

Qui est en danger en cas de pandémie de grippe?

Hans H. Hirsch^a, Reto Krapf^b

^a Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universität Basel, ^b Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Bruderholz

Les recommandations de vaccination actuelles contre les virus Influenza conventionnels se basent sur l'observation que la morbidité et la mortalité de la grippe sont élevées chez les personnes âgées surtout. C'est également chez elles que la mortalité a été plus élevée lors des épidémies des années 1957–1958 et de 1968–1970. Mais, fait surprenant, la figure 1 montre que la mortalité de la pandémie de grippe de 1918–1920 a été la plus élevée chez les jeunes et les personnes d'âge moyen [1].

Quelles sont les raisons de cette observation peut-être contraire à l'intuition? Il est possible que les personnes âgées aient gardé une mémoire immunologique des précédentes épidémies de grippe, que n'ont pas les plus jeunes. Mais cette hypothèse est contredite par le fait que la mortalité a également été plus basse chez les enfants et adolescents (fig. 1). Se pourrait-il que les jeunes adultes soient victimes de leur bonne réponse immunitaire, ou d'une réponse inflammatoire agressive, pour ne pas dire autoagressive?

Un peu de lumière dans cette question importante pour les futures pandémies de grippe aviaire et autres gripes a été jetée par l'infection expérimentale de primates (macaques) soit par un virus *Influenza* conventionnel (K173), soit par le virus *Influenza* 1918 synthétisé et produit par «reverse genetics» [2]. Contrairement au K173, le virus 1918 a provoqué une grave pneumonie diffuse et hémorragique. Comme l'illustre le tableau 1 avec une sélection de protéines inflammatoires et produits géniques antiviraux testés, le virus K173 a déclenché une réaction inflammatoire relativement modérée propre à son hôte, alors que la production de protéines antivirales a été manifestement fortement accrue. La situation est inverse pour le virus 1918, qui a par exemple induit une production massive d'interleukine-6 (stimulus de la production hépatique de CRP), mais modérée seulement de protéines antivirales.

Il semble ainsi que la gravité de l'infection par le virus 1918 dépende d'une réponse *proinflammatoire*

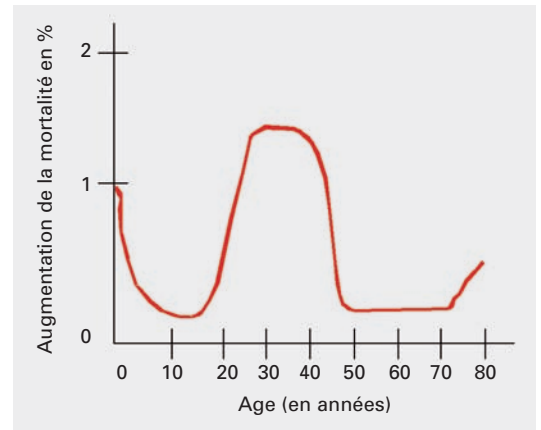


Figure 1

Mortalité en fonction de l'âge lors de la pandémie de grippe 1918–1920 (adapté d'après Murray et al. [1])

toire plus marquée et antivirale modeste de l'hôte. Une défense trop forte serait donc nocive? Si des mécanismes semblables s'appliquent à la lutte contre le virus de la grippe aviaire (H5N1) et/ou d'autres types de virus Influenza proches du virus 1918, cela aurait une grande importance pour l'identification des populations à risque. S'agira-t-il de nouveau d'adultes en pleine activité professionnelle? Une meilleure compréhension de ces interactions entre type de virus, réponse immunitaire et mécanismes antiviraux de l'hôte joue un rôle central dans l'amélioration des interventions aussi bien préventives que thérapeutiques. Un vaccin permettant de neutraliser une nouvelle souche pandémique serait un important élément de cette stratégie.

Mais vu qu'il faut au moins six mois pour ce faire, la première vague d'épidémie ne pourra pas être stoppée. C'est pourquoi l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) a commandé huit millions de vaccins H5N1 pré-pandémiques contenant une souche circulante non encore efficace chez l'être humain, qui devraient être livrés cet été. En cas de pandémie, il est prévu de vacciner la population en l'espace de trois à six semaines, pour raccourcir la réponse immunitaire spécifique en cas d'infection par le vaccin pandémique. Ceci dans l'espoir que les réactions inflammatoires résultant d'une réponse immunitaire plus rapide et d'un blocage plus rapide de la réplication virale soient moins marquées. Il reste encore à espérer que toutes les classes d'âge y répondront de la même manière.

Les observations faites avec le SARS, le RSV ou le virus de la dengue montrent cependant qu'une immunité croisée peut éventuellement provo-

Tableau 1. Effet de l'infection par le virus Influenza conventionnel K173 et par le virus 1918 sur la réponse de l'interleukine-6 et l'expression de plusieurs protéines antivirales.

	Cytokine (sélection)	K173	1918
Protéines inflammatoires	Interleukine-6	+	+++
Gènes/protéines antiviraux	Interféron alpha	+++	+
	DDX58	+++	+
	IFIH1	+++	+

quer une réaction inflammatoire plus intense. Il nous faut donc de toute urgence des données sur la réponse de l'hôte avec ou sans vaccination préalable (ou hétérotypique) chez les primates. Il

semble actuellement judicieux de travailler avec un concept intégré, associant mesures épidémiologiques, options antivirales prophylactiques et thérapeutiques et vaccination.

Correspondance:
Prof. Dr Reto Krapf
Kantonsspital Bruderholz
Medizinische Universitätsklinik
CH-4101 Bruderholz/BL
reto.krapf@ksbh.ch

Références

- 1 Murray CJ, Lopez AD, Chin B, Feehan D, Hill KH. Estimation of potential global pandemic influenza mortality on the basis of vital registry data from the 1918-20 pandemic: a quantitative analysis. *Lancet*. 2006;368(9554):2211–8.
- 2 Kobasa D, Jones SM, Shinya K, Kash JC, Copps J, Ebihara H, et al. Aberrant innate immune response in lethal infection of macaques with the 1918 influenza virus. *Nature*. 2007;445(7125):319–23.