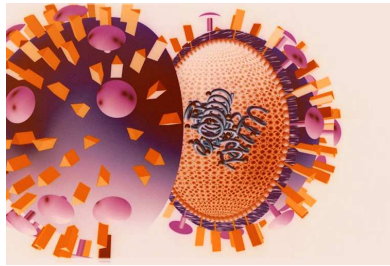


« Grippe Aviaire : Le nouveau péril jaune ? »



Le nez qui coule, des salves d'éternuements et des quintes de toux qui agitent de soubresauts vos brumes fiévreuses, cela vous rappelle-t-il quelque chose ? Sans aucun doute, car de l'Asie à l'Europe en passant par les pôles, le virus de la grippe n'épargne personne, terrassant jusqu'aux plus costauds. En apparence banale, cette affection n'en est pas moins dangereuse et parfois mortelle. A lui seul, le siècle dernier a connu trois épidémies mondiales dont les victimes se sont comptées par millions. A l'origine de la grippe, un virus et... ses protéines. Aujourd'hui, les experts s'accordent sur un point: tout laisse à penser qu'une nouvelle épidémie mondiale verra le jour dans les prochaines années.

Automne 1918. Au lendemain de la Première Guerre mondiale, un autre désastre plus meurtrier encore se prépare. Un virus que l'on appellerait bientôt la « grippe espagnole » est sur le point de tuer plusieurs dizaines de millions de personnes en quelques mois, avant de disparaître sans laisser de trace. Au triste palmarès de ses victimes, figurent notamment quelques noms illustres comme celui d'Apollinaire, d'Edmond Rostand, de Gustav Klimt ou encore d'Egon Schiele. A cette époque, la bactériologie en plein essor connaît ses heures de gloire. En effet, depuis la révolution initiée par Pasteur à la fin du siècle précédent, renforcée par une série de succès qui permit d'identifier les agents pathogènes de maladies aussi terribles que le choléra, la tuberculose ou la syphilis, l'idée que chaque maladie infectieuse est causée par une bactérie est unanimement acceptée par la communauté scientifique. Tout comme la théorie proposée par le bactériologiste allemand Richard Pfeiffer, qui en 1892, croit avoir identifié l'agent pathogène de la grippe dans une bactérie, l'*Haemophilus influenzae*. Dans ce contexte, la grippe espagnole constitue une sacrée gifle pour la bactériologie triomphante. Alors que la plus meurtrière des épidémies depuis celle de peste noire en 1300 fait rage, les scientifiques doivent se rendre à l'évidence, il ne s'agit pas ici d'une bactérie mais d'un virus. Avec la chute de la théorie de Pfeiffer sur l'origine bactérienne de la grippe, la crise que traverse alors la bactériologie

possède un autre corollaire : la fin de l'illusion en un monde débarrassé des maladies infectieuses.

Quatre-vingt ans plus tard, les épidémies récurrentes de grippe aviaire qu'a connues l'Asie ces dernières années semblent alarmer la communauté scientifique. Pourquoi quelques cas de contamination humaine par le virus du poulet sont-ils donc si inquiétants ? Les progrès de la médecine ne nous mettent-ils pas aujourd'hui à l'abri d'un désastre humanitaire de l'ampleur de la grippe espagnole ?

La grippe, un virus qui... s'agrippe !

Alors qu'elle sévissait vraisemblablement déjà dans l'Antiquité, c'est seulement au XIV^e siècle, à Florence, que la grippe reçoit son joli nom scientifique de « virus Influenza » qui évoque « l'influence des astres et du froid ». Le nom français, quant à lui, tire son origine d'une racine gothique signifiant « saisir brusquement ». En d'autres termes, la grippe vous « agrippe » et, comme nous allons le voir, pas uniquement au sens figuré.

A l'origine de la grippe, il n'y a pas un, mais plusieurs virus pouvant être de trois types : A, B ou C. Ils se ressemblent comme des cousins, mais comme nous le verrons, seuls les types A et B sont préoccupants pour l'homme. Profitant des contacts « rapprochés », ces virus se transmettent par

l'intermédiaire de microgouttelettes respiratoires que l'on inhale.

Mais à quoi ressemblent-ils au juste ces virus ? Ce sont des sphères microscopiques, dont la surface recouverte de protubérances leur donne un peu l'aspect de l'oursin ou du lychee. Il s'agit de deux protéines insérées dans leur enveloppe qui jouent un rôle central dans le mécanisme d'infection: l'hémagglutinine et la neuraminidase qu'on appelle aussi des protéines « de surface ». C'est grâce à l'hémagglutinine que le virus peut s'agripper spécifiquement à la surface de la cellule qu'il va infecter : une protéine insérée dans la membrane la cellule lui sert en effet de récepteur.

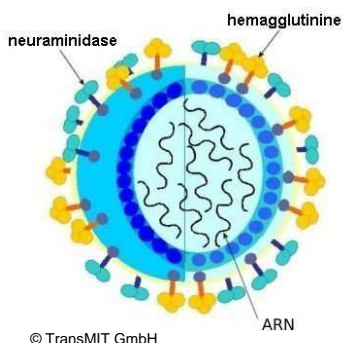


Fig.1 Schéma d'une coupe transversale d'un virus Influenza

A l'intérieur de cette petite sphère se trouve enfermé le matériel génétique du virus: huit segments d'ARN qui contiennent chacun l'information nécessaire pour produire une protéine virale différente. Comme tous les virus, une fois qu'il a pénétré dans la cellule, l'Influenza doit « utiliser » la machinerie de celle-ci pour se multiplier : les différentes parties du virus (ARN et protéines virales) seront construites séparément en nombreuses copies, puis assemblées pour que les nouveaux virus ainsi formés puissent quitter la cellule. C'est à ce moment là que la deuxième protéine de surface du virus - la neuraminidase - entre en scène : c'est une enzyme dont le rôle est de « couper » à la surface de la cellule infectée la protéine qui sert de récepteur au virus. En détruisant ce récepteur, elle permet aux nouveaux virus fraîchement libérés de ne pas s'y aggriper en quittant la cellule.

Du glissement à la cassure

Une fois infecté par un virus, notre organisme a besoin de quelques jours pour mettre au point sa stratégie de défense: la « réponse immunitaire ». Pendant ce temps, le virus ne rencontre donc aucune résistance et en profite pour se multiplier activement, produisant de nouveaux virus qui pourront infecter notre entourage. L'un des mécanismes de défense que notre organisme met alors en place est la production d'anticorps, des

molécules très spécialisées qui ne reconnaîtront qu'un seul type de virus et qui le neutraliseront avant qu'il n'infecte nos cellules. Si ce virus est très « variable » - comme l'Influenza - notre organisme produira des anticorps qui seront spécifiques de ce que l'on appelle un « sous-type » du virus, et seulement de ce sous-type particulier. Les virus qui sont reconnus par les mêmes anticorps seront considérés d'un même sous-type, mais ce sous-type peut comporter lui-même des centaines de « variants », c'est-à-dire des virus très proches mais non semblables. Dans le cas des Influenza, ce sont les deux protéines de surface - l'hémagglutinine et la neuraminidase - qui seront bien sûr reconnues par les anticorps. C'est pourquoi la classification des virus de type A est basée sur le sous-type de chacune de ses protéines H (hémagglutinine) et N (neuraminidase). Par exemple, H1N1, H2N3 ou encore H5N1.

Une fois qu'il ne reste plus aucune trace du virus dans notre organisme, ces anticorps restent néanmoins actifs pendant plusieurs années. Par conséquent, si le même virus ou un virus très proche nous réinfecte quelques temps plus tard, sa multiplication sera bloquée dès le début de l'infection. C'est le principe même du vaccin. Ceci bien sûr n'arrange pas du tout les affaires du virus dont la survie est ainsi compromise. Mais celui-ci a plus d'un tour dans son sac, et l'un d'entre eux est sa très grande capacité à muter (cela ne concerne pas les virus de type C, qui par conséquent ne sont pas dangereux). En effet, nous avons vu que pour se multiplier, le virus de la grippe doit « recopier » toute son information génétique, c'est-à-dire son ARN. Cette opération est exécutée par une protéine virale peu « consciencieuse » : ne possédant ni fonction de « relecture » ni fonction de « correction », elle commet fréquemment des erreurs en recopiant le texte de l'ARN viral. Ces erreurs dans l'ARN des nouveaux virus produits constituent des mutations. Certaines de ces mutations n'entraîneront aucune modification au niveau des protéines du virus. D'autres au contraire lui seront fatales, car elles détruisent la fonction d'une protéine qui est essentielle à sa survie. Finalement, certaines mutations dites « mineures », lui seront bénéfiques, car elles modifient en quelque sorte « l'apparence » de l'hémagglutinine ou de la neuraminidase sans toucher à leur fonction. L'accumulation de ce type de mutations au cours du temps, entraîne l'émergence de nouveaux variants du virus qui pourront échapper à la reconnaissance par les anticorps déjà présents dans la population humaine produits en réponse aux virus des années précédentes. Ce phénomène constant de tous les virus grippaux est appelé « glissement génétique ». C'est à cause de lui que chaque année, le virus de la grippe peut à nouveau provoquer des épidémies d'ampleur plus ou moins importantes. C'est également ce phénomène qui oblige chaque année les chercheurs à mettre au point un vaccin dont la

composition doit être réactualisée. Pourtant, il existe certains anticorps qui peuvent reconnaître tous les variants d'un même sous-type, ce qui explique que tant que le virus - même après avoir muté - est du même sous-type que les années précédentes, l'épidémie de grippe qu'il provoque reste limitée grâce à l'action de ces anticorps-là.

Chaque année, les virus qui seront les plus infectieux (c'est-à-dire qui se multiplieront et se propageront le mieux) seront donc les virus qui présentent le plus de différences par rapport à ceux de l'année précédente. Mais tant que le variant reste du même « sous-type », l'épidémie se trouve naturellement contrôlée par les anticorps qui reconnaissent tous les variants d'un même sous-type. Par contre si un virus d'un nouveau sous-type apparaît, la population n'est plus protégée contre lui. Dans ce cas, on aboutit en général à une pandémie : c'est-à-dire une épidémie qui atteint la totalité du globe en un temps assez court. Ici la vaccination n'est plus efficace, car le vaccin adapté en fonction de la souche de la dernière année, est impuissant contre ce nouveau sous-type. Mais comment un changement soudain de sous-type peut-il survenir ? Il y a deux possibilités. Premièrement, ce sous-type est simplement « absent » de la population humaine depuis plusieurs années, mais est toujours présent dans la population animale. Si cette population animale est en contact avec un être humain, elle pourra alors le lui transmettre. Par exemple, le sous-type H1N1 qui a causé la grippe espagnole, a disparu de la population humaine vers 1957, mais était toujours présent chez le porc, ce qui lui a permis de réapparaître chez l'homme en 1977. Plus la dernière apparition du virus est lointaine, moins la population sera naturellement protégée. Deuxième possibilité, ce sous-type est nouvellement créé. C'est ce que l'on appelle le mécanisme de « cassure » génétique. Ici, il s'agit du changement complet d'une des protéines de surface comme l'hémagglutinine ou la neuraminidase. Ce phénomène, ponctuel et rare, se produit tous les 10 à 30 ans, et n'existe que pour les virus de type A. Comment ? Il faut savoir que le virus de type A peuvent infecter plusieurs espèces de mammifères en contact avec l'homme comme le porc, le cheval, mais aussi les oiseaux et les canards. D'ailleurs, les espèces animales sont constamment infectées par beaucoup plus de sous-types que l'être humain. Or, dans de très rares occasions, il peut se produire chez le porc une coinfection entre un virus humain et un virus aviaire. Lorsque ces deux virus se multiplient dans la même cellule et font de nombreuses copies de leurs 8 segments d'ARN, il peut se former, au moment de l'assemblage des nouveaux virus, un virus hybride ayant incorporé des segments d'ARN de l'un et de l'autre des virus d'origine. Si ce nouveau virus possède le segment propre à l'oiseau qui contient les informations pour les protéines de surface, il aura la capacité d'échapper complètement à la reconnaissance du

système immunitaire humain. Si en plus, il possède des gènes d'adaptation propre à l'homme, il aura aussi l'avantage de pouvoir facilement se multiplier chez l'homme et sera alors responsable d'une grande pandémie. En Asie, la proximité de ces différentes espèces dans l'élevage et de l'homme favorise ces coinfections qui servent de creuset pour le mélange du matériel génétique des virus humains et aviaires et l'apparition de nouveaux sous-type. Mais des événements récents ont permis d'établir un troisième mécanisme possible : il semblerait que pour quelques-uns des 13 sous-types de virus aviaires circulant dans les populations d'oiseaux, c'est l'homme lui-même qui peut directement servir de creuset !

Cependant, tous les virus animaux ne se transmettent pas forcément à l'homme et normalement, les virus aviaires n'infectent pas d'autres espèces que les oiseaux et les porcs. De plus, un nouveau sous-type peut très bien infecter quelques personnes, mais s'avérer très peu infectieux d'un homme à un autre. Ce fut le cas lors d'une épidémie de grippe aviaire qui affecta les volailles de Hong Kong en 1997. La souche responsable - du sous-type H5N1 - infecta 18 personnes et provoqua une affection respiratoire sévère qui causa la mort de 6 d'entre elles. Ce fut le premier cas documenté d'infections humaines par une souche aviaire, mais elle s'est avérée non infectieuse d'un homme à un autre. Par la suite les études génétiques ont pu établir que le virus était passé directement des oiseaux à l'homme. Début 2003, Hong Kong a connu une deuxième flambée de ce virus qui a causé quelques cas d'infection chez l'homme, mais l'alerte la plus récente date de janvier 2004, lorsque des analyses de laboratoire ont confirmé la présence d'un virus aviaire H5N1 chez des personnes souffrant d'affections respiratoires sévères dans le Nord du Vietnam.

Les grandes pandémies du 20^{ème} siècle

Au cours du 20^{ème} siècle, par trois fois les virus Influenza de type A ont subi une modification majeure de la protéine H créant 3 nouveaux sous-types qui ont provoqué des pandémies dévastatrices. La plus tristement célèbre est la grippe « espagnole » de 1918-1919 qui pourtant n'avait rien d'ibérique : l'Espagne, étant à cette époque un pays neutre, fut simplement la première à admettre publiquement l'existence d'une épidémie, alors que ses voisins en guerre préféraient garder la chose secrète. En réalité, on pense aujourd'hui que cette grippe pourrait bien être d'origine américaine. Causée par le virus H1N1, on estime qu'elle infecta 50% de la population mondiale et tua entre 40 et 50 millions de personnes selon les estimations. 1957 fut l'année de la « grippe asiatique » causée par le changement simultané de H et de N : H2N2 remplaçant le précédent virus H1N1. En 1968/1969 le changement de H seulement créa le virus H3N2

qui fut baptisé « grippe de Hong Kong ». Ces deux épidémies entraînaient une morbidité et une mortalité importantes dans le monde qui se chiffra à près de six millions de morts. Alors que les formes graves ou fatales de la grippe surviennent normalement chez des sujets âgés, des insuffisants respiratoires ou des femmes enceintes, on observa au cours de ces deux dernières pandémies des complications graves chez les jeunes adultes en bonne santé, sans que toutefois cela n'atteigne la même ampleur que lors de la grippe espagnole au cours de laquelle le taux de mortalité était justement le plus élevé parmi les jeunes !



Avec l'aimable autorisation du National Museum of Health and Medicine, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C. (NCP 1603)

Fig.2 La grippe espagnole de 1918

Que s'est-il passé en 1918 qui ait pu provoquer une telle catastrophe ? Deux facteurs ont joué un rôle, mais un seul nous est réellement connu. Premièrement le virus était d'un sous-type nouveau : alors que les virus circulant jusque là étaient soit de type H2N8 ou H3N8, ce virus là était un H1N1, très proche du virus de la grippe porcine. Deuxièmement, ce virus était 10 fois plus mortel que tout autre virus documenté ces 150 dernières années. En particulier, il entraînait une bronchite/bronchiolite qui provoquait la mort par suffocation. De plus, il touchait principalement les 20-50 ans, la tranche d'âge subissant normalement le taux de mortalité le plus faible. Or là, on ne sait toujours pas exactement pourquoi, même si on soupçonne qu'une mutation dans l'une de ses protéines en soit responsable. D'où l'intérêt des nombreuses tentatives pour retrouver une copie intacte du virus original. La dernière en date s'est déroulée en Arctique en août 1998. Quinze scientifiques provenant de quatre pays - le Canada, les Etats-Unis, la Grande-Bretagne et la Norvège - ont franchi le cercle polaire pour déterrer les cadavres de sept mineurs norvégiens, sept jeunes hommes décédés de la grippe espagnole en octobre 18 sur l'île de Longyearbyen, une des régions les plus froides du monde. Enterrés dans le permafrost, ces corps étaient susceptibles de contenir encore intact le virus congelé. Morbide ? Non, cette entreprise devait permettre - au cas où un virus semblable referait surface - d'être en

mesure de rapidement l'identifier comme très dangereux et de pouvoir y faire face. De leur côté, les Américains ont réussi à isoler le fameux « tueur » à partir d'échantillons de poumons prélevés sur des victimes au moment de leur mort et conservés dans une collection. Mais pour l'instant, l'analyse du virus original n'a pas permis de lever tout le voile de mystère qui l'entoure.

Actuellement, le virus H1N1 qui avait à nouveau sévi en 47 et en 57, a réapparu en 1977 et cohabite dans le monde avec le sous-type H3N2 depuis 1969.

Pourrait-on éviter une nouvelle pandémie ?

En se basant sur les tendances historiques, on peut s'attendre en moyenne à trois ou quatre pandémies par siècle dues à l'émergence de nouveaux sous-types viraux se transmettant facilement d'une personne à l'autre. Pour le virus de type A, on distingue 13 sous-types d'hémagglutinine (H1 à H13) et 9 sous-types de neuraminidase (N1 à N9). Par conséquent, il existe virtuellement 117 sous-types possibles ! Si tous ces sous-types sont présents chez les oiseaux, seuls certains ont été identifiés chez l'homme ou chez le porc. Pourtant, à cause de cette possibilité de réassortiment génétique que possède le virus A, cette richesse d'hémagglutinine et de neuraminidase laisse penser que l'apparition de nouveaux variants est probable. D'ailleurs, les experts s'accordent pour dire qu'une autre pandémie de grippe est inévitable et peut-être imminente. Mais voilà, impossible de prévoir le moment où elle surgira.

Parmi les 13 sous-types de virus aviaires, le H5N1 est sans aucun doute le plus inquiétant et cela pour plusieurs raisons. Tout d'abord, il mute rapidement. Ensuite, il est connu pour sa propension à acquérir les gènes des virus infectant d'autres espèces. Troisièmement, on a établi en deux occasions sa capacité à provoquer chez l'homme de graves infections (en 1997 à Hong Kong et au Vietnam en janvier 2004), capacité qui a été confirmée par des études en laboratoire. Finalement, les oiseaux qui survivent à son infection, disséminent pendant dix jours au moins le virus - par voie orale ou dans leurs fèces - ce qui facilite sa propagation sur les marchés de volaille vivante et par les oiseaux migrateurs. C'est pourquoi l'épidémie de grippe aviaire hautement pathogène due au virus H5N1 qui a commencé à la mi-décembre 2003 en République de Corée et que l'on observe désormais dans d'autres pays asiatiques, suscite des inquiétudes particulièrement vives. Si le nombre des cas d'infection humaine augmente dans le temps, la probabilité s'accroît aussi que des personnes soient infectées simultanément par des souches humaines et aviaires et servent alors de creuset pour l'apparition d'un nouveau sous-type.

Plusieurs mesures peuvent être prises pour diminuer autant que possible les risques que feraient courir à la population mondiale de grandes flambées de grippe aviaire. Première priorité : stopper toute propagation de l'infection dans les populations de volailles, ce qui limite les possibilités d'exposition de l'homme au virus. La plupart des experts de la grippe reconnaissent que l'abattage rapide de toutes les volailles de Hong Kong en 1997 a probablement permis d'éviter à l'époque une pandémie. Ensuite, l'administration de vaccins efficaces contre les souches humaines en circulation à ce moment là aux personnes qui risquent d'être en contact avec des volailles infectées peut réduire la probabilité d'une coinfection chez l'homme par des souches humaines et aviaires et ainsi le risque d'échange de gènes. Finalement, bien que le virus de la grippe soit présent dans le monde entier, certaines régions comme l'Asie, et la Chine en particulier, constituent des réservoirs privilégiés car le mode de vie et en particulier la promiscuité avec les animaux favorise les mutations et le départ de nouvelles souches. On peut donc supposer que certaines formes de grippe régresseraient si les conditions et les habitudes de vie changeaient dans ces régions du monde. La densité des voyages à notre époque accélère également le brassage, mais ces échanges avec le reste du monde se produiraient de toute façon par le biais des courants et des vents. Cependant, même si certaines précautions permettent sans doute de diminuer la probabilité qu'émerge une souche responsable d'une pandémie, on ne sait pas avec certitude s'il est possible de l'éviter.

La grippe, symptômes à suivre...

L'arme la plus efficace pour prévenir la grippe c'est bien sûr la vaccination. Chaque année au mois de février, la composition du vaccin est établie sur les recommandations des centres de surveillance mis en place à travers le monde par l'OMS. Ainsi, plus d'une centaine de centres nationaux sont chargés de suivre l'évolution du virus dans leur pays et d'évaluer le niveau d'immunité de la population face aux virus les plus récents. En Suisse, c'est le laboratoire d'immunologie du HUG qui joue ce rôle. Ensuite, ces données sont transmises aux quatre centres régionaux de Londres, Atlanta, Melbourne et Tokyo. L'OMS veille donc, mais même en connaissant mieux l'évolution du virus, l'éclatement d'une pandémie reste imprévisible.

Ces dernières années, une nouvelle arme pour lutter contre la grippe est apparue: les médicaments antiviraux. Il s'agit de médicaments qui s'attaquent véritablement au virus et non de produits, comme il en existe beaucoup, qui ne font qu'atténuer les symptômes désagréables de la grippe. Destinés à empêcher la multiplication du virus, il en existe plusieurs types permettant de bloquer le virus à différents stades. En particulier, une nouvelle classe de molécules est récemment apparue, qui agit aussi bien sur les virus de type A que ceux de type B (ce qui n'était pas le cas des précédents) en bloquant l'action de l'une de leurs protéines de surface: la neuraminidase. En se liant à elle, ils l'empêchent d'agir et freinent la prolifération du virus. Il existe deux molécules différentes. La première est le Zanamivir, commercialisée par GlaxoWellcome sous le nom de Relenza. C'est grâce à la bioinformatique que cette molécule a été « modélisée », à partir de la structure déjà connue de la neuraminidase, de façon à « s'emboîter » parfaitement à elle. La deuxième est l'Oseltamivir, commercialisée sous le nom de Tamiflu par Hoffman-La Roche. En temps normal, ces médicaments ne remplacent bien sûr pas le vaccin. Mais en cas d'apparition d'un virus d'un nouveau sous-type contre lequel le vaccin ne servirait à rien, ceux-ci pourraient devenir essentiels pour enrayer une pandémie. Seule ombre au tableau, ces médicaments doivent être pris dans les 48h suivant le début des symptômes.

Alors ? Il est clair qu'un nouveau sous-type de virus peut à tout moment émerger ou réémerger dans la population humaine. L'histoire nous montre que les pandémies sont un phénomène récurrent qui se manifeste à intervalles réguliers. Après les pandémies de 1918, 1957, 1968, deux autres exemples nous le prouvent : la réapparition de H1N1 en 1977 et celle de H5N1 en 1997. Ainsi, la prochaine pandémie pourrait bien éclater dans les années à venir. Le virus H5N1 a en tout cas déclenché l'alerte rouge chez les biologistes. Pourtant, il faut une combinaison de facteurs pour qu'un tel virus provoque un désastre similaire à la grippe espagnole, c'est-à-dire une infectivité forte chez l'homme et une mortalité élevée. Mais malheureusement, même si ce n'est pas forcément pour tout de suite, il est probable que ces facteurs soient un jour à nouveau réunis...

Sylvie Déthiollaz

Pour en savoir plus

Sur le net :

- Organisation mondiale de la santé : http://www.who.int/health_topics/avian_influenza/fr/
- Projet tutoré effectué par cinq étudiants dans le cadre de la préparation d'un DUT de Génie Biologique à l'Université Paris XII (Créteil) : <http://jvdb.chez.tiscali.fr/grippe.htm#sommaire>

Un peu plus pointu et en anglais :

- Oxford J. S., "Influenza A pandemics of the 20th century with special reference to 1918: virology, pathology and epidemiology", *Rev Med Virol.* 10:119-133(2000) PMID: 10713598

Sources des illustrations :

- Fig.2 : National museum of health and medicine:
<http://nmhm.washingtondc.museum/collections/archives/agalleries/1918flu/1918flu.html>

Dans UniProtKB/Swiss-Prot :

- Hemagglutinin, Influenza A virus : P03436
- Neuraminidase, Influenza A virus : P03473

Parution: 31 mai 2004

Dernière mise à jour : décembre 2005

Protéines à la "Une" (ISSN 1660-9824) sur www.prolune.org est une publication électronique du Groupe Swiss-Prot de l'Institut Suisse de Bioinformatique (ISB). L'ISB autorise la photocopie ou reproduction de cet article pour un usage interne ou personnel tant que son contenu n'est pas modifié. Pour tout usage commercial, veuillez vous adresser à prolune@isb-sib.ch