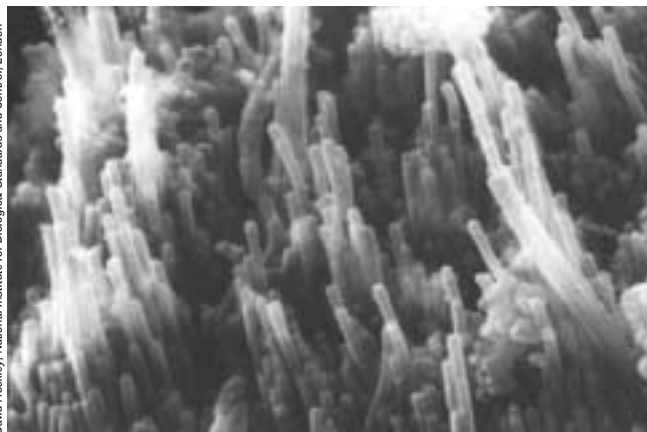
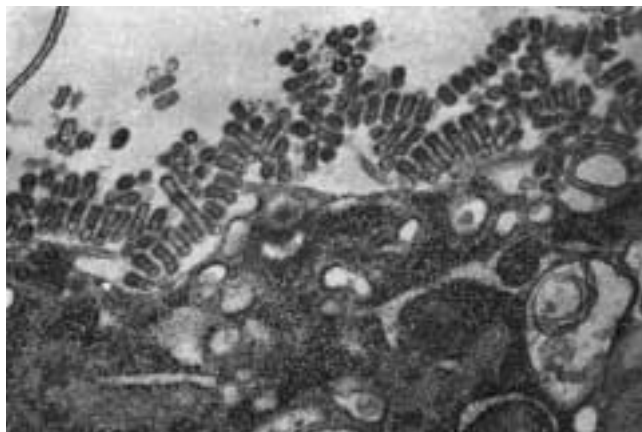




5. DE NOUVELLES PARTICULES VIRALES quittent parfois la cellule infectée sous forme de filaments (à gauche) ; parfois aussi, elles sont sphériques ou de forme intermédiaire. Les particules s'agglutinent sur la



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

Les causes de la virulence

La grippe tue surtout les personnes dont le système immunitaire est déjà déficient, par exemple des personnes âgées ou déjà malades. Pourtant, elle tue aussi parfois des personnes jeunes et en pleine santé aussi rapidement et aussi implacablement que s'il s'agissait de personnes affaiblies.

Tel fut le cas en 1918 : la pandémie de grippe espagnole fit plus de victimes que la Première Guerre mondiale. Au cours de cette pandémie, même des soldats robustes périrent : pris de malaises dans la matinée, ils s'alitaient dans l'après-midi, et certains mouraient la nuit même. En 1997, à Hongkong, sur les 18 personnes atteintes par un nouveau virus, six périrent ; certaines des victimes étaient jeunes et bien portantes jusqu'alors.

Pourquoi certaines souches sont-elles si virulentes ? Les plus meurtrières semblent capables d'infecter des tissus différents de la cible usuelle des virus de la grippe, c'est-à-dire les voies respiratoires chez les mammifères et le tube digestif chez les oiseaux. Pour élucider les mécanismes de la virulence, les biologistes tentent de comprendre pourquoi certaines souches deviennent pantropiques, c'est-à-dire qu'elles se mettent à attaquer tous les types cellulaires.

En 1983, l'un d'entre nous (R. Webster) et ses collègues de l'hôpital de Memphis ont constaté qu'un virus responsable d'une maladie gastro-intestinale banale chez des poulets, en Pennsylvanie, s'était mis, soudain, à tuer des élevages entiers : un unique acide aminé avait été remplacé par un autre, dans une protéine virale de surface (une hémagglutinine). Grâce à cette infime modification, le virus se répliquait dans tous les organes des oiseaux et y créait des lésions.

Ultérieurement, on a découvert pourquoi ce minuscule changement de structure avait eu un tel effet sur l'activité virale : quand un virus de la grippe pénètre pour la première fois dans une cellule, il y est d'abord séquestré dans une sorte de cage intracellulaire (nommée endosome). Il parvient néanmoins à se multiplier, parce que les molécules d'hémagglutinine de la surface virale favorisent la fusion de la membrane virale et de l'endosome. Au moment de la fusion, les gènes viraux et les protéines s'échappent de l'endosome et se mettent à fabriquer de nouvelles copies du virus en



LA PANDÉMIE DE GRIPPE ESPAGNOLE qui commença en 1918 tua plus de 20 millions de personnes. Une aide alimentaire a été prodiguée aux orphelins dont les parents étaient morts de la grippe, comme ici à Cincinnati.

grande quantité. L'hémagglutinine ne facilite la fusion que si elle a été coupée en deux parties avant que le virus ne pénètre dans la cellule. Ce clivage est réalisé par une famille d'enzymes (les sérine protéases), surtout fabriquées dans le tube digestif des oiseaux et dans les voies respiratoires des mammifères.

La substitution d'un acide aminé, dans le virus d'oiseau devenu mortel, avait modifié le site de clivage de l'hémagglutinine, laquelle était devenue sensible à d'autres enzymes (les protéases de type furine) présentes dans tous les tissus de l'organisme. C'est ce nouveau site de clivage qui a permis au virus d'infecter tous les tissus de l'organisme.

La pandémie humaine de 1918 fut-elle mortelle parce que la souche virale portait une forme mutante d'hémagglutinine, susceptible d'être clivée par des protéases présentes hors du système respiratoire humain ? Pour vérifier cette hypothèse, Jeffery Taubenberger et ses collègues de l'Institut de pathologie de l'armée américaine ont étudié du matériel génétique prélevé sur trois victimes de cette ancienne pandémie : deux soldats (dont des prélèvements de tissus avaient été conservés) et une Inuit dont le corps avait été conservé dans le permafrost, en Alaska, jusqu'en août 1997.

Ils ont alors établi la séquence des acides aminés de l'hémagglutinine virale, et ils achèvent la séquence de la neuraminidase. Toutefois, le site de clivage de la molécule d'hémagglutinine n'avait rien de particulier, et J. Taubenberger n'a pas détecté de mutation de la neuraminidase qui aurait provoqué l'activité virale généralisée. Peut-être une mutation particulière de la neuraminidase permet-elle l'accumulation des sérine protéases qui clivent les molécules d'hémagglutinine de tissus ne fabriquant pas ces enzymes.

Ainsi, les causes de l'extrême virulence de la pandémie de 1918 restent mystérieuses. En revanche, les biologistes ont une hypothèse sur le caractère mortel de la souche virale apparue à Hongkong en 1997 : ce virus, apparu chez des oiseaux, présentait une forme d'hémagglutinine très sensible aux clivages.

Il reste à démontrer que cette forme d'hémagglutinine est responsable de la virulence. C'est en espérant découvrir d'autres explications que les biologistes continuent d'examiner méticuleusement les gènes viraux.



DES POULETS furent livrés à Hongkong en février 1998 pour remplacer une partie des millions d'animaux qui avaient été tués pour enrayer la transmission à l'homme d'un virus de grippe mortel. Le sang de ces oiseaux était testé par des équipes sanitaires officielles.

antigrippal. Certains médecins commencent à utiliser des kits de détection rapide ; les fabricants pourraient en faire des produits grand public.

On devra s'assurer que l'infection contractée est bien une grippe, et non un simple rhume, car les médicaments contre la grippe n'ont aucun effet sur le rhume, dû à d'autres types de virus. Administrés contre un rhume, une allergie ou une infection bactérienne dont les symptômes sont voisins de ceux de la grippe, ils seraient sans effet.

Des interrogations demeurent

Bien que les inhibiteurs de la neuraminidase soient prometteurs, on ignore encore si l'inhibition de la réplication virale et la réduction des complications épargneront réellement des vies.

De surcroît, de nombreux virus et bactéries deviennent résistants à tous les médicaments : les micro-organismes luttent pour leur survie, et ceux qui parviennent à modifier le médicament et à l'inactiver lui échappent et survivent. Plusieurs micro-organismes sont devenus résistants à l'amantadine et à la rimantadine, par exemple. Les nouveaux médicaments contre la grippe échapperont-ils à ce problème ?

Peut-être. Les biologistes qui ont essayé de fabriquer des souches du virus de la grippe résistant au zanamivir et au GS 4104 ont eu bien des difficultés. Quelques souches deviennent résistantes quand les acides aminés du site actif de la neuraminidase sont modifiés, mais ces changements diminuent la stabilité et l'efficacité de l'enzyme, ce qui compromet la survie du virus dans l'organisme.

D'autres souches deviennent résistantes, parce que la composition chimique de leur hémagglutinine est transformée. Nous l'avons vu, la neuraminidase élimine l'acide sialique des nouvelles particules virales, de sorte qu'elles ne s'agglutinent pas sous l'effet de l'hémagglutinine et vont infecter d'autres cellules. Les modifications de la composition de l'hémagglutinine réduisent son affinité pour l'acide sialique, ce qui évite à la neuraminidase d'intervenir. Le second groupe de mutants n'a montré aucune résistance aux médicaments, chez l'animal. La faiblesse de la liaison entre l'hémagglutinine et l'acide sialique réduit vraisemblablement le pouvoir infectieux des souches en réduisant leur ancrage sur les cellules.

Les inhibiteurs de la neuraminidase ne sont pas les seuls médicaments étudiés. Les chimistes essaient depuis longtemps de mettre au point des médicaments dont la cible serait le site de liaison de l'acide sialique sur l'hémagglutinine, mais sans succès. L'amantadine et la rimantadine, déjà sur le marché, se sont révélées efficaces avant que l'on ne découvre leur mécanisme d'action. Aujourd'hui, on sait qu'elles perturbent l'activité d'une protéine virale nommée M2, qui fonctionne comme un canal ionique. Voilà pourquoi ces médicaments sont inefficaces contre les virus de type B : ceux-ci ne portent pas de molécule M2. Parallèlement à la recherche de nouveaux médicaments, l'amélioration des vaccins contre la grippe se poursuit.

Souvent, entre deux pandémies de grippe surviennent des épidémies plus localisées. Chaque année, la grippe touche entre 5 et 15 pour cent de la population française. Durant l'hiver 1989-1990, une épidémie grave a sévi en France, entraînant quelque 20 000 décès dus aux complications. Cette surmortalité atteint 4 000 personnes les années où la maladie n'est pas trop grave.

Ces statistiques devraient s'alléger au cours des prochaines années, lorsque de nouveaux médicaments contre la grippe seront apparus et que les vaccins seront davantage utilisés et produits plus rapidement.

Graeme LAVER est professeur de biochimie et de biologie moléculaire à l'Université de Canberra. Norbert BISCHOFBERGER est vice-président du département de recherche des Laboratoires *Gilead Sciences*. Robert WEBSTER dirige le service de virologie et de biologie moléculaire à l'Hôpital St. Jude Children's, à Memphis.

Richard COLLIER, *The Plague of the Spanish Lady*, Atheneum, 1974.

Alfred W. CROSBY, Jr., *Epidemic and Peace*, 1918, Greenwood Press, 1976.

Edwin D. KILBOURNE, *Influenza*, Plenum Medical Book Company, 1987.

Frederick G. HAYDEN et Peter PALESE, *Influenza Virus*, in *Clinical Virology*, sous la direction de Douglas D. Richman, Richard J. Whitley et Frederick G. Hayden, Churchill Livingstone, 1997.

Textbook of Influenza, sous la direction de Karl G. Nicholson, Robert G. Webster et Alan Hay, Blackwell Science, 1998.
