

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

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

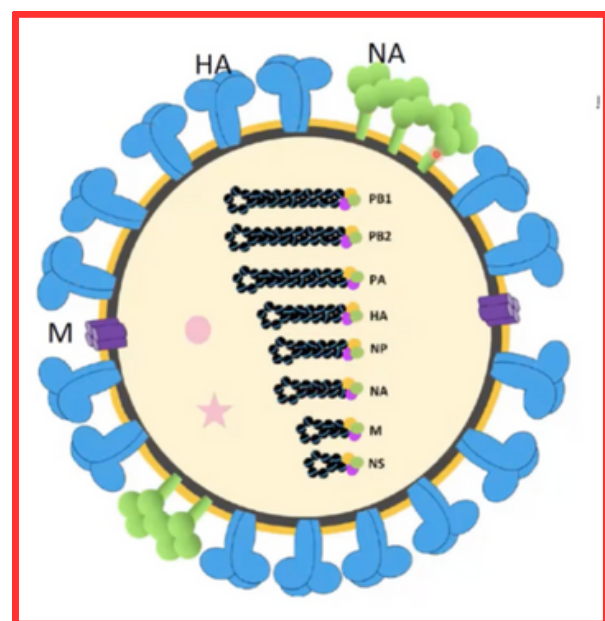
- **Famille :** Orthomyxoviridae
- **Genre :** Influenzavirus
- **Types :** Virus influenza A, B et C

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



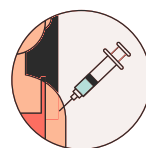
## III- Composition des vaccins anti-grippaux

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.

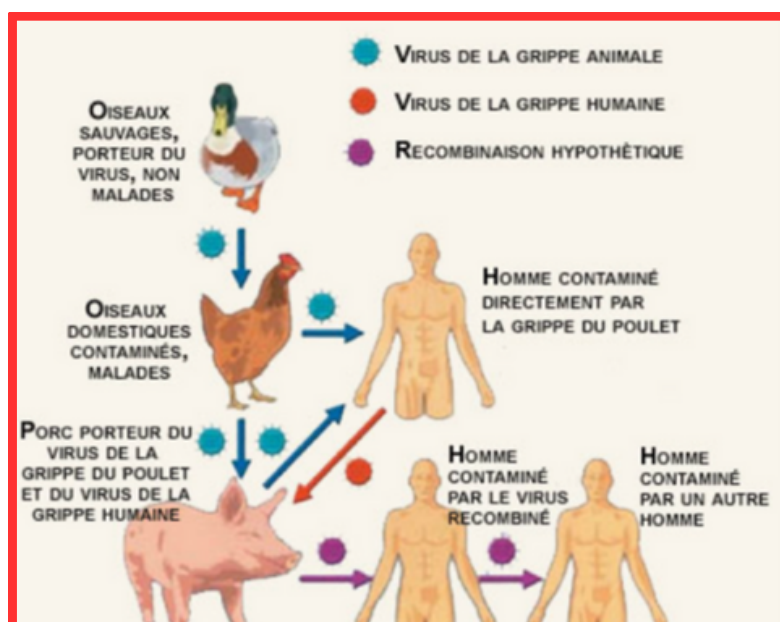
La quasi-totalité des sous-types viraux connus (16 sous-types de HA et 9 de NA) est retrouvée chez les oiseaux aquatiques sauvages.

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).



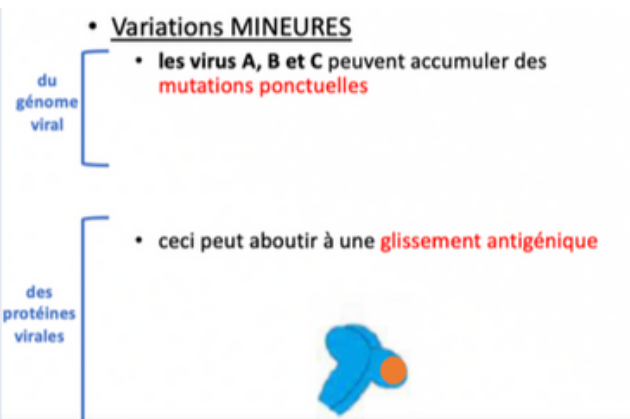
## B) Variabilité des virus influenza de type A et B

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.



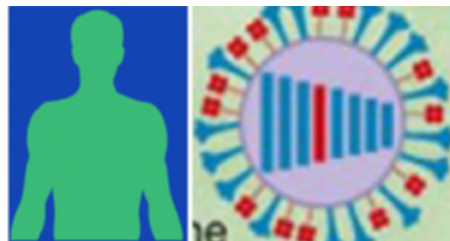
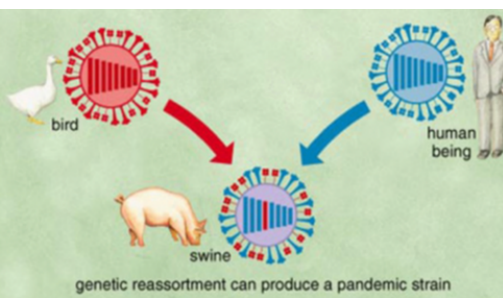
**seul le porc peut être co-infecté par des virus aviaires et des virus humains**



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** ⚠



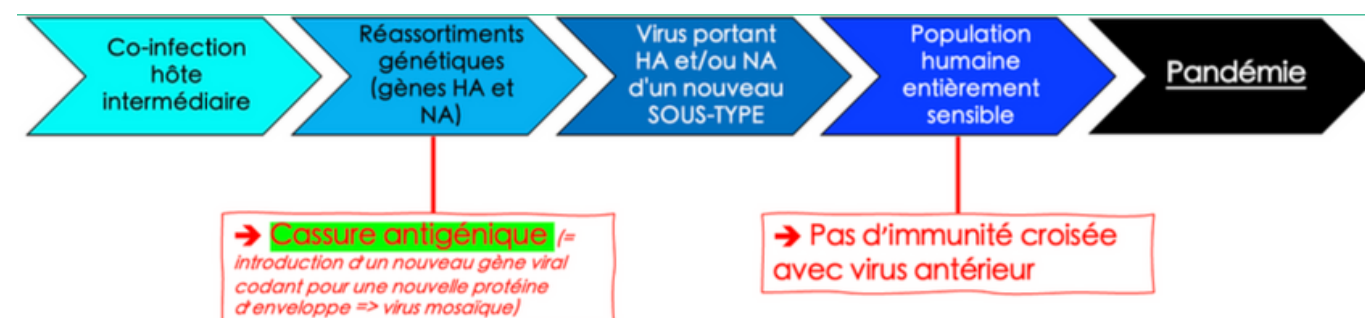


## Virus Mosaïque



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

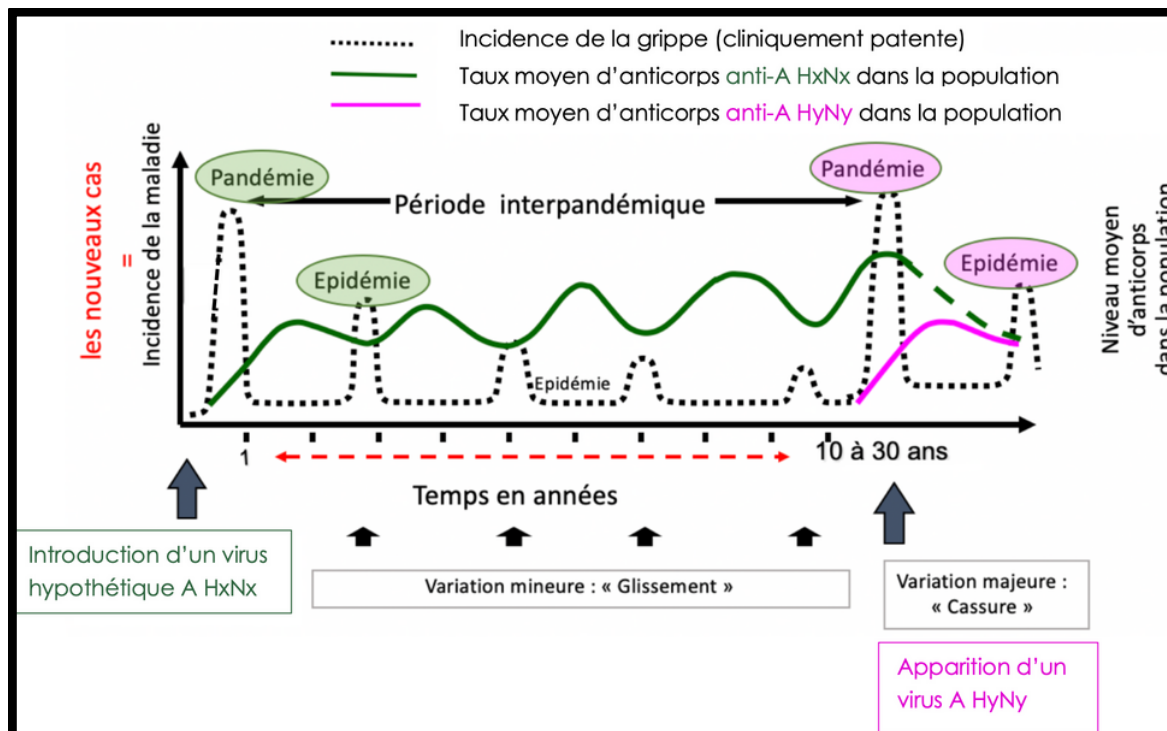


En effet, des conditions climatiques associant une température froide et une humidité relative enlevée (période hivernale) favoriseraient la propagation du virus. Les épidémies durent entre 3 et 5 mois.

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 schématisque des épidémies et pandémies de grippe :



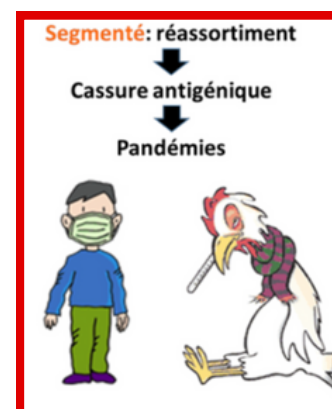
**L'introduction d'un nouveau virus (HxNx)** entraîne une incidence importante de la maladie avec la mise en route de la réponse immunitaire collective (mais elle est faible) : c'est une **PANDÉMIE** (La population n'a pas d'immunité liée aux infections précédentes ou à la vaccination).

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).

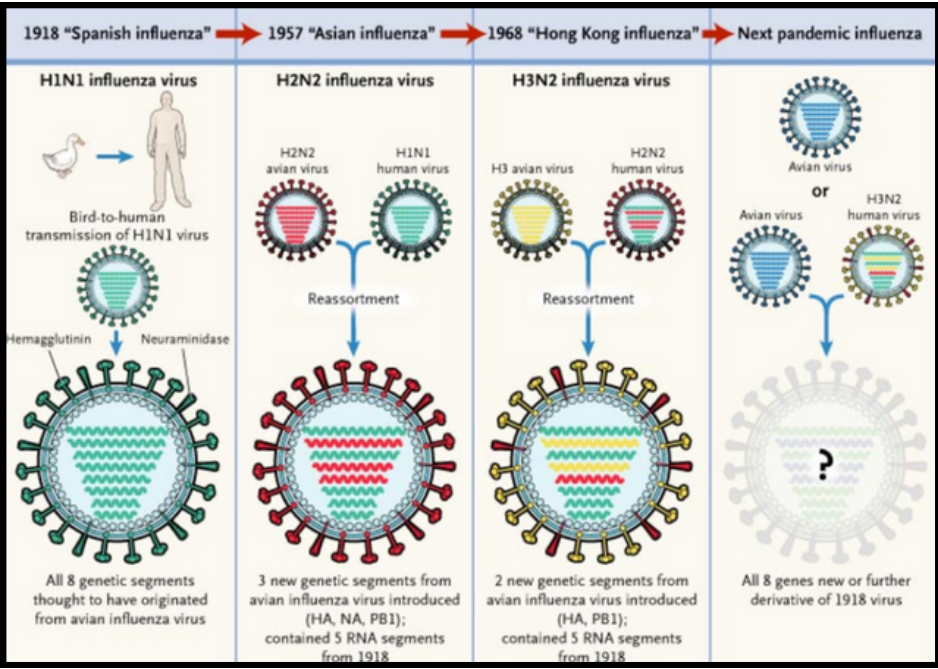
**La population générale finit par être protégée contre ce sous-type HxNx.**



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)

