



National Collaborating Centre
for Infectious Diseases

Centre de collaboration nationale
des maladies infectieuses

La Note mauve

Le rôle de la tempête cytokinique dans la pathogenèse de la grippe

Aida Sivro¹, Derek Stein¹, Lyle McKinnon^{2,3}

¹Département de microbiologie médicale, Université du Manitoba (MB), Canada; ²Département de médecine, Université de Toronto, Toronto (ON), Canada;

³Département de microbiologie médicale, Université de Nairobi, Nairobi, Kenya

Points clés

- C'est une réponse immunitaire aberrante (immunopathologie) qui est la principale cause des décès liés aux pandémies de grippe.
- La réponse immunitaire normale aux infections bactériennes et virales comporte la libération par les cellules du système immunitaire de messagers chimiques (cytokines) qui régulent et coordonnent les réponses immunitaires de l'hôte aux agents pathogènes envahisseurs.
- Un déséquilibre de la réponse cytokinique (tempête cytokinique) peut léser la barrière vasculaire, ce qui entraîne œdème tissulaire, fuite capillaire, défaillance polyviscérale et décès.
- Il n'y a pas qu'un mécanisme à l'origine de la tempête cytokinique associée aux souches pandémiques du virus grippal.
- L'inhibition de cytokines particulières libérées au cours de la tempête cytokinique entraîne une réduction de la pathologie grippale, mais entrave aussi la clairance virale.
- Les options thérapeutiques doivent viser l'ensemble du déséquilibre cytokinique et l'immunopathologie qui y est associée plutôt que d'être plus ciblées.

Le concept de l'immunopathologie

Beaucoup des mécanismes du système immunitaire peuvent porter atteinte à divers agents pathogènes, ainsi qu'aux cellules et tissus de l'organisme. Un très haut degré de spécificité et un réseau complexe de mécanismes d'immunorégulation redondants et se chevauchant ont donc évolué pour que les réactions immunitaires atteignent les envahisseurs dangereux, qu'il s'agisse de virus, de bactéries, de champignons ou de cellules cancéreuses, et non les cellules et tissus normaux de l'hôte. Cette régulation peut toutefois échouer, comme en témoignent les maladies auto-immunes, telles que le lupus et le diabète, qui surviennent quand le système immunitaire s'attaque par inadvertance aux tissus de l'hôte. D'autres exemples de trouble de la spécificité et de la régulation sont les maladies infectieuses en présence desquelles beaucoup des lésions chez l'hôte sont causées par l'immunopathologie, soit des réactions aberrantes déclenchées par un agent infectieux, comme le virus grippal. Pour que l'immunité antivirale soit normale, il faut que les voies inflammatoires soient activées par les systèmes immunitaires inné et adaptatif, mais cette inflammation peut aussi être une arme redoutable qui peut causer de graves maladies si elle n'est pas maîtrisée. La présente analyse met l'accent sur un type particulier de réponse cytokinique, appelé tempête cytokinique, qui a été associée à trois importants virus grippaux, soit le virus H1N1 à l'origine de la pandémie espagnole, le virus de la grippe aviaire H5N1 et le virus H1N1 à l'origine de la pandémie de 2009.

Le rôle des cytokines dans le système immunitaire

Les cytokines sont des protéines qui servent de messagers chimiques et assurent la transmission des signaux entre de nombreux types de cellules et de tissus. Ces molécules jouent un rôle essentiel dans presque tous les processus immunitaires, tels que le trafic, l'activation, la régulation, la survie et la mort des leucocytes, ainsi que la clairance virale à médiation leucocytaire. Divers types de cellules sécrètent des cytokines, tels les macrophages, les polynucléaires neutrophiles, les cellules épithéliales et les lymphocytes T, en général en réaction à un agent pathogène envahisseur. Les cytokines sont

souvent divisées en cytokines pro- et anti-inflammatoires et l'équilibre entre les deux types peut être un important déterminant de l'issue d'une infection¹. Les cytokines pro-inflammatoires, telles que l'interleukine (IL)-1, l'IL-6, le facteur de nécrose des tumeurs (TNF) α et l'interféron (IFN)- γ , servent à mobiliser des cellules au foyer infectieux, augmentent l'expression de facteurs qui accroissent l'adhésion des cellules entre elles et assurent la médiation d'effets antiviraux directs. Il y a aussi une régulation positive des cytokines anti-inflammatoires, telles que l'IL-10 et le facteur de croissance transformant (TGF) β , pendant l'infection, ce qui régule le degré d'inflammation. Cette régulation et d'autres formes de régulation sont cruciales pour empêcher que l'inflammation soit excessive, ce qui peut être plus nuisible qu'utile. Toutefois, en présence de certaines infections et de certains troubles pathologiques, il y a une défaillance de la régulation, ce qui peut causer un déséquilibre de la réponse cytokinique appelé tempête cytokinique, qui entraîne une inflammation démesurée et une augmentation de la morbidité et/ou de la mortalité.

Les tempêtes cytokiniques et leurs séquelles

La tempête cytokinique, ou hypercytokinémie, a été définie comme « une augmentation soudaine des taux circulants de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-1, l'IL-6, le TNF et l'IFN- γ . »² Les tempêtes cytokiniques ont plusieurs causes, dont certaines ne sont pas infectieuses. D'aucuns ont avancé que des molécules appelées superantigènes/superagonistes permettraient la formation de liaisons réciproques entre les récepteurs et la stimulation subséquente de la réaction inflammatoire³. L'exemple le plus connu est un anticorps monoclonal superagoniste anti-CD28, qui semblait, selon les études précliniques, être prometteur pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B³. L'administration de cet anticorps monoclonal a produit une induction rapide (dans les 90 minutes) des cytokines pro-inflammatoires, suivie de l'apparition précoce de maux de tête, nausées, myalgie et autres symptômes. De 12 à 24 heures plus tard, tous les patients étaient dans un état critique et présentaient des signes d'insuffisance rénale, de coagulation disséminée et d'infiltrats pulmonaires.

Chez tous les patients, il a fallu avoir recours à la ventilation, à la perfusion de plasma, aux stéroïdes et à d'autres stratégies thérapeutiques, et le rétablissement a pris entre deux et quatre semaines. Cet essai, catastrophique pour les patients y ayant participé, est un excellent exemple de la dynamique d'une tempête cytokinique grave chez l'humain.

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) [...] est une des principales causes de décès au cours d'une pandémie de grippe. Le mécanisme exact de la survenue du SDRA n'est pas entièrement compris, mais on considère que la production de cytokines inflammatoires est un des principaux facteurs qui y contribuent.

Une tempête cytokinique peut aussi survenir dans un certain nombre d'autres situations, dont celles liées aux infections (voir ci-dessous). Au cours de la plupart des tempêtes cytokiniques, la libération de cytokines entraîne le passage de macrophages, de polynucléaires neutrophiles et de lymphocytes T du sang périphérique au tissu touché par la tempête⁴. Comme on l'a vu ci-dessus, les tempêtes cytokiniques ont des effets destructeurs sur la physiologie de l'hôte qui déstabilisent les interactions entre les cellules endothéliales et lèsent la barrière vasculaire, ce qui entraîne un œdème tissulaire, une fuite capillaire, une insuffisance polyviscérale et, finalement, le décès⁵. Les boucles de rétroaction positive sont une importante caractéristique de ce type de réponse immunitaire, c'est-à-dire que l'inflammation s'aggrave d'elle-même. Cette aggravation est un processus biologique nécessaire à la lutte contre les infections, mais, faute de régulation, ses effets peuvent être dévastateurs.

La réponse immunitaire à la grippe

Le virus grippal peut infecter une vaste gamme d'animaux, mais le foyer infectieux est différent d'une espèce à l'autre. Ce virus cause surtout des infections respiratoires chez les mammifères, dont l'humain et le porc. Il y a de nombreux types et de nombreuses souches de virus grippal. Les principales glycoprotéines de surface du virus qui déclenchent la production d'anticorps protecteurs chez l'hôte sont l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA). Quand apparaît une nouvelle souche du virus de la grippe, qui a souvent des molécules d'HA et de NA différentes, les populations peuvent ne pas avoir d'immunité préexistante contre elle, ce qui accroît le risque de pandémie. Par exemple, en 2009, la plupart des personnes chez qui des anticorps croisés dirigés contre le virus pandémique H1N1 étaient présents avaient plus de 30 ans⁶. La présence d'anticorps protecteurs chez elles s'explique probablement par une exposition antérieure à cette souche du virus. La même raison a été avancée pour expliquer la plus faible mortalité observée chez les personnes âgées au cours de la pandémie de grippe espagnole de 1918-1919. Durant cette pandémie, le taux le plus élevé de mortalité a été observé chez les sujets de 20 à 40 ans⁷.

Le virus grippal cible principalement les cellules épithéliales des voies respiratoires, mais infecte aussi les macrophages alvéolaires. L'immunité à la grippe est très complexe, faisant intervenir des réponses innées et adaptatives ou acquises (anticorps et lymphocytes T). L'immunité innée procure une protection immédiate contre les agents pathogènes envahisseurs. Quand elles sont activées par des composants microbiens, les cellules du système immunitaire inné (monocytes, cellules tueuses naturelles et autres) libèrent de nombreuses cytokines qui peuvent avoir des effets inhibiteurs directs sur le virus ou mobiliser d'autres cellules immunitaires au foyer infectieux. La protection contre la grippe est surtout attribuable à la réponse anticorps, tandis que la réponse à médiation leucocytaire (lymphocytes CD4⁺ et CD8⁺) joue un rôle important dans la clairance du virus. La production de cytokines pro-inflammatoires par les cellules épithéliales et immunitaires accroît la perméabilité vasculaire, ce qui permet à d'autres cellules du système immunitaire de traverser la

barrière endothéliale et d'atteindre le tissu infecté. La réplication virale continue entraîne un afflux de cellules immunitaires vers le foyer infectieux et une augmentation de la production de cytokines. En l'absence de mécanismes de régulation, cette boucle de rétroaction positive entre les cytokines et les cellules immunitaires produit une hypercytokinémie, ce qui finit par causer de graves lésions chez l'hôte.

En dépit de fortes réponses anticorps spécifiques aux souches du virus de la grippe saisonnière [chez les patients de 20 à 50 ans], les anticorps ne se sont pas liés efficacement au virus H1N1 [de la pandémie de 2009], ce qui a entraîné la formation d'un complexe immun et une grave inflammation pulmonaire.

Les tempêtes cytokiniques au cours d'une pandémie de grippe

On se demande depuis longtemps pourquoi certaines souches du virus grippal causent des pandémies aiguës. Il est tout probable que de nombreux facteurs interviennent, dont les conditions sociales qui prévalent et l'état de la santé publique (facteurs qui auraient tous deux joué un rôle dans la propagation de la grippe espagnole de 1918-1919), les facteurs de virulence de certaines souches du virus grippal (dont le tropisme cellulaire)⁸, la présence d'une immunité humorale préexistante dans une population donnée⁹ et les facteurs liés à la réponse de l'hôte. Les facteurs de risque de grippe saisonnière sont en général caractérisés par des troubles sous-jacents, tels que l'immunosuppression, et sont donc plus courants dans certains groupes, par exemple les personnes âgées. Toutefois, dans le cas du virus pandémique H1N1 de 2009, il n'y avait pas de troubles sous-jacents chez près de la moitié des patients hospitalisés ou décédés et le risque semblait être

particulièrement élevé chez les femmes enceintes¹⁰. Les cas dans lesquels une nouvelle souche pandémique du virus grippal infecte et tue des personnes qui semblent en bonne santé sont manifestement inquiétants des points de vue clinique et de la santé publique.

Il est important de souligner que ce n'est pas l'absence ou la présence de cytokines pro- ou anti-inflammatoires qui détermine l'issue de l'infection, mais plutôt l'équilibre entre les deux.

Les données issues de travaux sur des singes semblent indiquer que la gravité de la réaction inflammatoire initiale est le facteur qui permet de distinguer les souches pandémiques du virus grippal des souches circulantes ordinaires¹¹. Quand l'infection grippale est grave, on croit qu'une infection massive des cellules épithéliales des voies respiratoires cause l'apoptose (mort cellulaire programmée) et la mort cellulaire par nécrose, ce qui déclenche la surproduction de cytokines pro-inflammatoires^{2, 3, 12}. Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), qui réduit les taux d'oxygène dans le sang, est une des principales causes de décès au cours d'une pandémie de grippe. Le mécanisme exact de la survenue du SDRA n'est pas entièrement compris, mais on considère que la production de cytokines inflammatoires est un des principaux facteurs qui y contribuent¹³. Des expériences sur des souris infectées par le virus de la grippe de 1918 ont montré qu'il y avait chez elles une augmentation significative des concentrations pulmonaires de plus de dix cytokines et chimiokines inflammatoires^{7, 14}. Une récente étude sur des singes a montré que six jours après l'infection par le virus de la grippe de 1918, la concentration d'IL-6 était de 6 à 19 fois plus élevée. Toutefois, au cours de la même étude, chez les singes infectés par le virus de la grippe de 1918, l'expression des gènes IFN- α , ainsi que d'autres gènes nécessaires à l'activation des réponses antivirales, était très

réduite par rapport aux singes infectés par le virus témoin¹⁵, ce qui donne à penser que des IFN de type I, tels que l'IFN- α , pourraient jouer un rôle important dans la clairance virale et la létalité de l'infection¹⁵. Les virus de la grippe pandémique H5N1 et de 1918 sont associés à une mobilisation excessive et précoce de macrophages et de polynucléaires neutrophiles dans les poumons, ce qui entraîne une augmentation de la production de cytokines (IL-1 β , TNF α , IFN- γ , etc.)¹⁶. On a montré que le virus H5N1 infectait des cellules du système immunitaire inné, dont les cellules dendritiques (CD) et les cellules tueuses naturelles (NK), ce qui pourrait contribuer à la dissémination virale et à l'altération de la réponse immunitaire¹⁷. Par rapport au virus H1N1 humain, les virus H5N1 sont de plus puissants inducteurs des cytokines pro-inflammatoires dans les cellules épithéliales primaires des voies respiratoires humaines, et cette hyper-induction des cytokines contribue vraisemblablement à l'aggravation de la maladie que cause le virus H5N1¹⁸.

Des mutations particulières des protéines produites par le virus grippal ont aussi été liées à la propension au déclenchement de tempêtes cytokiniques. Toutes les souches du virus grippal contiennent la protéine NS1, qui est connue pour atténuer les réponses de l'IFN de type I, ce qui produit des virus grippaux ayant une plus grande capacité de réplication. Une étude sur le gène NS1 provenant de la souche H5N1 du virus de la grippe aviaire a démontré qu'une nouvelle mutation, comparativement aux souches du virus de la grippe saisonnière, augmente de façon radicale la résistance de cette souche aux cytokines antivirales¹⁹. De telles nouvelles mutations pourraient contribuer à la capacité des souches pandémiques de causer une tempête cytokinique mortelle. Une réduction de la réponse antivirale entraîne une augmentation de la réplication virale et des lésions tissulaires, ce qui altère l'équilibre des cytokines et produit une tempête cytokinique. Ces constatations donnent à penser qu'il pourrait y avoir un lien entre les tempêtes cytokiniques et les caractéristiques de certaines souches de virus grippaux.

Des anomalies de l'immunité de l'hôte peuvent aussi entraîner des tempêtes cytokiniques. Une étude a été menée récemment pour déterminer

pourquoi le virus de la grippe H1N1 de 2009 avait été aussi mortel chez des personnes de 20 à 50 ans en relativement bonne santé, mais en apparence moins virulent chez les jeunes et les personnes âgées²⁰. En dépit de fortes réponses anticorps spécifiques aux souches du virus de la grippe saisonnière chez ces patients, les anticorps ne se sont pas liés efficacement au virus H1N1, ce qui a entraîné la formation d'un complexe immunitaire et une grave inflammation pulmonaire. Comme ces anticorps étaient moins susceptibles d'être présents chez les jeunes et comme les anticorps étaient probablement plus spécifiques de la souche pandémique H1N1 chez les personnes âgées, ces groupes étaient moins exposés à la complication. Selon l'examen histologique des poumons de 1957 victimes de la pandémie de grippe, cette pathologie pourrait être pertinente pour plus d'une pandémie. Par conséquent, les taux élevés d'anticorps non protecteurs et l'inflammation provoquée par un complexe immunitaire pourraient être une des raisons de l'augmentation de la concentration des cytokines pro-inflammatoires associée aux souches pandémiques du virus grippal et à la tempête cytokinique.

Avenues thérapeutiques possibles

Les traitements antiviraux qui ciblent directement le virus (les inhibiteurs de la NA [oseltamivir et zanamivir] et les inhibiteurs de la protéine M2 [amantadine et rimantadine]) sont actuellement la pierre d'assise du traitement de la grippe. La résistance aux inhibiteurs de la protéine M2 est très répandue parmi les souches du virus de la grippe saisonnière et de la grippe pandémique, tandis que la résistance à l'oseltamivir est surtout le propre du virus de la grippe saisonnière, n'étant pas très courante parmi les souches du virus de la grippe pandémique²¹. Le succès du traitement par l'oseltamivir et le zanamivir vient du fait que la plupart des virus grippaux ont du mal à altérer la NA ciblée par ces médicaments, ce qui rend l'échappement viral difficile. Toutefois, un petit nombre de cas de résistance à l'oseltamivir du virus (H1N1) de la pandémie de 2009 et du virus H5N1 ont été signalés dans plusieurs pays^{21, 22}. L'infection par une souche du virus H5N1 résistante à l'oseltamivir chez des patients vietnamiens a causé des décès malgré la mise en route précoce du

traitement²³. Les taux élevés de résistance aux médicaments actuels sont inquiétants et démontrent que d'autres options thérapeutiques sont nécessaires²⁴, dont des traitements qui ciblent la réponse immunitaire de l'hôte. On a montré que les anti-inflammatoires qui atténuent les réponses cytokiniques pendant l'infection grippale réduisent la morbidité et la mortalité chez la souris^{25, 26}. Chez des souris infectées par le virus H5N1, l'association du traitement antiviral au traitement immunomodulateur a réduit la mortalité²⁷. Certains anti-inflammatoires sont utilisés pour le traitement de l'auto-immunité, dont les inhibiteurs du TNF, qui pourraient être utiles contre la tempête cytokinique pendant une infection grippale aiguë²⁸. Toutefois, cette démarche pose un important problème qu'il faudra régler, toute suppression de l'activation immunitaire pouvant aussi atténuer les réponses nécessaires à l'élimination de l'infection.

Des nombreuses études ont été menées pour déterminer si l'inhibition des cytokines inflammatoires pouvait réduire la morbidité et la mortalité associées à l'infection grippale. Chez des souris chez qui il n'y avait pas d'IL-6, la gravité de l'infection grippale était nettement moindre, mais la clairance virale était plus lente, ce qui démontre qu'il y a des effets positifs et négatifs^{29, 30, 31}. Des résultats semblables ont été obtenus au cours d'études sur d'autres cytokines pro-inflammatoires (dont l'IFN- γ , l'IL-1 α et l'IL-1 β), ce qui corrobore la conclusion selon laquelle l'inhibition des cytokines qui contribuent à la tempête cytokinique peut réduire l'immunopathologie, mais entrave aussi la clairance virale³². Ces études font ressortir les défis inhérents à la mise au point de traitements qui produisent une atténuation sélective des réponses néfastes de l'hôte sans entraver les réponses immunitaires nécessaires à la clairance virale.

Une récente étude a remis en question l'hypothèse voulant que les tempêtes cytokiniques soient la principale cause de la pathologie produite par la grippe, en démontrant que des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF α , l'IL-6 et le CCL2 ou l'administration de glucocorticoïdes (suppression des cytokines) ne protégeaient pas les souris contre un virus H5N1 mortel³³. Ces données indiquent que l'inhibition précoce de la réplication virale par des médicaments qui ciblent directement le virus grippal pourrait être plus prometteuse que

l'inhibition des réponses cytokiniques. Il est important de souligner que ce n'est pas l'absence ou la présence de cytokines pro- ou anti-inflammatoires qui détermine l'issue de l'infection, mais plutôt l'équilibre entre les deux. Les données actuelles montrent que le traitement par des immunomodulateurs, tels que les corticostéroïdes, n'avait pas été associé à une réduction de la mortalité et de la morbidité au cours des poussées de grippe H5N1 en Asie, et ce traitement n'est d'ailleurs pas recommandé par l'Organisation mondiale de la santé²².

Récemment, London et ses collaborateurs ont proposé une façon de combattre les aspects négatifs de la tempête cytokinique : le renforcement de la structure vasculaire de l'hôte par l'activation de voies de signalisation données³⁴. Cette démarche a produit une réduction de la perméabilité de l'endothélium pulmonaire, réduit la gravité de l'atteinte pulmonaire et augmenté la survie chez des souris exposées au virus H1N1. L'amélioration de la stabilité vasculaire pourrait être une démarche thérapeutique plus pratique que l'inhibition de chaque cytokine qui contribue à la tempête cytokinique. Comme ce traitement cible les symptômes et non une voie donnée, il pourrait être utile contre des troubles divers, dont la septicémie, le SDRA et la polyarthrite rhumatoïde. Toutefois, un des désavantages de ce traitement est que pour être efficace, il doit être administré très tôt, sans quoi l'atteinte vasculaire peut être trop importante pour pouvoir être réparée. Il faudra manifestement que d'autres recherches soient menées pour que de tels concepts d'immunomodulation puissent être appliqués en clinique.

Malgré tous les comptes rendus publiés sur la grippe au cours des deux dernières années, on ne comprend toujours pas très bien l'origine de la morbidité et de la mortalité marquées associées aux souches grippales pandémiques. Un des mécanismes possibles est le déclenchement d'une tempête cytokinique et le déséquilibre entre les réponses immunitaires protectrices et pathogènes. Comme les tempêtes cytokiniques sont probablement déclenchées par divers mécanismes, les options thérapeutiques devraient cibler le déséquilibre cytokinique global et l'immunopathologie qui y est associée plutôt que les diverses cytokines qui contribuent aux tempêtes. Il

faudra bien sûr mener d'autres recherches pour comprendre totalement la pathogenèse des virus grippaux pandémiques et les corrélations entre les tempêtes cytokiniques et la gravité de la maladie, et ces recherches pourraient mener à la découverte de meilleures démarches pour la lutte contre la prochaine pandémie de grippe.

Références

1. Rouse, B. T. & Sehrawat, S. Immunity and immunopathology to viruses: what decides the outcome? *Nat Rev Immunol* 10, 514-26. (2010).
2. Croft, M. The role of TNF superfamily members in T-cell function and diseases. *Nat Rev Immunol* 9, 271-85 (2009).
3. Schraven, B. & Kalinke, U. CD28 superagonists: what makes the difference in humans? *Immunity* 28, 591-5 (2008).
4. Eichelberger, M. et al. Clearance of influenza virus respiratory infection in mice lacking class I major histocompatibility complex-restricted CD8+ T cells. *J Exp Med* 174, 875-80 (1991).
5. Bautista, E. et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 362, 1708-19. (2010).
6. Hancock, K. et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med* 361, 1945-52 (2009).
7. Gross L.J.P., Thompson WW. Observations on mortality during the 1918 influenza pandemic. *Clin Infect Dis.* 33(8): 1375-8. (2001).
8. Itoh, Y. et al. In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature* 460, 1021-5 (2009).
9. Ahmed, R. et al. Protective immunity and susceptibility to infectious diseases: lessons from the 1918 influenza pandemic. *Nat Immunol* 8, 1188-93 (2007).
10. Donaldson, L. J. et al. Mortality from pandemic A/H1N1 2009 influenza in England: public health surveillance study. *BMJ* 339, b5213 (2009).
11. Cilloniz, C. et al. Lethal influenza virus infection in macaques is associated with early dysregulation of inflammatory related genes. *PLoS Pathog* 5, e1000604 (2009).
12. Taubenberger, J. K. et al. Initial genetic characterization of the 1918 "Spanish" influenza virus. *Science* 275, 1793-6 (1997).

13. Bhatia, M. & Moochhala, S. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. *J Pathol* 202, 145-56 (2004).
14. Kobasa, D. et al. Enhanced virulence of influenza A viruses with the haemagglutinin of the 1918 pandemic virus. *Nature* 431, 703-7 (2004).
15. Kobasa, D. et al. Aberrant innate immune response in lethal infection of macaques with the 1918 influenza virus. *Nature* 445, 319-23 (2007).
16. Perrone, L. A. et al. H5N1 and 1918 pandemic influenza virus infection results in early and excessive infiltration of macrophages and neutrophils in the lungs of mice. *PLoS Pathog* 4, e1000115 (2008).
17. Peiris, J. S. et al. Innate immune responses to influenza A H5N1: friend or foe? *Trends Immunol* 30, 574-84 (2009).
18. Chan M. C. W. et al. Proinflammatory cytokine responses induced by influenza A (H5N1) viruses in primary human alveolar and bronchial epithelial cells. *Respiratory Research*. 6:135. (2005).
19. Seo, S. H. et al. Lethal H5N1 influenza viruses escape host anti-viral cytokine responses. *Nat Med* 8, 950-4 (2002).
20. Monsalvo, A.C. et al. Severe pandemic 2009 H1N1 influenza disease due to pathogenic immune complexes. *Nature Medicine*. Publication avancée en ligne. (2010)
21. Lignes directrices de l’OMS pour la prise en charge pharmacologique de la grippe pandémique H1N1 2009 et des autres virus grippaux (en anglais seulement). OMS
22. Prise en charge clinique de l’infection humaine par le virus A(H5N1) de la grippe aviaire. OMS
23. de Jong M. D. et al. Oseltamivir Resistance during Treatment of Influenza A (H5N1) Infection. *N Engl J Med*. 353(25): 2667 - 2672. (2005).
24. Kandun, I. N. et al. Factors associated with case fatality of human H5N1 virus infections in Indonesia: a case series. *Lancet* 372, 744-9. (2008).
25. Alleva, L. M. et al. Using Complementary and Alternative Medicines to Target the Host Response during Severe Influenza. *Evid Based Complement Alternat Med* (2009).
26. Marsolais, D. et al. A critical role for the sphingosine analog AAL-R in dampening the cytokine response during influenza virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106, 1560-5 (2009).
27. Zheng, B. J. et al. Delayed antiviral plus immunomodulator treatment still reduces mortality in mice infected by high inoculum of influenza A/H5N1 virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 8091-6. (2008).
28. Chan, A. C. & Carter, P. J. Therapeutic antibodies for autoimmunity and inflammation. *Nat Rev Immunol* 10, 301-16. (2010).
29. Kozak W. et al. Sickness behavior in mice deficient in interleukin-6 during turpentine abscess and influenza pneumonitis. *Am J Physiol*, 272: R621-R630. (1997).
30. Larsen D. L. et al. Coadministration of DNA encoding interleukin-6 and hemagglutinin confers protection from influenza virus challenge in mice. *J Virol*. 72: 1704-1708. (1998).
31. Lee S. W. et al. IL-6 induces long-term protective immunity against a lethal challenge of influenza virus. *Vaccine*, 17: 490-496. (1999).
32. La Gruta L. et al. A question of self-preservation: immunopathology in influenza virus infection. *Immunology and Cell Biology*, 85, 85–92. (2007).
33. Salomon, R. et al. Inhibition of the cytokine response does not protect against lethal H5N1 influenza infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 12479-81 (2007).
34. London, N. R. et al. Targeting Robo4-dependent Slit signaling to survive the cytokine storm in sepsis and influenza. *Sci Transl Med*, 2, 23ra19. (2010).

La production du présent document a été rendue possible grâce à la contribution financière de l’Agence de la santé publique du Canada. Les opinions qui y sont exprimées ne reflètent pas nécessairement le point de vue de l’Agence de la santé publique du Canada.