

VIROLOGIE



# LE VIRUS DE LA GRIPPE

***Variabilité des virus à ARN***





**Objectif du cours :** Comprendre l'évolution rapide des virus influenza et le retentissement physiopathologique sur les populations

Salut les shegueys,

je vous souhaite bon courage pour la lecture de ce premier cours de Viro.

Il y a beaucoup de nouveau vocabulaire au départ, mais après plusieurs lectures ça va le faire. ❤️

Peu importe ce que vous avez fait au premier exam, donnez tout pour ce second semestre !

## I - Classification et Structure du virus de la grippe

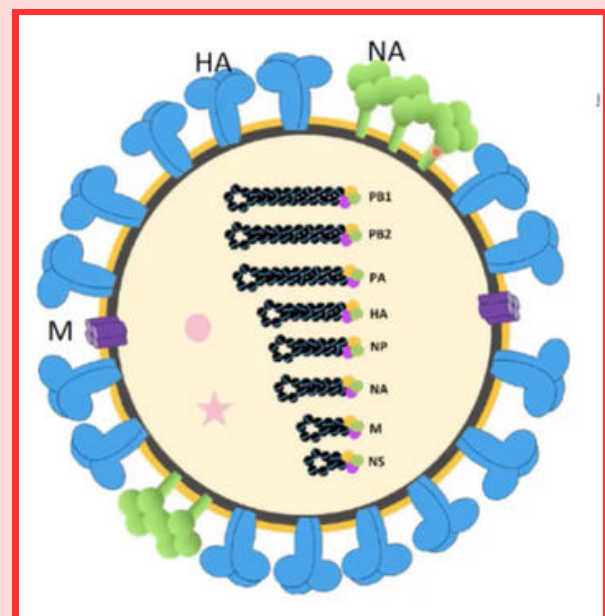
- **Famille :** Orthomyxoviridae
- **Genre :** Influenzavirus
- **Types :** Virus influenza A, B et C

Seuls les virus influenza de types A et B sont responsables de la grippe, le virus influenza de type C est responsable de rhinites



- o Ce sont des virus enveloppés (donc fragiles), sphériques, à capsid hélicoïdale.
- o Leur génome est constitué de 8 fragments d'ARN simple brin à polarité négative (7 pour le C) (à l'intérieur de la capsid).
- o Parmi ces 8 fragments d'ARN, 1 code pour l'**Hémagglutinine (HA)** et 1 pour la **Neuraminidase (NA)**.

Ces deux glycoprotéines sont ancrées dans l'enveloppe virale et sont essentielles dans la physiopathologie de la maladie.



### Enveloppe où sont ancrées les glycoprotéines

- **Hémagglutinine (HA)** (de 1 à 16) : permet l'attachement du virus à la cellule cible
- **Neuraminidase (NA)** : permet le détachement du virus de la cellule cible (lors du bourgeonnement)

**Capsid hélicoïdale** (il y en a **8**) : composée de nucléoprotéines (en noir) associées aux polymérases (cercles jaunes, roses et verts)

Génome (**segmenté++**) : ARN linéaire simple brin de polarité négative (traits bleus sur les nucléoprotéines)

## II - Nomenclature des virus influenza

Les virus influenza de type A sont définis par leurs **sous-types** (fonction du type hémagglutinine (H) et de Neuraminidase (N) présent à la surface du virus) : H1N1, H3N2, H5N1, H7N9 ... Il existe 18 sous-types de HA et 11 de NA.

### Nomenclature des virus Influenza de type A

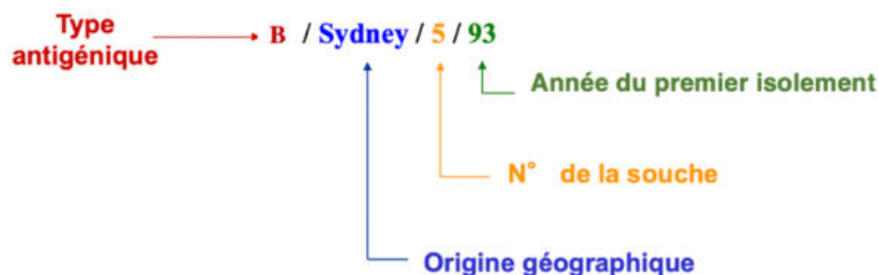


Dans cet exemple, il s'agit de la 5<sup>ème</sup> souche séquencée au cours de l'année 1993



Les 18 sous-types d'HA et les 11 sous-types de NA ont été décrits chez la chauve-souris. Parmi ceux-là, 16 sous-types d'HA et 9 de NA ont été retrouvés chez les oiseaux. Chez l'Homme, on a retrouvé 3 sous-types de HA et 2 de NA (voir pandémies.)

### Nomenclature des virus Influenza de type B



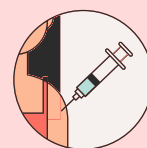
## III- Composition des vaccins anti-grippaux

On observe l'évolution de la composition des vaccins au cours des années avec les différents types **de virus influenza A et B**. Ce vaccin se compose de :

- (une souche A/H1N1 + une souche A/H3N2) - (désormais 2)
- On parle de vaccin quadrivalent (4 souches de virus différents)

Le vaccin antigrippal est **réactualisé chaque année**. Les types de virus influenza composant ce vaccin dépendent :

- Des virus qui circulaient l'année précédente en France
- Des virus qui circulaient dans les 6 mois d'été dans l'hémisphère Sud.



## IV- Particularités des virus influenza

### A) Réservoir animal des virus influenza de type A

**Les virus influenza de type A infectent l'Homme et de nombreuses espèces animales.** Ils sont responsables des épidémies saisonnières de grippe et des pandémies grippales.

**Les virus influenza de type B et C infectent exclusivement l'homme** et seuls les virus de types B sont responsables d'épidémies saisonnières de grippe (type C = rhinites).

**La grippe A est une anthroponose** (= virus infectant l'homme (anthropo) et les animaux (zoonose) dont le réservoir naturel est constitué par les oiseaux aquatiques.



## L'infection aviaire par les Virus Influenza A concerne :

- **Les oiseaux sauvages aquatiques** (oiseaux migrateurs) = réservoir naturel : infections digestives en général inapparentes
- **Les oiseaux domestiques** : les canards, très résistants ou les poules, dindes, plus sensibles à l'infection (élevages industriels)

La transmission se fait par **voie oro-fécale**.

Les virus présents dans les déjections peuvent perdurer pendant de longues périodes dans les **étendues d'eau douce**, favorisant la **dissémination par les oiseaux migrateurs**.

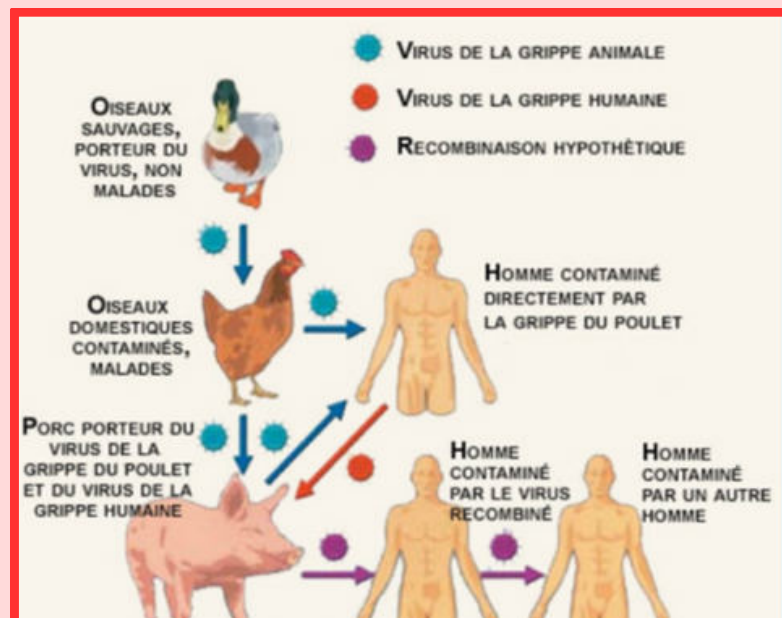
La quasi-totalité des sous-types viraux connus (16 sous-types de HA et 9 de NA) est retrouvée chez les oiseaux aquatiques sauvages.

Mais ces virus Influenza du réservoir aviaire sont en règle générale **incapables** d'infecter l'Homme.

Quelquefois, on observe des événements de franchissement de barrière entre les différentes espèces, favorisés par **la grande variabilité des virus Influenza**.

Cependant, les virus aviaires peuvent infecter le porc, le cheval, le furet, le vison ou encore les cétacés.

Or dans un hôte intermédiaire comme **le porc** (**seul le porc est un hôte intermédiaire**), pouvant être **co-infecté** par des virus aviaires et humains, il peut y avoir un échange d'un ou de plusieurs fragments de génome, avec **émergence d'une nouvelle souche virale** (cf ci- dessous).



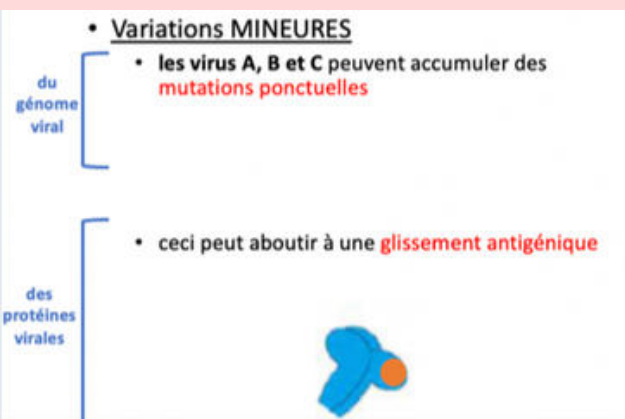
## B) Variabilité des virus influenza de type A et B

Les virus Influenza connaissent une **évolution génétique et antigénique rapide**. La variabilité génétique des virus influenza repose sur **deux mécanismes génétiques** : les **mutations ponctuelles** (concernant les virus A, B et C) et les **réassortiments génétiques** (concernant uniquement les virus A).

Si ces modifications génétiques concernent les **régions codant pour les protéines virales de surface** (hémagglutinine et neuraminidase) cela aura des conséquences sur la diffusion de l'infection.

## C) Évolution du génome des virus influenza

### 1/ Les mutations ponctuelles des virus influenza de type A et B (= variations mineures)



#### Les mutations ponctuelles des virus influenza de type A et B (= variations mineures)

La réplication des génomes des virus influenza est réalisée par une **enzyme** (= polymérase) **virale**.

Cette polymérase va faire des « **erreurs de recopiage** ».

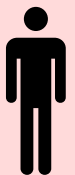
On voit ainsi apparaître des **mutations ponctuelles**, s'accumulant lors des cycles de réplication à cause de l'**absence d'activité correctrice de la polymérase virale**.

Si les mutations sont localisées dans les **gènes de l'hémagglutinine et, dans une moindre part, de la neuraminidase**, elles entraînent une **modification des protéines de surface du virus** (HA ou NA).

Ce phénomène est appelé **GLISSEMENT ANTIGÉNIQUE**.

D'un point de vue épidémiologique, cela correspond à l'introduction d'un **nouveau variant** dans la population humaine. Ce dernier échappe partiellement au système immunitaire de l'hôte et est responsable d'une **ÉPIDÉMIE** par diminution de l'immunité croisée.

Ainsi, l'immunité acquise au cours d'une grippe n'est pas efficace à 100% sur les souches des années suivantes (à cause des modifications antigéniques touchant les protéines d'enveloppe du virus), ce qui explique les **réinfections successives au cours de la vie d'un individu**.



Les variations mineures existent chez tous les virus à ARN.

### 2/ Les réassortiments génétiques des virus influenza de type A (= variations majeures)

Le nouveau virus résulte d'un échange de fragments de génome viral entre un virus d'origine animale et un virus d'origine humaine co-infectant la même cellule. En effet, lorsque deux virus différents se répliquent dans une même cellule, l'incorporation des segments génomiques dans les particules virales nouvellement formées est aléatoire.

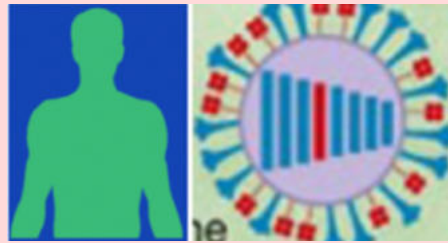
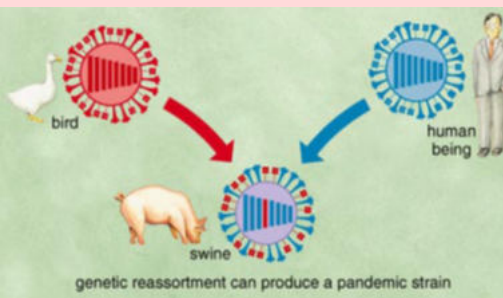


**seul le porc peut être co-infecté par des virus aviaires et des virus humains**



Les réassortiments génétiques sont à l'origine de la production de nouveaux virions ayant un génome mixte dans un hôte intermédiaire (= le porc).

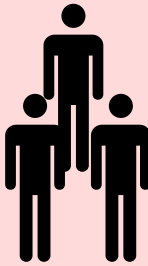
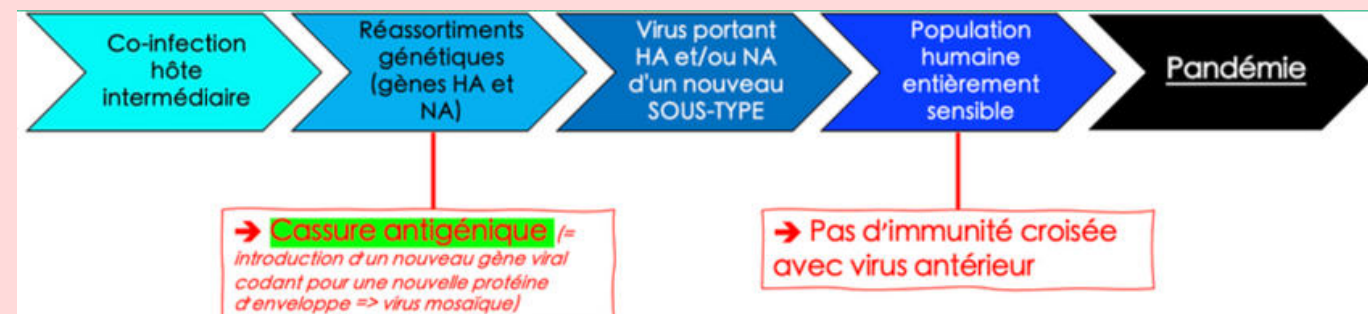
**Ce processus ne touche QUE les virus influenza de type A & C'est un processus évolutif brutal ⚠**



## Virus Mosaïque

On voit que parmi les 8 fragments génomiques du nouveau virus, certains proviennent de l'oiseau, d'autres de l'Homme.

Si les **réassortiments génétiques impliquent les gènes de l'hémagglutinine et de la neuraminidase**, ils sont à l'origine d'une **CASSURE ANTIGÉNIQUE** = introduction d'un nouveau gène viral codant pour une nouvelle protéine de l'enveloppe et donnant naissance à un virus mosaïque (infectant l'Homme). D'un point de vue épidémiologique, la **cassure antigénique** est l'introduction dans la population humaine d'un virus portant une hémagglutinine et/ou une neuraminidase d'un **sous-type nouveau** (nouvelles protéines de l'enveloppe). Il n'y a donc pas d'immunité croisée avec les virus antérieurs et l'ensemble de la population humaine est sensible à ce nouveau virus (= **population immunologiquement naïve**) qui peut alors initier une **PANDÉMIE**.



Les variations majeures sont **SPÉCIFIQUES** des virus influenza de type A car ce sont les seuls virus avec un génome fragmenté pouvant infecter l'Homme et un hôte intermédiaire.

## Les virus grippaux peuvent évoluer énormément

- Du fait de leur génétique, **ils sont fragmentés** (permettant les échanges)
- Du fait de leur **polymérase qui commet des erreurs**
- Du fait que les **virus de type A** peuvent infecter des oiseaux et des hôtes intermédiaires



## V- Épidémies et Pandémies grippales

**Les virus influenza de type A et B sont à l'origine des épidémies de grippe saisonnière dans les régions tempérées :**

- De novembre à mars dans l'hémisphère Nord
- De mai à septembre dans l'hémisphère Sud

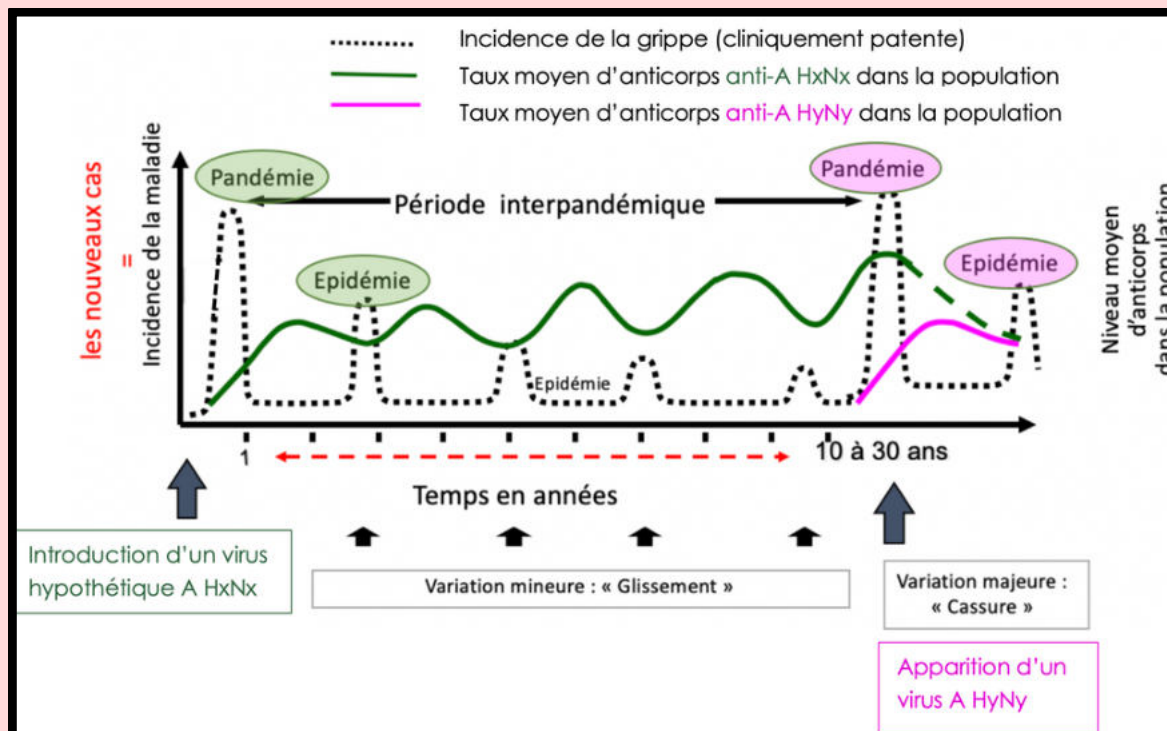


En effet, des conditions climatiques associant une température froide et une humidité relative enlevée (période hivernale) favoriseraient la propagation du virus. Les épidémies durent entre 3 et 5 mois.

Les épidémies grippales sont surveillées par les laboratoires, qui envoient chaque semaine, des données pour savoir quels virus influenza circulent.

Elles font également l'objet d'une **veille épidémiologique** qui repose sur des réseaux de praticiens de ville (Réseaux Sentinelles en France) et hospitaliers, qui déclarent les cas suspects de grippe. 🔍

## Représentation schématique des épidémies et pandémies de grippe :

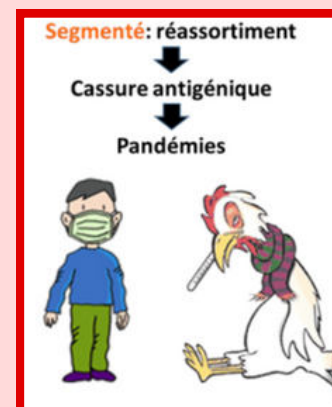


**L'introduction d'un nouveau virus (HxNx)** entraîne une incidence importante de la maladie avec la mise en route de la réponse immunitaire collective (mais elle est faible) : c'est une **PANDÉMIE** (La population n'a pas d'immunité liée aux infections précédentes ou à la vaccination).

Lors des périodes **inter-pandémiques**, les **variations génétiques étant mineures**, les nouvelles souches dominantes d'une année sur l'autre sont dues à des phénomènes de **glissement antigénique**. Ces souches sont responsables **d'ÉPIDÉMIES**.

Lors de la première **épidémie**, l'incidence de la maladie dans la population est **diminuée** par rapport à celle observée lors de la pandémie (car le taux moyen d'anticorps anti A HxNx dans la population ne part pas de 0, certaines personnes sont déjà en partie immunisées) mais est **supérieure à celles des épidémies suivantes** (car l'immunité collective de la population croît au cours de la période inter pandémique, avec un petit boost après chaque épidémie).

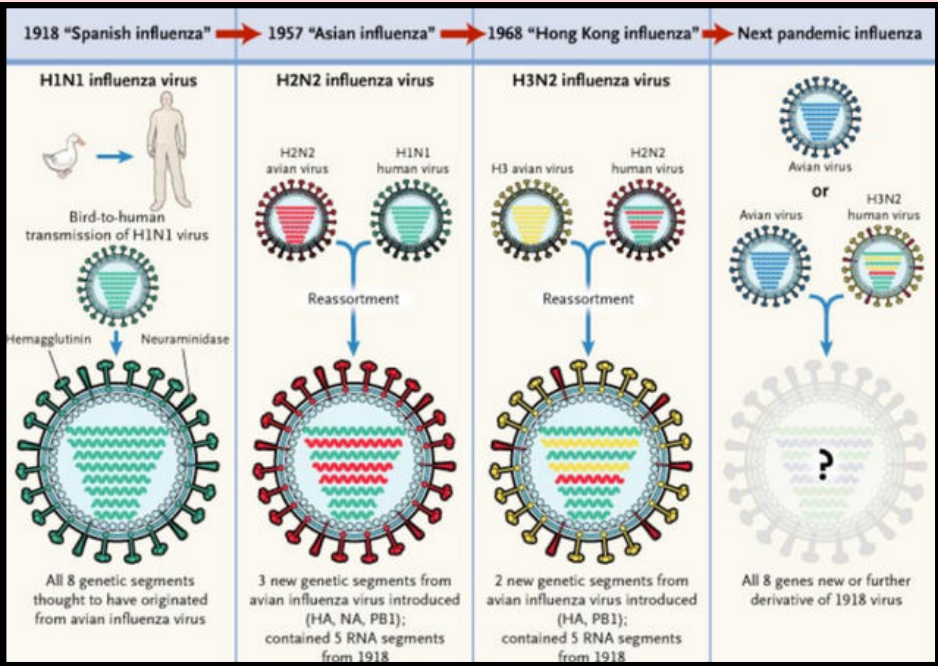
**La population générale finit par être protégée contre ce sous-type HxNx.**



Quand émerge une souche provenant d'une **cassure antigénique (HyNy)** (échange, dans le porc, de l'HA ET de la NA), **l'ensemble de la population mondiale est réceptive à ce nouveau virus** (aucune immunité) et l'épidémie prend des proportions considérables en termes d'incidence : on parle alors de **PANDÉMIE**. Une immunité collective se met alors en place dans la population.

**Ces pandémies peuvent être à l'origine d'une mortalité très importante au niveau mondial.**

Pandémies historique



La première pandémie recensée en 1918 (après la 1ère guerre mondiale) était due à un franchissement de barrière génétique entre l’oiseau et l’Homme

(virus aviaire H1N1 infectant directement l’Homme = rarissime).  
  
La population humaine ne connaissait ce virus ni pour son hémagglutinine, ni pour sa neuraminidase.

Cette grippe espagnole a fait autant de morts que la guerre.

Cette dernière a été décrite sur le territoire espagnol mais a débuté aux USA puis s’est diffusée en Europe pendant la guerre (à cause des soldats infectés).

Le virus H1N1 a continué à circuler dans la population jusqu’en 1957 où il a subi un réassortiment avec le virus aviaire H2N2, en échangeant 3 fragments. Deux de ces fragments codaient pour l’hémagglutinine et la neuraminidase. Toute la structure externe du virus a donc été modifiée, rendant le système immunitaire incapable de la reconnaître ➡ **PANDÉMIE (grippe Asiatique)**  
  
Ce virus H2N2 a ensuite circulé jusqu’en 1968, date à laquelle il s’est recombiné avec le virus aviaire H3. Il a échangé deux fragments, dont un codant pour l’hémagglutinine (formant le virus H3N2) ➡ **PANDÉMIE (grippe de Hong Kong)**  
  
Quand est ce que la prochaine pandémie de grippe aura lieu (sachant que les virus H3N2 et H1N1 circulent dans la population) ?

Type	A	B	C
	✓	✓	✓
	✓	✗	✗
Épidémies	✓	✓	✗ <small>Rhinites saisonnière</small>
Mutations ponctuelles	✓	✓	✓
Pandémies	✓	✗	✗
Réassortiments génétiques	✓	✗	✗



Dédi à ma mère, qui a plus stressé que moi pendant la P1 et qui m'a attendue pour regarder les nouveaux épisodes de TWD

Dédi à ma soeur Léna et ses messages motivants à la Tibo inShape pendant que j'étais en PLS

Dédi à mon père qui venait me chercher avec des cookies à la fin de chaque cours 🍪

Dédi à Wady le beau frère le plus stylé que j'aurai pu avoir

Bref dédi à ma famille, j'aurais pas réussi sans votre soutien ❤️

Dédi à Camila, ma future avocate, je t'ai envoyé 2309 heures de vocaux cette année (j'en avais des choses à dire)

Dédi à Asmaa, de m'avoir fait dehak malgré le stress 😎

Dédi à Emma, je crois en toi pour cette année t'es la meilleure, peut être qu'un jour t'arrêtera de flop 🙏

Dédi à Clément le mec le plus cringe que je connaisse 🤪

Dédi à Ilyass, tellement de flow que Leto a peur pour sa carrière 🤞

Dédi à Ambre, le cerveau 🧠 (tu vas gérer ton concours)

