

nez ou aspiré par la bouche, pour agir sur le système respiratoire.

C'est le groupe guanidine qui fait du zanamivir un inhibiteur si efficace, mais c'est aussi lui qui rend le produit sans effet quand il est administré sous forme de comprimés.

Avant d'atteindre les régions de l'organisme où il agit, un médicament ingéré doit traverser les cellules du revêtement intestinal et atteindre le sang. Malheureusement, les molécules chargées traversent difficilement les membranes cellulaires lipidiques,

perméables surtout aux molécules non chargées.

Comme l'inhalation est un moyen commode d'administrer un médicament agissant dans les voies respiratoires, les Laboratoires *Glaxo Wellcome* ont entrepris de nouveaux tests du

Des vaccins plus efficaces

La grippe ne serait-elle pas mieux jugulée par un vaccin «universel», capable de prévenir une infection en stimulant l'organisme pour qu'il prépare une réaction immunitaire qui le protégerait contre n'importe quelle souche de virus de la grippe ? Si, mais un tel vaccin n'existe pas encore.

Aujourd'hui, les immunologistes cherchent à raccourcir les délais de production des vaccins, afin qu'une campagne de vaccination soit rapidement mise en place en cas d'épidémie grave. Ils voudraient mettre au point des vaccins dont l'administration ne nécessiterait plus d'injections, améliorer l'acceptabilité des vaccins et augmenter la couverture vaccinale des enfants. En effet, si les personnes âgées sont le plus malades, ce sont surtout les enfants qui assurent la transmission de la maladie.

Les vaccins contre la grippe se sont généralisés depuis les années 1940. Aujourd'hui, la chaîne de fabrication commence par l'analyse d'échantillons de virus de la grippe collectés par 110 sites de surveillance, répartis dans le monde entier. Chaque année, en février, l'Organisation mondiale de la santé identifie trois souches – deux de type A et une de type B – qui semblent devoir être les principales responsables des gripes de la saison à venir (de novembre à mars dans l'hémisphère Nord) ; ces trois souches entreront dans la composition du vaccin.

Pour fabriquer un vaccin, on pourrait cultiver à grande échelle les souches sélectionnées, les inactiver pour qu'elles ne puissent pas déclencher d'infection, puis les rassembler en une seule préparation. Cependant, les souches sélectionnées se multiplient lentement au laboratoire, ce qui rend la production de masse difficile. Pour tourner cette difficulté, les biologistes insèrent, dans une forme de virus de grippe qui se multiplie rapidement en laboratoire, des protéines stimulant le système immunitaire (l'hémagglutinine et la neuraminidase), lesquelles proviennent de la surface des souches sélectionnées. Ensuite, ils infectent des embryons de poulet avec le virus modifié à croissance rapide et le virus sélectionné. Les particules virales fabriquées par les embryons se multiplient rapidement ; ils portent des spicules d'hémagglutinine et de neuraminidase des souches supposées responsables des épidémies de l'année à venir. Ces virus à croissance rapide sont ensuite isolés, puis confiés aux fabricants de vaccins, qui en assurent la production au moyen d'un grand nombre d'embryons de poulet.

Auparavant, le vaccin était constitué d'un mélange de formes inactivées des trois types de souches sélectionnées. Aujourd'hui,

la plupart des fabricants préparent le vaccin à partir des protéines extraites des virus. Les protéines déclenchent les réactions immunitaires, mais ne sont absolument pas infectieuses. Dans les deux cas, les vaccins stimulent le système immunitaire, lui font fabriquer des anticorps qui se fixent sur les particules virales infectieuses portant ces protéines, lesquelles sont alors éliminées.

D'autres vaccins contiennent des virus vivants atténués, qui ont l'avantage de déclencher la production d'anticorps, mais aussi de globules blancs, nommés lymphocytes T, qui repèrent et éliminent les cellules infectées. Ils ne s'attaquent pas seulement aux seules souches reconnues par les anticorps spécifiques, mais aussi à des souches voisines. Ils resteraient donc efficaces si les molécules de surface d'une souche virale changeaient légèrement.

Un vaccin à base de virus vivant atténué, administré sous forme d'aérosol nasal, a été testé chez l'homme et, notamment, chez les enfants ; il sera probablement commercialisé d'ici un à deux

ans. Malheureusement, on ne sait pas fabriquer rapidement les vaccins à base de virus vivant atténué, de sorte qu'on ne pourrait sans doute pas les utiliser lors d'une pandémie soudaine.

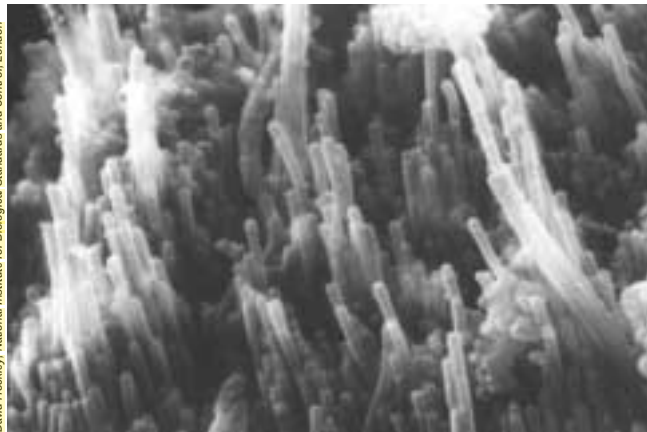
Pour raccourcir la durée de production, on cherche des méthodes qui éviteraient d'avoir recours à tant d'œufs fécondés. On pourrait insérer des gènes d'hémagglutinine et de neuraminidase provenant des souches sélectionnées dans une autre sorte de virus, telle qu'un baculovirus, qui, contrairement aux virus de la grippe, se multiplie très bien en culture. En se multipliant, les virus génétiquement modifiés fabriqueraient de grandes quantités de protéines de la grippe, qui seraient purifiées et utilisées dans les vaccins. On saurait préparer et distribuer des vaccins recombinants en deux mois (trois mois au plus), mais on doit d'abord en confirmer l'efficacité.

Une stratégie encore plus rapide consisterait à utiliser de l'ADN nu : les gènes de l'hémagglutinine et de la neuraminidase, introduits dans des anneaux d'ADN nommés plasmides, seraient injectés dans la peau ou dans les muscles, et absorbés par les cellules environnantes, lesquelles se mettraient à produire des protéines du virus de la grippe. Ces protéines seraient alors présentées à la surface des cellules qui les fabriquent, où les cellules du système immunitaire les repéreraient. Des anticorps et des lymphocytes T capables de neutraliser les virus libres et d'éradiquer toutes les cellules infectées seraient produits. Les vaccins contre la grippe à ADN nu sont efficaces sur des animaux, mais doivent encore être testés sur l'homme.

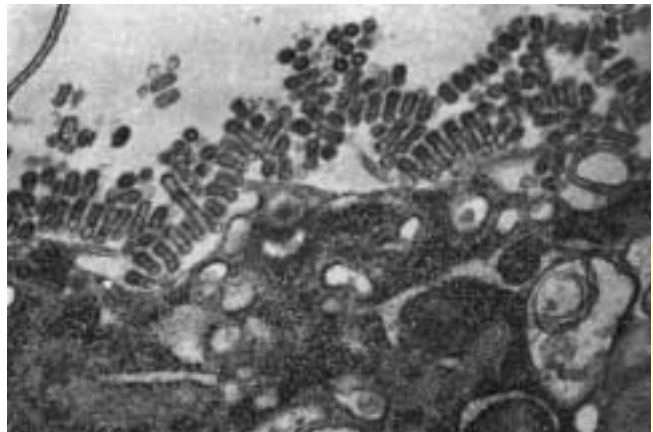


Stephen Rose, Gamma Liaison

UNE VACCINATION ANNUELLE est généralement la meilleure façon d'éviter la grippe. Pour certains, les piqûres seront un jour remplacées par un vaccin administré par un aérosol nasal.



5. DE NOUVELLES PARTICULES VIRALES quittent parfois la cellule infectée sous forme de filaments (à gauche) ; parfois aussi, elles sont sphériques ou de forme intermédiaire. Les particules s'agglutinent sur la



surface de la cellule (les petites tiges et les sphères en haut de la micrographie de droite) quand leurs molécules de neuraminidase sont inactivées ; les particules virales cessent d'infecter d'autres cellules.

zanamivir chez l'homme. Toutefois, certaines personnes préfèrent prendre des comprimés, et les Laboratoires *Gilead Sciences* se sont associés aux Laboratoires *Hoffman-La Roche* pour rechercher un inhibiteur de la neuraminidase administrable par voie orale. De surcroît, un médicament circulant dans le sang combattrait n'importe quel type de virus de la grippe très pathogène infectant des cellules autres que celles des voies respiratoires.

La deuxième voie

Après avoir synthétisé et testé de nombreux composés, les pharmacologues en trouvèrent un qui était aussi puissant que le zanamivir et qu'ils nommèrent GS 4071. Il contient l'un des principaux groupes de liaison de la neuraminidase, également présent dans le zanamivir : un groupe carboxylate chargé négativement et se liant à des acides aminés chargés positivement du site actif de l'enzyme. En outre, l'interaction du GS 4071 et du site actif fait tourner l'un des acides aminés du sillon, ce qui fait apparaître une nouvelle cavité hydrophobe (qui ne se lie pas à l'eau ni aux molécules chargées) : cette dernière devient un site de fixation d'une séquence également hydrophobe (une chaîne de carbone et d'hydrogène) du médicament.

Ce produit donnait de bons résultats *in vitro*, empêchant la multiplication du virus sans endommager les cellules saines. En revanche, chez l'animal, le médicament ne passa pas la barrière intestinale pour atteindre le sang, à cause du groupe carboxylate chargé négativement. Heureusement, une petite retouche (la mise en place d'un masque

sur le groupe chargé négativement) y remédia : la molécule obtenue, nommée GS 4104, traversait la barrière intestinale et passait dans le sang ; puis des enzymes du sang et du foie éliminaient le masque. Revenue à sa forme originale, GS 4071 inhibe la neuraminidase et la dispersion des particules virales dans les voies respiratoires des animaux testés. Comme le zanamivir, il semble bien fonctionner chez l'homme.

Les derniers comptes rendus des essais cliniques du zanamivir et du GS 4104 ont confirmé les résultats préliminaires : quand le traitement commence moins d'un jour et demi après l'apparition des symptômes, le zanamivir inhalé et le GS 4104 administré par voie buccale réduisent d'environ deux à trois jours la durée de la maladie et atténuent la gravité des symptômes. Lors d'un essai avec le GS 4104, par exemple, les symptômes ont été réduits de 25 à 60 pour cent. En outre, ces médicaments diminuent de plus de moitié le risque d'infections bactériennes secondaires et potentiellement mortelles, telles les bronchites. Ces complications sont la principale cause des décès survenant à la suite d'une grippe, chez les personnes âgées ou qui sont déjà malades.

Le zanamivir sous forme injectable semble également efficace et serait aussi un médicament préventif : lors d'un essai avec du zanamivir, deux pour cent des personnes prenant la substance ont eu la grippe, contre six pour cent de ceux qui ne prenaient rien. Des résultats comparables ont été obtenus avec le GS 4104. Aucun de ces produits n'a eu d'effet secondaire grave.

Forts de ces résultats, les Laboratoires *Glaxo Wellcome* ont demandé en

Europe, en Australie, au Canada et aux États-Unis l'autorisation de mise sur le marché de la forme de zanamivir administrée par aérosol, et les mêmes démarches devraient être entreprises prochainement pour le GS 4104. D'autres inhibiteurs de la neuraminidase ont donné de bons résultats sur l'animal ; les Laboratoires *Johnson & Johnson* les étudient aujourd'hui.

Épargner quelques jours de maladie et alléger les symptômes grippaux semblent être des progrès bien minces, mais l'intérêt est pourtant notable. La fatigue et les autres symptômes ressentis au cours des derniers jours d'une grippe sont essentiellement dus à l'activité d'arrière-garde du système immunitaire, lorsque ce dernier a presque complètement éliminé le virus de l'organisme. Les médicaments contre la grippe n'ont pas d'action sur cette activité. En revanche, en inhibant la multiplication virale, ils réduisent la durée et la gravité de la première phase (et aussi la plus pénible) d'une grippe.

Plus le traitement commence rapidement, meilleurs sont les résultats, parce que la quantité de virus dans l'organisme est inférieure, plus facilement maîtrisable, et que les médicaments ne réparent pas les lésions tissulaires causées par le virus avant le début du traitement. Pour utiliser au mieux ces produits, on devrait pratiquer des tests rapides de détection d'une infection, avant même l'apparition des symptômes. On pourrait appliquer chaque matin sur la langue une petite bandelette d'un papier qui détecterait les virus de la grippe. Si la bandelette se colore, c'est la preuve d'une contamination, que l'on combattrait par un médicament