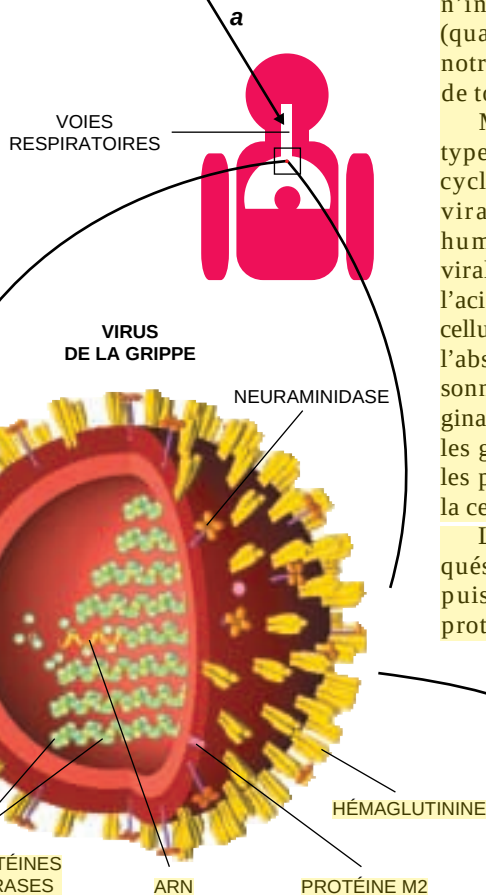




Thomas Brock, avec l'autorisation de Michael Madigan



souches de type B. De même, les souches de chaque sous-type de grippe A présentent une légère variabilité.

Les virus de type A et de type B se distinguent aussi par leurs modes d'action. Les virus de type B n'infectent que l'espèce humaine, et ils déclenchent des épidémies locales plutôt que des pandémies. Au contraire, les virus de type A touchent également les porcs, les chevaux, les phoques, les baleines et les oiseaux, bien que toutes les souches n'infectent pas toutes ces espèces (quatre sous-types seulement infectent notre espèce) : ils ont été responsables de toutes les pandémies du XX^e siècle.

Malgré leurs différences, les deux types de virus de la grippe ont le même cycle de vie. Pour qu'une particule virale pénètre dans une cellule humaine, il faut que l'hémagglutinine virale se lie à une molécule d'un sucre, l'acide sialique, située à la surface de la cellule à infecter. Cette liaison déclenche l'absorption du virus, d'abord emprisonné dans une sorte de bulle, une invagination de la membrane cellulaire. Puis les gènes viraux (des brins d'ARN) et les protéines viraux sont libérés dans la cellule et gagnent le noyau.

Les brins d'ARN viral sont répliqués et de l'ARN messager est produit ; puis cette molécule est transcrite en protéines par la machinerie cellulaire.

Finalement, les protéines et les gènes viraux produits par la cellule s'assemblent en nouvelles particules virales qui s'échappent de la cellule, en bourgeonnant à sa surface.

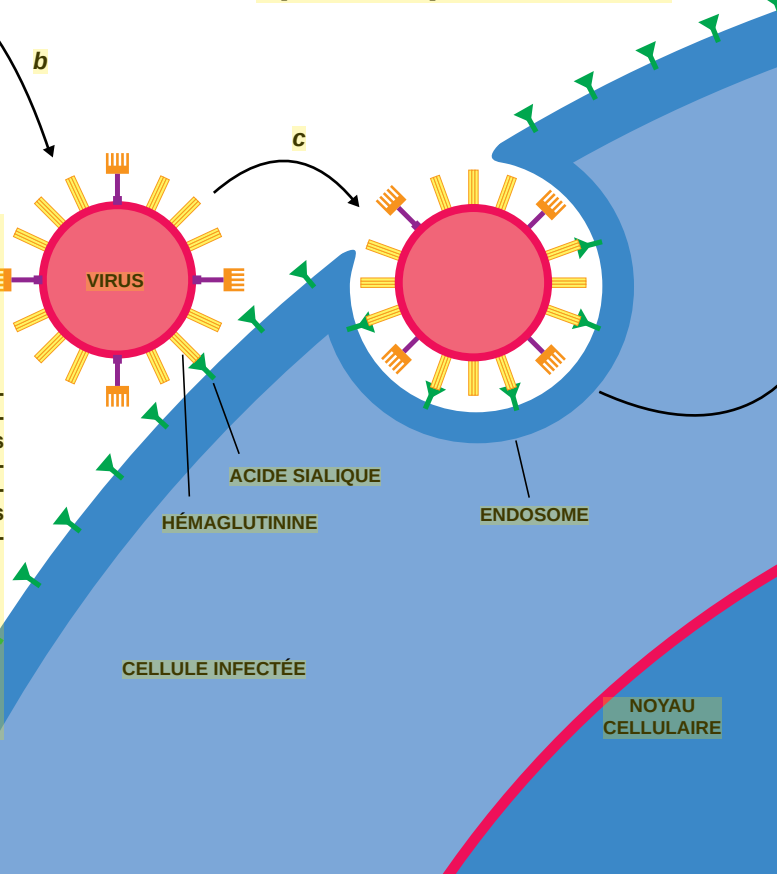
Comme ces particules émergentes sont recouvertes de morceaux de la membrane cellulaire, elles portent des molécules d'acide sialique, ce même composé auquel s'accrochent les virus de la grippe quand ils infectent les cellules. Si l'acide sialique restait sur le virus et à la surface des cellules qui libèrent les nouveaux virus, l'hémagglutinine des particules nouvellement formées s'y fixerait, collant les particules virales sur la cellule, comme des insectes sur un papier tue-mouches : les nouvelles particules virales ne pourraient se disperser pour contaminer d'autres cellules.

Toutefois le virus a une botte secrète. Les molécules de neuraminidase portées par les nouvelles particules virales arrachent l'acide sialique : elles « dissolvent » la colle que constitue l'acide sialique, ce qui permet aux particules virales de s'échapper. Cette enzyme aide aussi les particules virales à se frayer un chemin dans le mucus où baignent les cellules des voies respiratoires.

Les origines des pandémies

Dès les années 1960, les biologistes ont su qu'un médicament qui bloquerait l'une quelconque des étapes de la réplication empêcherait le virus de

2. LE CYCLE DU VIRUS DE LA GRIPPE commence souvent par la transmission de postillons émis par une personne contaminée qui éternue (a). Les particules virales (le détail ci-dessus) pénètrent dans les cellules des voies respiratoires, parce qu'une molécule du virus, l'hémagglutinine, se lie à de l'acide sialique porté par les cellules (b). Ensuite, les cellules absorbent le virus (c), qui déverse son matériel génétique, constitué d'ARN, et ses protéines vers le noyau (d et e). Certaines de ces protéines servent à la réplication de l'ARN (f) et à produire de l'ARN messager, que la machinerie cellulaire qui produit les protéines utilise pour fabriquer des protéines viraux (g et h). Ensuite les gènes viraux et les protéines s'assemblent pour former de nouvelles particules virales (i) qui bourgeonnent et s'échappent de la cellule. Les particules libérées sont revêtues d'acide sialique. Si cette substance restait sur le virus et sur la cellule, les molécules d'hémagglutinine d'une particule se fixeraient rapidement sur l'acide sialique d'autres particules et de la cellule : les nouvelles particules virales s'aggloméreraient et adhèreraient à la cellule, de sorte que l'infection ne se propagerait pas à d'autres cellules. La neuraminidase présente sur le virus arrache l'acide sialique de la surface des nouvelles particules virales (j), les laissant libres d'envahir d'autres cellules (k).



déclencher une grippe, ou abrégerait une infection déjà présente. Ils prévoyaient que la plupart des molécules efficaces perturberaient aussi les cellules saines, puisque les virus de la grippe se développent à l'intérieur des cellules et se servent de la machinerie cellulaire de fabrication des protéines.

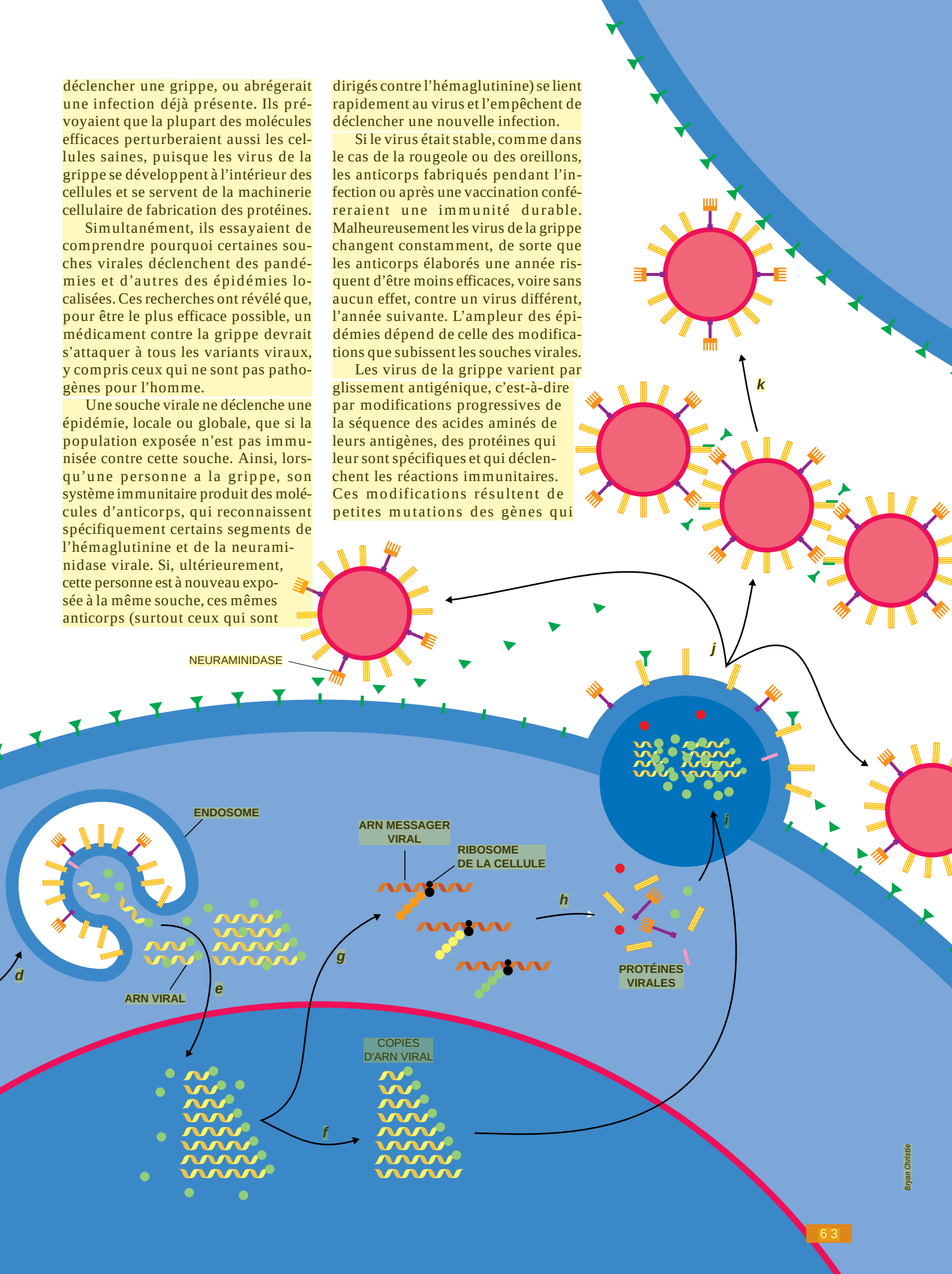
Simultanément, ils essayaient de comprendre pourquoi certaines souches virales déclenchent des pandémies et d'autres des épidémies localisées. Ces recherches ont révélé que, pour être le plus efficace possible, un médicament contre la grippe devrait s'attaquer à tous les variants viraux, y compris ceux qui ne sont pas pathogènes pour l'homme.

Une souche virale ne déclenche une épidémie, locale ou globale, que si la population exposée n'est pas immunisée contre cette souche. Ainsi, lorsqu'une personne a la grippe, son système immunitaire produit des molécules d'anticorps, qui reconnaissent spécifiquement certains segments de l'hémagglutinine et de la neuraminidase virale. Si, ultérieurement, cette personne est à nouveau exposée à la même souche, ces mêmes anticorps (surtout ceux qui sont

dirigés contre l'hémagglutinine) se lient rapidement au virus et l'empêchent de déclencher une nouvelle infection.

Si le virus était stable, comme dans le cas de la rougeole ou des oreillons, les anticorps fabriqués pendant l'infection ou après une vaccination confèreraient une immunité durable. Malheureusement les virus de la grippe changent constamment, de sorte que les anticorps élaborés une année risquent d'être moins efficaces, voire sans aucun effet, contre un virus différent, l'année suivante. L'ampleur des épidémies dépend de celle des modifications que subissent les souches virales.

Les virus de la grippe varient par glissement antigénique, c'est-à-dire par modifications progressives de la séquence des acides aminés de leurs antigènes, des protéines qui leur sont spécifiques et qui déclenchent les réactions immunitaires. Ces modifications résultent de petites mutations des gènes qui





3. CES CRISTAUX DE NEURAMINIDASE ont été obtenus à partir d'un virus de la grippe qui avait infecté des oiseaux sauvages de la Grande Barrière de corail, en Australie. Grâce à ces cristaux de neuraminidase, les biologistes ont déterminé la structure tridimensionnelle de l'enzyme et fabriqué des médicaments qui en bloquent le site actif. Les différentes teintes correspondent à des réflexions de lumières colorées.

codent ces protéines. Certaines mutations ne modifient guère la stabilité des protéines ni leur activité. D'autres modifient tant les protéines produites qu'elles diminuent la viabilité des virus. D'autres encore rendent les virus plus redoutables, par exemple en reconfigurant un site qui était auparavant reconnu et inactivé par un anticorps.

Lorsque les gènes de l'hémagglutinine ou de la neuraminidase sont notablement modifiés, les protéines codées pour ces gènes échappent à la plupart des anticorps d'une population : une nouvelle épidémie se déclenche. Cette épidémie s'arrête lorsqu'elle atteint des groupes dont le système immunitaire a déjà rencontré la plupart de ces antigènes modifiés.

Les virus de type B semblent évoluer uniquement par glissement antigénique, se modifiant progressivement chez les personnes infectées. Au contraire, les virus de type A subissent des modifications plus marquées, des cassures antigéniques, qui, seules, peuvent déclencher des pandémies.

Lors d'une cassure antigénique, les souches portent des molécules d'hémagglutinine et une neuraminidase totalement nouvelles, que presque personne n'a rencontrées. Le virus échappe alors à la panoplie des anticorps portés par toutes les populations du globe et déclenche une pandémie. Aujourd'hui, les avions qui sillonnent le monde pourraient transporter un virus dangereux sur toute la Terre en quelques heures.

Une telle métamorphose ne résulte pas d'une simple mutation génétique. Le mécanisme de cassure antigénique le mieux étudié survient après le mélange de deux souches virales dans une cellule humaine : les gènes rassemblés dans les nouvelles particules virales (et les protéines correspondantes) proviennent en partie de la première des souches et en partie de la seconde. Ce réassortiment peut se produire parce que le génome du virus de la grippe est composé de huit brins d'ARN (chacun des brins codant une ou deux protéines). Ces brins se mélangent facilement et se réassemblent lorsque de nouvelles particules virales de type A se forment dans une cellule infectée par les deux souches virales. Ainsi, certains virus de la grippe infectent à la fois l'homme et le porc. Quand un porc est infecté par un virus humain et par une souche n'infectant généralement que les oiseaux, la souche hybride ressemble aux souches humaines, mais est, par exemple, pourvue aussi d'hémagglutinine d'oiseau.

On a récemment découvert que la cassure antigénique se produit aussi d'une autre façon, de sorte qu'un virus de grippe animal, qui n'avait pas encore réussi à infecter l'homme, devient pathogène. On ignore quelle cassure antigénique a provoqué la pandémie de grippe espagnole de 1918, due au sous-type H1N1 de type A, mais on a montré qu'un réassortiment a été à l'origine de la pandémie de grippe asiatique de

1957 (due à H2N2) et de celle de grippe de Hongkong de 1968 (due à H3N2). Des oiseaux aquatiques auraient apporté des gènes inhabituels, et le mélange des gènes aurait eu lieu dans des porcs infectés. Si les porcs sont effectivement impliqués dans l'apparition de nouvelles souches virales de la grippe, on comprendrait pourquoi les pandémies se déclarent souvent en Chine : des millions d'oiseaux, de porcs et de personnes vivent dans la promiscuité.

Le virus qui a tué six personnes à Hongkong en 1997 (H5N1) n'était pas issu d'un réassortiment. Il est passé directement des oiseaux à l'homme, ce que l'on n'avait jamais observé auparavant. En revanche, il ne se transmettait pas d'homme à homme. S'il avait eu le temps de devenir contagieux par mutation ou par réassortiment, il aurait certainement été responsable d'une grave pandémie.

L'alerte de 1997 a convaincu nombre de spécialistes de la santé publique que les services sanitaires doivent surveiller la grippe non seulement chez l'homme, mais aussi chez les animaux, y compris chez les oiseaux migrateurs : ceux-ci sont probablement des réservoirs de virus de type A, qui sont ensuite transmis aux oiseaux domestiques et à d'autres espèces. L'identification rapide de souches animales potentiellement dangereuses pour l'homme pourrait prévenir une catastrophe sanitaire à grande échelle.

L'incident de Hongkong a confirmé l'urgence des recherches sur ce que l'on nomme la barrière d'espèces, qui empêche de nombreuses souches virales de se transmettre d'une espèce animale à une autre. Si l'on en comprenait mieux la nature, les biologistes pourraient sans doute colmater les brèches qui permettent aujourd'hui à certaines souches animales de franchir cette barrière et d'infecter l'homme.

Une découverte fortuite

Les diverses études de la grippe ont montré, dès la fin des années 1970, qu'un médicament antigrippe ne serait efficace que s'il bloquait l'activité d'une des molécules indispensables à la multiplication du virus ; il devrait agir sur un site conservé de la molécule cible, c'est-à-dire sur un groupe d'acides aminés présents dans tous les types de souches du virus de la grippe. Un médicament qui aurait pour cible une région conservée, présente sur n'importe quel