

■■■■ **La grippe aviaire H5N1 dite de Hong Kong : les caractères du virus et d'une épidémie.**

Les virus de la grippe de type A (hémagglutinines H1 à H15, neuraminidase N1 à N5) ont tous été identifiés chez des oiseaux. Seuls, jusqu'à présent, les virus H1, 2 et 3 avaient été impliqués dans une maladie grippale chez l'homme. Les récepteurs du virus étant différents chez l'homme et l'oiseau, le problème du passage d'une espèce à l'autre, direct ou nécessitant un intermédiaire (le porc?), n'est pas clairement résolu; il est possible, cependant, que le virus H1N1, responsable de la grande pandémie de 1918, ait été transmis directement. Le virus H5N1, très pathogène, n'avait, jusqu'à présent, été décrit que chez la dinde en Angleterre [1]. En mai 1997, il a été isolé pour la première fois chez un enfant de Hong Kong, mort d'une grippe compliquée par un syndrome encéphalitique de Reye [2]. L'étude du virus, pratiquée au *Center for Disease Control* d'Atlanta, a retrouvé, à proximité du site de clivage de l'hémagglutinine, de nombreuses mutations, se traduisant en l'introduction d'acides aminés basiques, caractéristiques d'une souche aviaire de type A très pathogène [3]. Sa réinoculation à des poulets a entraîné 87,5 % de décès. Une étude très approfondie, clinique, biologique et épidémiologique, menée sur 12 cas humains, est due à la coopération de plusieurs équipes de Hong Kong [4]. La mortalité, de 42 %, semble plus élevée que celle qui est habituelle dans les épidémies de grippe. Une différence paraît exister entre les formes du petit enfant, avant 5 ans, qui évoluent vers une guérison, et celles du grand enfant ou de l'adulte, beaucoup plus graves, sans qu'on ait pu mettre en évidence un terrain de fragilité sous-jacent. Le travail de Hong Kong a comporté l'étude du virus et la mise au point des moyens d'un diagnostic rapide, nécessaire pour une thérapeutique antivirale efficace. Les malades ont tous présenté, avec la fièvre, les signes graves d'atteinte respiratoire et gastro-intestinale, classiques des gripes; mais un aspect spécifique semble l'existence de complications organiques: défaillance hé-

patique et rénale, lymphopénie et hé-mophagocytose, et même syndrome encéphalitique. Le sous-type de virus H5, retrouvé dans tous les cas, expliquerait ces complications; en effet, sa structure le rend accessible à des protéases clivant aux acides aminés basiques présentes dans divers organes. C'est probablement après clivage par ces protéases qu'il devient virulent dans ces organes, ce qui explique son tropisme particulier. Un diagnostic rapide est une urgence: une thérapeutique antivirale, par la ribavirine, pourrait être efficace. Deux voies de diagnostic ont été retenues: la caractérisation du virus par PCR, et un diagnostic immunoenzymologique; l'immunofluorescence trouve son utilité dans la caractérisation d'autres souches, et donc l'élimination du diagnostic d'un sous-type H5N1. Tous les poulets de Hong Kong ont été sacrifiés, mais d'autres souches aviaires seraient-elles susceptibles de venir nous apporter une grippe inconnue?

- [1. Alexander DJ, *et al. Vet Rec* 1993; 132: 535-6.]
- [2. De Jong JC, *et al. Nat* 1997; 389: 554.]
- [3. Subbarao K, *et al. Science* 1998; 279: 393-6.]
- [4. Yuen KY, *et al. Lancet* 1998; 351: 467-71.]

■■■■ **La fantastique organisation du virus Ebola.**

Le virus Ebola, responsable d'une première épidémie en 1977, a resurgi dramatiquement au Zaïre en 1994-1995 [1]. Plus de 160 sujets ont été atteints, dont la majorité sont morts en deux semaines dans un syndrome fébrile, hémorragique et de choc. Le virion a fait, à cette occasion, l'objet d'une étude approfondie au centre CDC d'Atlanta [2]. Il comporte sept protéines, dont une glycoprotéine particulièrement intéressante car elle existe sous deux formes, soluble et incorporée au virion. Les transcrits codant pour ces deux protéines, dont 295 nt de l'extrémité 5' sont les mêmes, divergent ensuite après une correction sur épreuve, incorporation d'une adénosi-

ne dans une séquence de sept A, ce qui décale le cadre de lecture. La protéine soluble, de 50/70 kDa, comporte une extrémité carboxy-terminale plus courte, alors que la protéine du virion (120 à 150 kDa), est plus longue. Les cibles du virus, et son mécanisme d'action pathogénique étaient restés incompris; ils viennent d'être explicités par le remarquable travail d'une équipe américaine d'Ann Arbor, MI [3]. Utilisant des techniques d'immunofluorescence et des cultures cellulaires, les auteurs ont montré que la forme soluble (sGP), d'apparition plus précoce, a comme cible les granulocytes, alors que la forme transmembranaire du virion (GP), augmente plus tard et a une fixation sélective sur les cellules endothéliales. Ils proposent, à partir de ces expériences, une explication des deux aspects de la maladie: l'absence de réponse immunitaire, et les hémorragies dues aux lésions des cellules endothéliales. La sGP, forme tronquée, en se fixant aux neutrophiles, bloque la réponse inflammatoire qui pourrait être une défense de l'organisme. La protéine virale GP a alors la voie libre pour s'attaquer aux cellules endothéliales qu'elle pénètre et fragilise, d'où les hémorragies. Il reste des questions. Y a-t-il différentes souches d'Ebola, ceci dans des perspectives de vaccination? Quel est le récepteur du virus sur la cellule endothéliale? En attendant, est aussi soulevée la question de l'intérêt que pourrait présenter le tropisme particulier de cette glycoprotéine pour l'endothélium dans une utilisation thérapeutique [4]. En la liant à un virus inoffensif, pourrait-on stimuler le développement de nouveaux vaisseaux suppléant des coronaires déficientes? ou, au contraire, bloquer la néovascularisation dans les tumeurs? La thérapie génique offrirait de telles possibilités...

- [1. Centers for disease control and prevention. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1995; 44: 381-2.]
- [2. Sanchez A, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 3602-7.]
- [3. Yang Z, *et al. Science* 1998; 279: 1034-7.]
- [4. Wickelgren I. *Science* 1998; 279: 983-4.]