

Les impossibles de la lutte antivirale

BERNARD LE GUENNO

Les virus ont évolué parallèlement aux organismes qu'ils parasitent. En dépit de la malignité de certains, il est impossible de les étudier tous.

Les virus, organismes frustes, sont souvent des hôtes indésirables. Ils pénètrent dans les cellules vivantes, lors d'un *Anschluss* biologique, et commandent la production des éléments indispensables à leur survie. Pour se multiplier dans les cellules, les virus détournent à leur profit les mécanismes de synthèse des protéines indispensables à la vie de ces cellules, aussi est-il difficile de lutter contre eux sans porter atteinte à leur hôte. Lorsque la cellule a fabriqué des constituants viraux en quantité suffisante, ceux-ci s'assemblent pour former de nouvelles particules virales qui quittent la cellule et propagent l'infection vers d'autres cellules.

Certains virus peuvent rester silencieux, sous forme de message intégré dans le patrimoine génétique de la cellule, et ne se «réveiller» que lors de stimulations spécifiques. Pour nombre de virus, on connaît un hôte naturel, animal ou plante, qui ne se ressent pas de cette intrusion : cette coexistence pacifique est le fruit d'une longue coévolution. La découverte des ribozymes, molécules d'ARN à propriétés enzymatiques, permet d'imaginer que les virus soient apparus avant les cellules, qu'ils continueront à évoluer parallèlement à celles-ci, et qu'on en découvrira toujours de nouveaux à mesure que l'on élimine certains par les vaccinations ou par la destruction des animaux porteurs. Hélas, les virus sont généralement maléfiques... pour l'homme, puisque nous raisonnons toujours de façon anthropocentrique. Hélas encore, il semble impossible qu'on puisse éliminer de l'organisme tous ces virus protéiformes, même avec toute l'armada des moyens de la biologie moléculaire.

La virologie est née il y a 100 ans, quand les biologistes ont observé que certains organismes, «les virus filtrants», traversaient des filtres que les bactéries ne pouvaient franchir. Au début, il a fallu utiliser des êtres vivants (souris, œufs) pour les étudier ; dès que l'on a pu

faire pousser des cellules dans des boîtes, cellules de mammifères, de plantes ou d'insectes, la virologie a fait un bond. Aujourd'hui les virus les plus pathogènes sont connus, ceux qui le sont moins sont plus énigmatiques, et il est certain que nombre de virus non pathogènes sont inconnus.

Quand une maladie humaine apparaît, on cherche son responsable : c'est parfois un virus. Toutefois on sait qu'il y a, par exemple chez la souris, animal de laboratoire extrêmement étudié, beaucoup de virus non pathogènes. Si l'on étudiait *Homo sapiens* avec autant de soins, ce qui est presque impossible, on trouverait l'équivalent dans cette espèce.

Les virus ne sont pas une totale malédiction ; ils sont aussi utiles en tant qu'outils. Ainsi les phages, qui sont des virus de bactéries, ont été les premiers outils de la biologie moléculaire ; aujourd'hui les virus servent de vecteurs pour introduire, dans les cellules, des gènes dont l'expression supplée à certains déficits génétiques. Comme le virus n'infecte spécifiquement que certaines cellules, on peut cibler son action de vecteur thérapeutique.

LES MUTATIONS IMPOSSIBLES

Il est très difficile, sinon impossible, d'imaginer que certains virus se transmettent de façon très différente de leur transmission actuelle.

Le film *Alerte* repose sur l'apparition d'un mutant d'*Ebola*, virus responsable d'une fièvre hémorragique transmis par le sang, devenu transmissible d'homme à homme, par voie aérienne, comme la grippe ou la rougeole. Il faudrait, d'une part, que les cellules du tractus respiratoire, de la gorge et du pharynx, répliquent le virus pour que le malade l'excrète et, d'autre part, que les personnes saines aient des récepteurs appropriés dans le

nez ou la gorge. Ces mutations ne sont pas dans la logique de l'évolution des virus ni dans celle de l'homme. Les virus mutent, mais pas de façon telle qu'ils puissent brusquement changer de récepteur. Si les mutations des virus apparaissent très vite, c'est que leur génération est courte, de quelques minutes à un jour (environ 20 ans chez l'homme).

LES IMPOSSIBLES DE LA PRÉVENTION

On sait que des flambées de maladies virales ont résulté d'une modification de l'environnement favorable à la multiplication du réservoir. Ainsi, dans la Vallée du Rift, ce sont des moustiques. Si vous créez des zones où les gîtes larvaires peuvent être abondants, les moustiques vont se multiplier ; de plus, dans les pays secs, l'eau attire hommes et animaux. Si, par malheur, vous introduisez le virus dans ce système, toutes les conditions sont remplies pour une épidémie. En Amérique du Sud, une épidémie due à un virus nouveau, *Guanarito*, résultait de la déforestation. Là c'est l'homme qui est allé au contact du réservoir, des rongeurs qui étaient sans doute infectés par le virus depuis des millénaires. L'homme, en perturbant l'écologie, soit favorise la transmission du réservoir naturel à l'homme, soit favorise la multiplication de ce réservoir.

Il est difficile de lutter contre le virus *Ebola*, car c'est l'un des rares dont on ne connaît pas le réservoir. L'OMS vient de monter un programme sur la Côte-d'Ivoire pour essayer de répondre à cette question. Toujours est-il qu'à partir d'un cas unique, une épidémie de fièvres hémorragiques due à *Ebola* s'est déclenchée à l'Hôpital de Kikwit, en 1995, après celles de Maridi et Yambuku, en 1976. L'hôpital est une zone artificielle à risques où l'on injecte et où l'on soutire du sang. La transfusion sanguine et les injections ont propagé des maladies à transmission sanguine : hépatite B, SIDA, hépatite C. La connaissance du cycle naturel du virus permet de lutter contre lui avec des moyens extrêmement simples quand l'hôte naturel n'est pas l'homme. Hélas l'homme semble le seul réservoir du virus du SIDA, des herpès virus, des virus des hépatites B et C, de la poliomyélite.

LA VACCINATION ET LES MÉDICAMENTS

La grande question reste évidemment la thérapeutique. Il est difficile d'attaquer le virus sans détruire la cellule, et la plupart des médicaments antiviraux utilisés il y a encore dix ans étaient extrê-

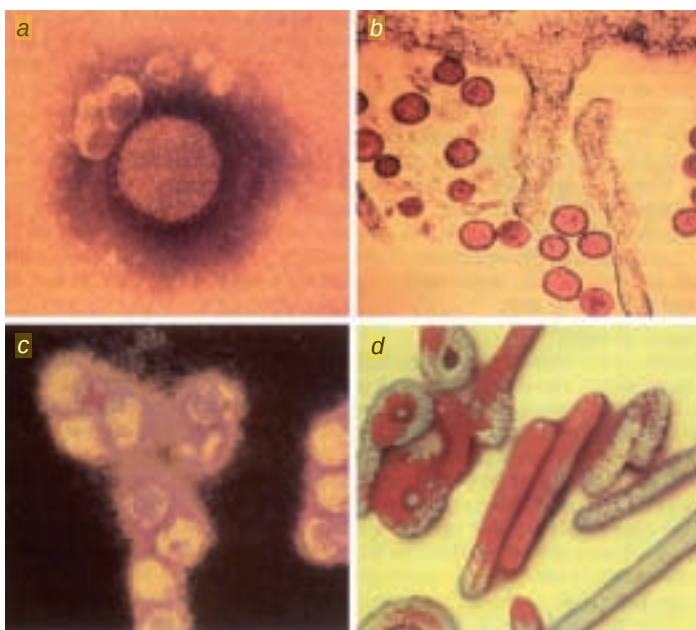
mement toxiques. Le premier antiviral efficace a été un médicament dirigé contre l'herpès, qui utilisait une enzyme spécifique du virus pour bloquer sa réplication. Très récemment, la thérapie contre le SIDA a fait un bond quand on a mis au point des molécules dirigées contre les protéases nécessaires à sa maturation.

Lors de la vaccination, on immunise l'individu comme il s'immunise naturellement : quelqu'un qui a été atteint de la poliomyélite ou d'une des maladies virales de l'enfance ne rechutera pas. La meilleure vaccination se fait avec un virus vivant, qui se réplique dans la cellule, qui mime une infection naturelle, mais qui n'est pas pathogène.

Les vaccins les plus faciles ont été faits. Le plus vieux et le meilleur de tous est celui contre la fièvre jaune. Une injection de virus vaccinal de la fièvre jaune nous immunise au moins pour 30 ans, parce qu'il mime parfaitement une infection naturelle sans les effets néfastes du virus pathogène. Tous ces vaccins vivants ont été trouvés de façon empirique. Quand on ne peut trouver un virus vivant, on inactive le virus et on utilise certaines de ses protéines comme agents immunogènes. Pour la poliomyélite, les deux types de vaccins sont aussi efficaces l'un que l'autre.

En revanche, une maladie comme le SIDA ou l'herpès n'immunise pas. Le sujet infecté possède des anticorps et pourtant héberge le virus toute sa vie. Vous avez un bouton de fièvre, c'est que le virus herpès se réplique puis, qu'ensuite, il reste quiescent au niveau du ganglion pour réapparaître plus tard. Là il est très difficile d'imaginer un vaccin qui fasse mieux que la nature, et les essais de vaccin de ce type contre le SIDA le prouvent. Les protéines recombinantes constituent un espoir : au lieu d'utiliser une protéine du virus lui-même, on pense la fabriquer en laboratoire pour examiner ses effets.

Quand les anticorps ne sont pas protecteurs, il faut stimuler l'immunité cellulaire portée par les lymphocytes et les macrophages. Un tel virus est généralement plus difficile à maîtriser par le vaccin qu'un virus neutralisé par les anticorps. Outre leur rapidité de réplication, les virus à ARN évoluent beaucoup plus vite que les autres, parce que la



Les virus des fièvres hémorragiques ont des formes spécifiques. Le virus africain de Lassa (a) est un arénavirus, de forme sphérique. Les hantavirus (b) ont été responsables d'épidémies en Corée, en Finlande et en France. Les flavivirus (c) forment un groupe de virus incluant les virus de la fièvre jaune et de la dengue. Le virus Ebola est un filovirus, ainsi dénommé pour son apparence filamenteuse(d).

machinerie cellulaire ne corrige pas les erreurs.

L'ÉVOLUTION DU VIRUS

Dans l'ADN il existe des enzymes cellulaires pour éviter les erreurs, parce que l'ADN étant le support de l'information des cellules eucaryotes et procaryotes, il est absolument indispensable que les erreurs de transcription soient corrigées. Les virus à ARN ne bénéficient pas de ce mécanisme ; le VIH responsable du SIDA est un virus à ARN. S'il s'intègre sous forme d'ADN dans le noyau, c'est au départ un virus à ARN. Les polymérases du virus à ARN font des erreurs non corrigées et, à chaque cycle, des mutations apparaissent.

Le virus de la grippe, lui, mute, parce que deux virus différents peuvent échanger des fragments de leur ARN pour constituer un virus nouveau. Pourquoi ne peut-on provoquer les mutations du virus en laboratoire pour avoir toute une gamme de vaccins appropriés ? Le problème c'est que les possibilités sont immenses, et il n'est pas envisageable de préparer à l'avance des milliers de souches vaccinales. Par chance pour les Européens, l'épidémie de grippe démarre généralement en Chine, où les canards et d'autres oiseaux aquatiques sont les réservoirs naturels des virus grippaux ; le temps que le virus arrive en Europe, on peut le caractériser et mettre au point le vaccin.

Il est évidemment impossible d'étudier tous les virus de façon systématique : il faudrait multiplier par plusieurs milliers le nombre actuel de chercheurs travaillant sur le seul virus du SIDA. Aussi travaille-t-on au coup par coup ; à chaque fois qu'une pathologie prend de l'importance, on réagit.

Il y a toutefois des gens qui travaillent sur des virus non pathogènes, parce que ce sont d'excellents modèles pour comprendre comment fonctionnent les virus en général ou pour explorer la cellule. Il y a deux aspects. On peut faire de la virologie pour le virus et on peut faire de la virologie pour étudier autre chose que le virus.

Pour étudier le SIDA, il fallait travailler sur les lymphocytes. C'est ainsi que l'équipe de R. Gallo a découvert un nouvel herpès virus, l'herpès virus n° 6, par hasard, parce que c'était un

virus qui était hébergé par les lymphocytes. Ce virus est absolument bénin, il donne une petite éruption dans l'enfance. La cause de cette maladie n'aurait pas été étudiée pour elle-même puisqu'elle n'a aucune importance en santé publique. De même, si nous connaissons quelques-uns des virus responsables de rhumes ou de diarrhées, des dizaines d'autres restent à découvrir.

La recherche sur des virus non pathogènes peut avoir des conséquences en santé humaine : on peut estimer que tous les membres d'une famille de virus répondent aux mêmes antiviraux, aux mêmes types de vaccins. Le jour où l'on trouvera un vaccin contre le SIDA, on saura fabriquer des vaccins contre les nouveaux rétrovirus susceptibles d'être découverts.

Paradoxalement notre méconnaissance des virus peut être un bien. On maîtrise tellement mal les causes de la pathogénicité d'un virus qu'on ne sait pas (encore) le manipuler pour le rendre maléfique. C'est vouloir flatter les virologistes que penser que VIH ou Ebola se sont échappés de laboratoires de guerre biologique.

Bernard LE GUENNO est directeur du Centre de Référence des fièvres hémorragiques virales à l'Institut Pasteur.

Une retranscription de ce débat, enregistré avec Émile Noël au Palais de la Découverte, sera diffusée sur France Culture le 6 mars 1996, à 9 heures.