volailles de Hong Kong ont vu apparaître en 1997 ce qui aurait pu devenir une pandémie mondiale de grippe. Afin de tuer dans l'œuf cette épidémie, les autorités décidèrent d'abattre plus d'un million de volatiles. Les virus grippaux de type A sont des particules quasi sphériques (*ci-contre*) d'environ 0,1 micromètre de diamètre. Schématiquement (*à gauche*), une particule est entourée d'une capsidre protéique enveloppée dans une membrane lipidique où sont insérées des protéines de surface : l'hémagglutinine, la neuraminidase et le canal ionique M2. Le génome viral est composé de huit brins d'ARN. L'hémagglutinine est indispensable à la pénétration du virus dans les cellules humaines et la neuraminidase garantit la diffusion des particules virales, c'est-à-dire la propagation de l'infection dans l'organisme.

R. Webster et E. Walker
Copal Murti, St Jude Children's Research Hospital

naissance à de nouvelles souches de virus. Lorsqu'une de ces nouvelles souches peut infecter la population humaine, elle se reproduit dans le système respiratoire et se répand par les postillons répandus lors de la toux ou des éternuements. Ainsi, les porcs ont probablement joué un rôle notable dans l'histoire de la forme humaine de la grippe.

En 1997, la grippe de Hong Kong avait pour origine un virus aviaire qui a probablement acquis sa virulence lors d'une recombinaison de gènes de virus ayant été hébergés par des oies, des cailles et des sarcelles (une espèce de canard). Les marchés aux volailles de Hong Kong, où cohabitent de nombreuses espèces d'oiseaux, représentent un environnement favorable à ces réarrangements génétiques. Cette souche virale tua des milliers de poulets avant de contaminer 18 personnes. Le virus a été éradiqué avant qu'il n'acquière la capacité de se propager d'un individu à un autre. Cette épidémie avortée était le premier cas avéré d'un transfert direct de la grippe de la volaille à l'être humain.

Les virus de la grippe appartiennent à la famille des Orthomyxoviridae et se répartissent en quatre types : A, B, C et Thogoto, ce dernier type étant transmis par les tiques. Les virus de type C sont peu pathogènes. Ceux du type B, récemment isolés sur des phoques aux Pays-Bas, restent souvent localisés. À l'inverse, les virus de type A issus de lignées aviaires sont responsables des pandémies. Le génome de ces virus est constitué d'ARN. Les virus de type A se distinguent par la nature de deux de leurs protéines, l'hémagglutinine et la neuraminidase, présentes à la surface du virus. Ce sont des glycoprotéines composées en partie d'une protéine et en partie d'un sucre. L'hémagglutinine s'associe à l'acide sialique présent à la surface des cellules humaines, notamment des cellules épithéliales des voies respiratoires, ce qui autorise la fixation du virus. Le virus pénètre ensuite

dans les cellules où l'ARN viral gagne le noyau. Le génome viral détourne à son profit la machinerie cellulaire, qui se met à fabriquer les protéines virales nécessaires à la construction de nouveaux virus. Une fois assemblés, ces virus quittent la cellule infectée. Toutefois, comme ils portent de l'hémagglutinine, ils risquent d'être happés par l'acide sialique de la cellule qui les a produits. C'est là qu'intervient la neuraminidase : elle dégrade localement l'acide sialique, ce qui empêche les nouveaux virus de rester agglutinés, et leur permet de migrer pour aller infecter d'autres cellules.

Anatomie d'un tueur

Les virologues ont identifié chez des virus aviaires 15 types d'hémagglutinine et 9 types de neuraminidase sur lesquels est fondée la nomenclature des virus de type A : par exemple, le virus H1N1, coupable de l'épidémie de 1918, est doté de l'hémagglutinine 1 et de la neuraminidase 1 ; le responsable de la grippe aviaire de 1997 était le virus H5N1. Pourquoi ne peut-on pas prévoir la survenue d'un épisode de grippe ? Parce que les gènes codant les neuraminidases et les hémagglutinines des virus mutent régulièrement, de sorte que les protéines qu'ils produisent changent et échappent ainsi au système immunitaire des personnes infectées, qui ne les « reconnaissent » pas. Ces mutations fréquentes résultent d'un mécanisme nommé glissement antigénique. Normalement, quand on est grippé, le système immunitaire produit des anticorps qui activeront immédiatement le système immunitaire, en cas de nouvelle rencontre avec l'agent pathogène. Une riposte immédiate et ciblée évite que la maladie ne se déclenche à nouveau. Toutefois, le système immunitaire n'est activé que s'il est confronté strictement aux antigènes qui ont servi à la fabrication des anticorps. La spécificité est telle que si les antigènes sont un peu différents, les anticorps fabriqués lors de la première infection n'activent pas le système immunitaire. Chez les virus dont le génome est

constitué d'ADN, une enzyme corrige systématiquement les erreurs faites lorsque le brin d'ADN est recopié, ce qui assure une fiabilité remarquable des mécanismes de copie. Au contraire, les virus à ARN, tel celui de la grippe, sont dépourvus d'enzyme correctrice, de sorte que les erreurs de réplication subsistent. Ces mutations modifient parfois les sites antigéniques au point que les anticorps que le système immunitaire de l'hôte a conservés en mémoire ne neutralisent plus les antigènes des virus mutés.

Outre le glissement antigénique, tous les 20 ou 30 ans environ, le virus grippal de type A subit une cassure antigénique, qui est au glissement antigénique ce qu'un tremblement de terre est au frisson. Quand deux virus différents infectent une même cellule, ils peuvent s'échanger du matériel génétique. Ces échanges sont fréquents, car le génome des virus grippaux est constitué de huit segments d'ARN distincts qui codent au total dix protéines : huit codent des protéines de structure, dont l'héماغlutinine et la neuraminidase, et deux sont dits non structuraux. Cette structure génétique inhabituelle explique la fréquence élevée des réassortiments génétiques, par exemple, chez les porcs, où cohabitent plusieurs souches virales. Au moment de la fabrication des nouvelles particules virales, certains brins d'ARN d'un type de virus se substituent à ceux d'un autre type au sein du génome viral, créant de nouveaux virus avec lesquels aucun être humain n'a jamais été en contact, ce qui est une condition des grandes épidémies.

Sur les traces de la virulence

Bien que la grippe espagnole soit survenue il y a presque un siècle, on ignore encore les raisons de la pathogénéicité du virus H1N1. Des virologues ont parcouru la planète à la recherche d'échantillons de ce virus afin de percer le mystère de sa virulence. L'analyse d'échantillons de tissus conservés dans des blocs de paraffine depuis 1918 a montré que le virus était d'origine aviaire, mais aussi apparenté à une souche porcine. Les études en cours sur la séquence du génome révéleront peut-être les raisons de sa virulence.

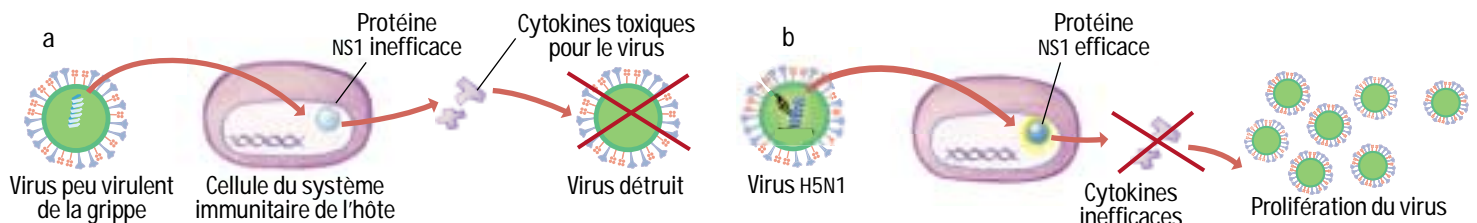
En 1997, lorsque le virus H5N1 est passé du poulet à l'homme, l'Organisation mondiale de la santé a fait de nombreuses analyses. Deux des six victimes avaient des quantités très élevées de cytokines, des molécules qui, tels l'interféron et le TNF-alpha, coordonnent les réactions immunitaires. Première ligne de défense contre les virus, ces cytokines ne sont pas spécifiques (contrairement aux anticorps) et agissent sans aucune exposition préalable. Des études *in vitro* ont montré que le virus H5N1 déclenche une production excessive de

cytokines, vraisemblablement à l'origine d'un syndrome de choc toxique (fièvre, frissons, vomissements et maux de tête), parfois fatal. Le virus H5N1 échappe au système immunitaire, parce qu'il inactive les cytokines censées le détruire.

Avec ses collègues, l'un d'entre nous (R. Webster) a identifié un gène qui expliquerait la virulence du virus H5N1 : il s'agit du gène NS. La protéine NS1 qu'il code jouerait un rôle dans l'inhibition des cytokines : ces dernières sont produites (en abondance), mais la protéine NS1 diminuerait l'expression des gènes qui interviennent dans la cascade moléculaire avertissant le système immunitaire de la libération de cytokines (c'est-à-dire de l'arrivée d'un intrus). Le séquençage du gène NS du virus H5N1 de Hong Kong a révélé que le gène porte une mutation modifiant le 92^e acide aminé de la protéine NS1. Cette protéine inédite est particulièrement efficace pour museler les cytokines et aurait fait du virus de Hong Kong un agent bien plus virulent que les autres virus grippaux. En 2001, les volailles de Hong Kong étaient atteintes par une nouvelle variété du virus H5N1, mais elles ont été abattues avant que le virus n'infecte l'homme. En 2002, un nouveau virus H5N1 a été découvert ; il prouve que des virus semblables à ceux de la souche de 1997 circulent encore dans la population aviaire du Sud-Est de la Chine, où ils subissent des réarrangements donnant de nouvelles versions de H5N1.

La nature changeante du virus de la grippe a une conséquence grave quant à la prévention : un vaccin fondé sur la souche active une année est inefficace pour lutter contre la souche qui apparaît l'année suivante. Les biologistes de l'Organisation mondiale de la santé collectent et analysent constamment les virus grippaux qui circulent dans la population humaine. Chaque année, ils identifient deux souches de type A et une souche de type B, dont ils pensent qu'elles seront responsables des épidémies de la saison à venir. Les industries pharmaceutiques produisent les vaccins à partir de ces trois souches. Ces préparations protègent uniquement contre les souches ciblées (en déclenchant la production d'anticorps spécifiques), et non contre d'éventuels virus apparaissant plus tard (dont les antigènes seraient différents).

Aujourd'hui, les vaccins antigrippaux sont dénués d'effets secondaires. Comme ils ne contiennent que des protéines virales spécifiques, ils immunisent sans entraîner d'infection : le système immunitaire de la personne vaccinée fabrique des anticorps contre les antigènes viraux, qui attaquent tout virus portant ces antigènes. Plusieurs autres types de vaccins sont à l'étude. Les vaccins contenant des virus vivants atténués entraîneraient une réaction immunitaire de plus longue durée que les vaccins à sous-unités protéiques. Un spray nasal contenant un tel vaccin à virus



2. Des variantes de la protéine NS1 aident parfois le virus de la grippe à échapper au système immunitaire hôte. Des formes non virulentes (a) du virus de la grippe produisent des protéines NS1 dites faibles, qui ne protègent pas le virus contre les molécules du système immuni-

taire, telles les cytokines. Toutefois, la virulence du virus H5N1 (b) serait due à une mutation ponctuelle du gène NS : les protéines codées, dites fortes, aident le virus à résister aux cytokines et à échapper aux défenses immunitaires. Le virus se multiplie et déclenche une infection.



3. La propagation du virus de la grippe, en France, est suivie par le réseau *Sentinelles*. Des médecins déclarent régulièrement, semaine par semaine, au GROG (Groupes régionaux d'observation de la grippe), le nombre de cas traités. On a présenté l'évolution de l'épidémie, en

France, du 27 janvier 2003 au 23 février. Le foyer à proximité d'Annecy a été le premier suivi d'un second vers Poitiers. Le rouge correspond à 2 000 nouveaux cas pour 100 000 habitants. En 2003, l'épidémie a été de petite importance avec environ 1,4 million de personnes touchées.

vivant est à l'étude ; il serait efficace tant chez l'enfant que chez l'adulte. La rapidité est un facteur clef dans la lutte contre la grippe. Pourtant, aujourd'hui, produire, tester et distribuer un nouveau vaccin antigrippe nécessitent entre sept et huit mois, une durée qui augmente avec l'accroissement de la population et le renforcement des procédures de contrôle. Il est impératif de raccourcir ces délais.

Lutte et prévention

Durant des années, les médicaments antiviraux, telles l'aman-tadine et la rimantadine, ont été utilisés pour traiter la grippe. Ces médicaments bloquent le fonctionnement d'une protéine, un canal ionique nommé M2. Ces inhibiteurs de la protéine M2 empêchent l'infection, ou, quand elle est déclarée, réduisent la gravité et la durée des symptômes. Toutefois, ces médicaments ne sont efficaces que contre les gripes de type A, car les virus de type B sont dépourvus de protéines M2. Par ailleurs, les virus grippaux deviennent rapidement résistants à ces substances.

Récemment, deux familles d'antiviraux ont été mises au point. Ces médicaments entravent le fonctionnement de la glycoprotéine neuraminidase à la surface du virus : le virus reste alors « collé » à la surface de la cellule qu'il infecte, de sorte que l'infection ne peut se propager. Administrés suffisamment tôt après le début de l'infection, ces inhibiteurs de la neuraminidase, tels le zanamivir et l'oseltamivir, empêchent la réplication virale. De plus, ils sont moins enclins à faire naître une résistance, ont moins d'effets secondaires que les médicaments contre la protéine M2 et, enfin, sont efficaces contre les gripes de type A et B.

En 1918, on ne disposait ni d'antibiotiques, ni de vaccins, ni d'antiviraux. Aussi, lorsque le virus H1N1 se répandit, les médecins ne purent qu'observer, impuissants, leurs patients succomber. Aujourd'hui, en quelques heures, un touriste ayant séjourné à Hong Kong peut véhiculer un virus et l'introduire dans son pays d'origine. Malgré l'arsenal thérapeutique disponible, le monde n'est pas prêt à réagir à une nouvelle épidémie. La vigilance est le seul recours. À cet effet, des virologues surveillent le virus grippal à l'interface de l'être humain et de l'animal. Cette surveillance a probablement empêché une catastrophe mondiale en 1997. Dans leurs laboratoires, d'autres virologues tentent de prédire l'évolution du virus. Chaque nouvelle connaissance est un pas de plus vers la compréhension des processus évolutifs de la grippe et vers la mise au point de médicaments s'y opposant.

L'Asie – en particulier, Hong Kong – serait l'épicentre des pandémies de grippe. À Hong Kong, après l'épidémie

due au virus H5N1, une nouvelle réglementation est entrée en vigueur : toutes les volailles sont retirées des marchés une fois par mois afin de réduire les risques de réplication virale. Une meilleure solution consisterait à remplacer les volailles vivantes par de la viande congelée ou réfrigérée, mais les marchés aux volailles vivantes sont trop ancrés dans la culture locale pour imaginer les éliminer dans un avenir proche.

Dans le monde, moins d'une dizaine d'entreprises fabriquent des vaccins antigrippaux. Lors des deux dernières épidémies de grippe, pourtant bénignes, ces entreprises ont eu des difficultés à satisfaire la demande en vaccins. Quant aux antiviraux, il faudrait une année et demie pour en produire des quantités suffisantes. L'Organisation mondiale de la santé et les pays industrialisés élaborent des plans antipandémie qui définissent les mesures à prendre en cas de crise mondiale. Ces mesures préconisent une amélioration des systèmes de surveillance et une intensification des campagnes de vaccination. Ainsi, l'Europe a mis en place un réseau de surveillance qui vise à favoriser la collecte et les échanges d'informations sur le virus. Des médecins « sentinelles » et des laboratoires de virologie fournissent aux autorités une description régulière de la situation. En France, un réseau de ce type, nommé GROG (Groupes régionaux d'observation de la grippe) est en place depuis 1984. Il est composé d'environ 1 600 médecins.

Aujourd'hui, face à une pandémie, les hôpitaux seraient débordés, les stocks de vaccins rapidement épuisés, la production de nouveaux vaccins serait trop lente, et la plupart des personnes resteraient vulnérables. De par le monde, les pays consacrent une part infime de leur budget pour stocker des médicaments contre la grippe. Il est de la responsabilité des biologistes de convaincre les gouvernements de promouvoir la production de vaccins et le stockage d'antiviraux. Pour les pays développés, le coût de tels programmes serait infime, comparé au désastre social et économique qui surviendrait lors d'une pandémie à l'échelle mondiale.

Cet article a été publié dans la revue *American Scientist* (numéro de mars-avril 2003), qui a aimablement autorisé *Pour la Science* à l'adapter en français.

Robert WEBSTER est professeur de virologie au Centre de recherches de l'Hôpital Saint Jude, à Memphis, aux États-Unis. **Elizabeth WALKER** est éditeur de livres et de revues scientifiques et médicales à l'Hôpital Saint Jude.

E. HOFFMANN et al., *Eight-plasmid system for rapid generation of influenza virus vaccine*, in *Vaccine*, vol. 20, pp. 3165-3170, 2002.

G. LAVER et al., *La lutte contre la grippe*, in *Pour la Science*, n° 257, mars 1999.

www.americanscientist.org/articles/03articles/webster.html
<http://rhone.b3e.jussieu.fr/senti/php/navigation/accueil/>