

VARIABILITÉ DES VIRUS À ARN : EXEMPLE DE LA GRIPPE (PANDÉMIE OU ÉPIDÉMIE)

I- Introduction sur les virus influenza

A) Carte d'identité

Classification :

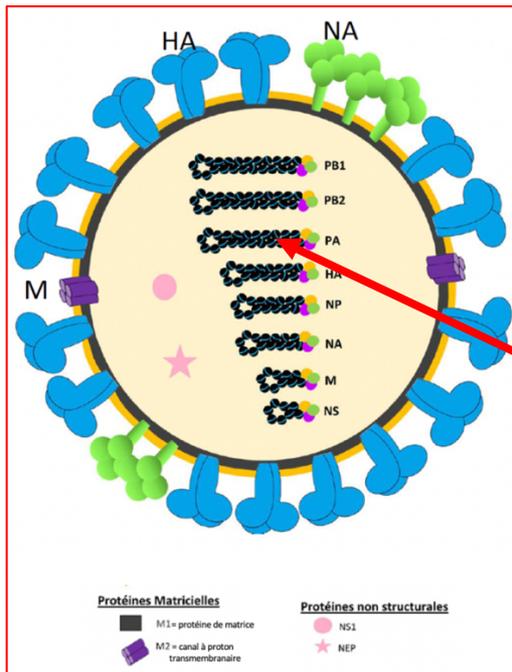
- Famille : **Orthomyxoviridae**
- Genre : **Influenzavirus**
- Types : Virus influenza **A, B et C**

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

Structure :

- Ce sont des virus **enveloppés, sphériques**, à **capside hélicoïdale**
- Leur génome est constitué de **8 fragments d'ARN simple brin à polarité négative** (7 pour le C).
- 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.





Légende :

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

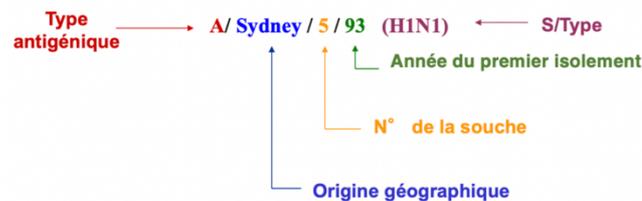
Capside hélicoïdale : composée de **nucléoprotéines** (en noir) associées aux **polymérases** (cercles jaunes, roses et verts)

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

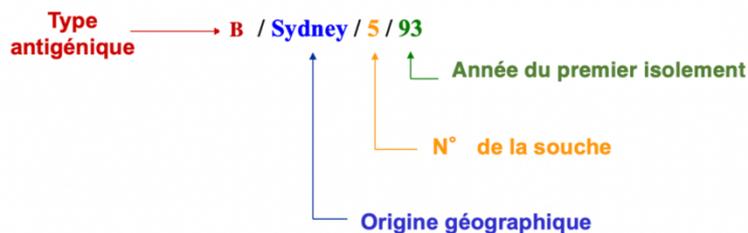
B) Nomenclature des virus influenza

Les virus influenza de **type A** sont définis par leurs **sous-types** : H1N1, H3N2, H5N1, H7N9 ... Il existe **18** sous-types de HA et **11** de NA.

Nomenclature des virus Influenza de type A



Nomenclature des virus Influenza de type B



II- Composition des vaccins antigrippaux au cours du temps



Sur ce tableau, 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 :

- **2 souches A** (une souche A/H1N1 + une souche A/H3N2)
- **1 ou 2 souche(s) B** (désormais 2)

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.

III- 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 (cf. ci-dessous). 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).

POINT IMPORTANT : La grippe A est une **anthropozoonose** 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**. Le virus peut 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 aviaries peuvent infecter le porc, le cheval, le furet, le vison ou encore les cétacés. Or dans **un hôte intermédiaire** comme le porc, pouvant être co-infecté par des virus aviaire et humain, il peut y avoir un **échange d'un ou de plusieurs fragments de génome**, avec émergence d'une **nouvelle souche virale** (cf ci- dessous).

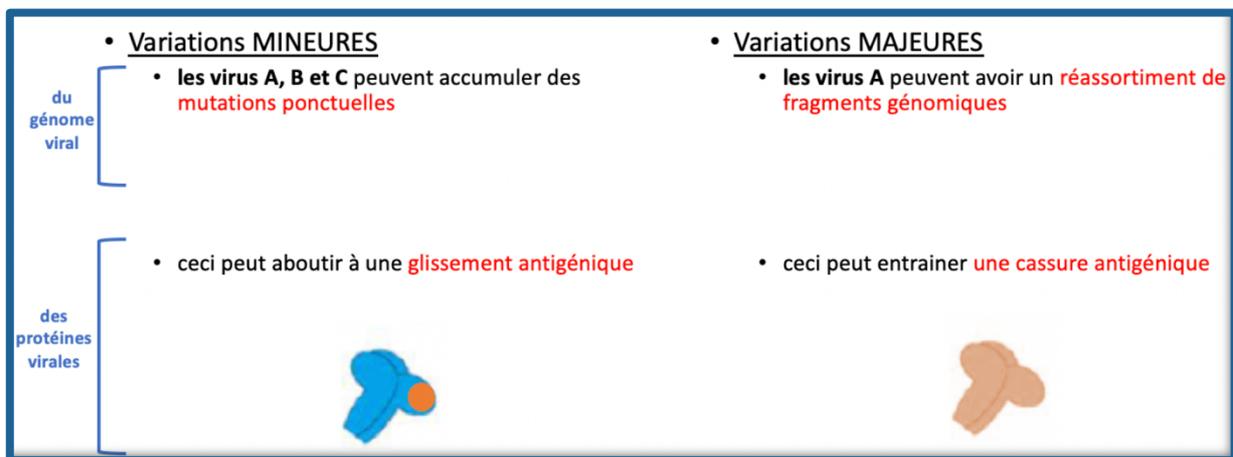


B) Variabilité des virus influenza de type A et B

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.



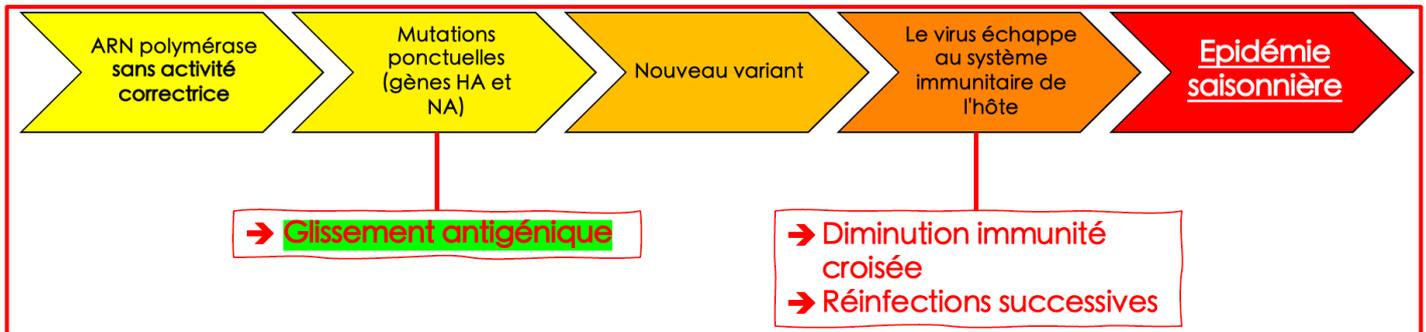
1. Les mutations ponctuelles des virus influenza de type A et B

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 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.

Schéma récapitulatif :

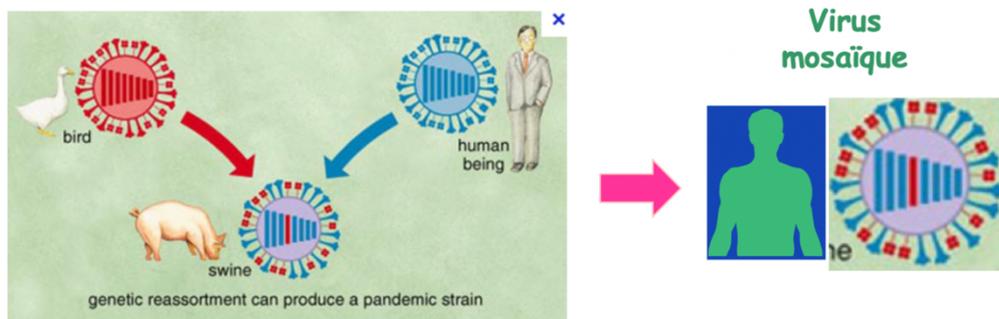


2. Les réassortiments génétiques des virus influenza de type A

Le nouveau virus résulte d'un échange de segments 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**.

Les réassortiments génétiques sont à l'origine de la production de nouveaux virions ayant un génome mixte, dans un hôte intermédiaire.

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



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**. 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**.

Schéma récapitulatif :



Pour imaginer les conséquences de ces variations génétiques, voici une représentation du Dr Ollier → **ET SI C'ÉTAIT MON CHAT QUI MUTAIT**



Virus grippal à l'origine

• Variations MINEURES

- les virus A, B et C peuvent accumuler des mutations ponctuelles
- ceci peut aboutir à une glissement antigénique



• Variations MAJEURES

- les virus A peuvent avoir un réassortiment de fragments génomiques
- ceci peut entraîner une cassure antigénique



IV- Épidémies et Pandémies grippales

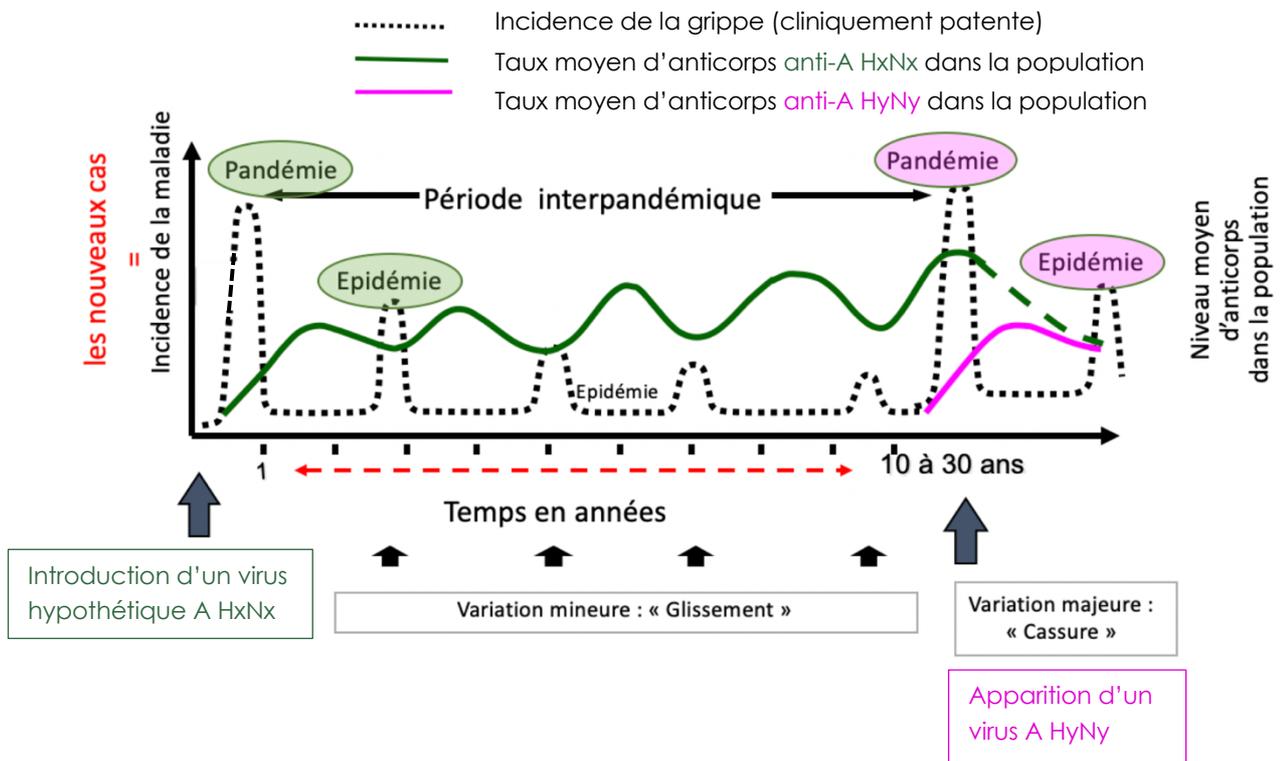
Les **virus influenza de type A et B** sont à l'origine des épidémies de grippe saisonnière dans les régions tempérées :

- 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 élevée** favoriseraient la propagation du virus.

Les épidémies grippales font l'objet d'une veille épidémiologique qui repose sur des réseaux de praticiens de ville (Réseaux Sentinelles en France) et hospitaliers.

Représentation schématique des épidémies et pandémies de grippe :

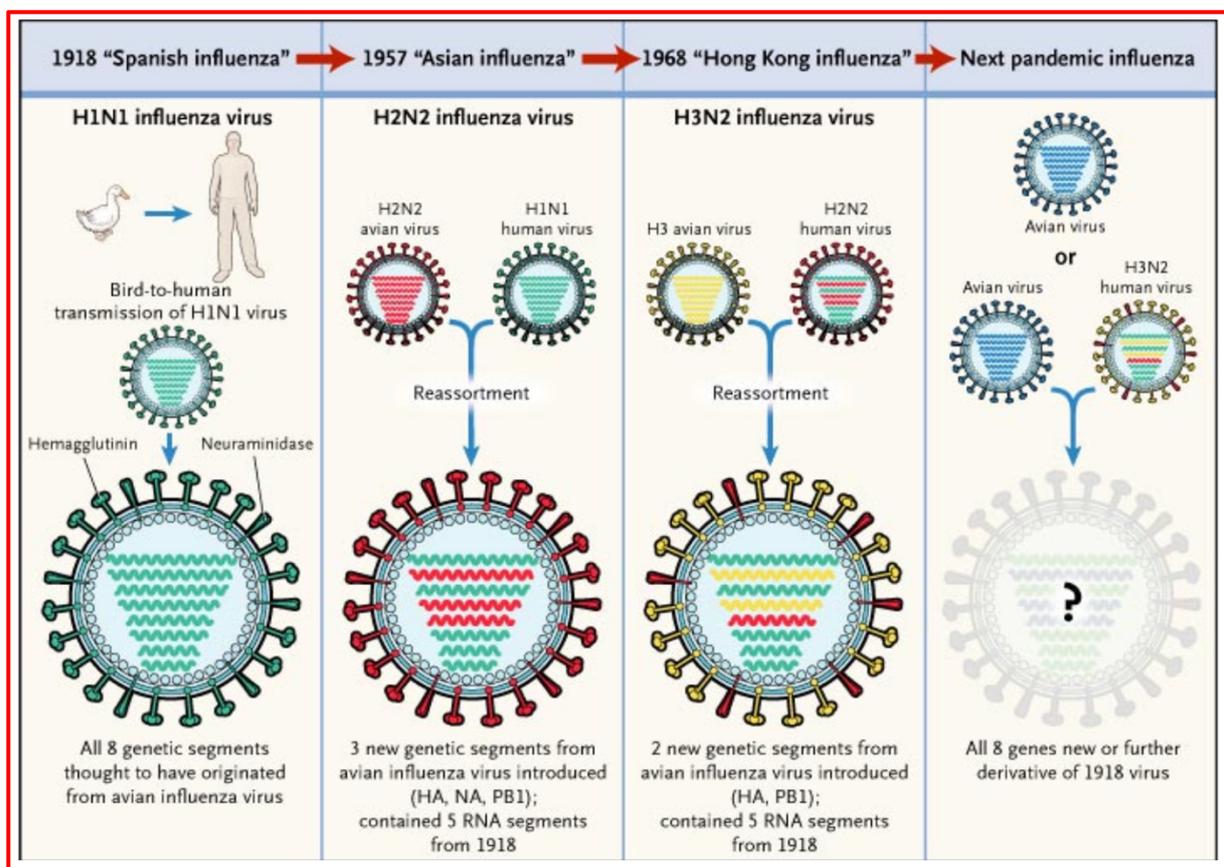


L'introduction d'un nouveau virus (HxNx) entraîne une **incidence importante de la maladie** avec la mise en route de la **réponse immunitaire collective** : c'est une **PANDÉMIE**.

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 dans la population ne part pas de 0, certaines personnes sont déjà en partie immunisées) mais est supérieure à celles des épidémies suivantes (car le taux d'anticorps dans la population croît au cours de la période inter pandémique).

Quand émerge une souche provenant d'une **cassure antigénique** (HyNy), l'ensemble de la population mondiale est réceptive à ce nouveau virus et l'épidémie prend des proportions considérables en termes d'incidence : on parle alors de **PANDÉMIE**. Ces pandémies peuvent être à l'origine d'une mortalité très importante au niveau mondial.

Voici les pandémies de Grippe depuis « la grippe espagnole » :



V- Conclusion

Les mécanismes de variabilité génétique des virus influenza A expliquent l'épidémiologie de la grippe.

ARN: mutations fréquentes

↓
Glissement antigénique
 ↓
Epidémies saisonnières



Segmenté: réassortiment

↓
Cassure antigénique
 ↓
Pandémies



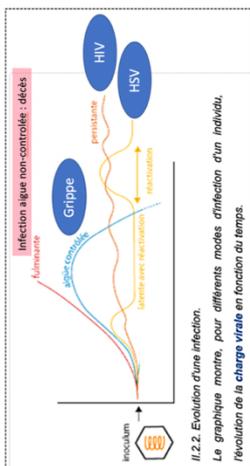
J'espère que cette fiche vous a plu (j'y ai mis tout mon cœur). Si vous avez des remarques (constructives évidemment) ou des questions, n'hésitez surtout pas à m'en faire part sur le forum. Dès que j'aurais le retour de la Pr. GIORDANENGO, je vous sortirai une version définitive de cette fiche. Pour l'instant, vous pouvez quand même travailler sur celle-ci, elle est complète car je me suis basée sur le document PDF fournit par la professeure.

Place aux dédicaces 😊:

- Dédi à mes fillots, Bastien et Thomas. Vous êtes trop forts, ne lâchez rien !
- Dédi à ma famille 🥰
- Dédi à mon co-tut, tu es incroyable
- Dédi à tout le tutorat niçois

Histoire de la maladie

Modalités de la diffusion du virus du virus dans l'organisme
 - La taille de l'inoculum influence beaucoup la physiopathologie de l'infection

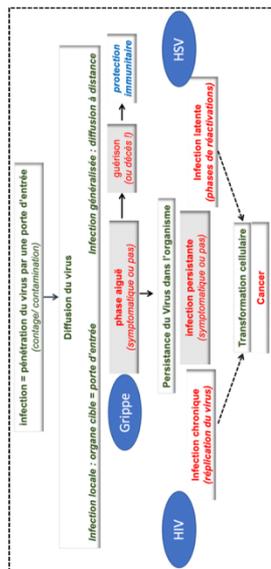


11.2.2. Evolution d'une infection.

Le graphique montre, pour différents modes d'infection d'un individu, l'évolution de la charge virale en fonction du temps.

Histoire de la maladie

- La première rencontre avec le virus = primo-infection
- l'infection aiguë peut
 - soit rester localisée au site d'infection,
 - soit se généraliser et diffuser à distance dans l'organisme et atteindre d'autres tissus qui seront le siège de la pathologie principale
- Lors d'une infection persistante,
 - soit le virus continue à se répliquer en permanence mais à des niveaux contrôlés : infection chronique
 - soit le virus se maintient « caché » dans l'organisme pendant de longues périodes : infection latente



Grippe

- Taxonomie :
 - Famille : Orthomyxoviridae
 - Genre : Influenzavirus
 - Type : Virus Influenza A, B et C (qui infectent l'homme) uniquement pour les **Virus Influenza de type A**
 - Sous-type :
- Structure du virus
 - Virus enveloppés sphérique à capsidie hélicoïdale
- Génome : **Huit fragments ARN simple brin à polarité négative (7 pour le C)**
 - Dont 1 pour l'hémagglutinine (HA),
 - Et 1 pour neuraminidase (NA)
 - = glycoprotéines virales encastrées dans l'enveloppe virale
- L'infection par le Virus Influenza A est une **antropozoonose** oiseaux migrateurs (infections en général inapparentes digestives) = **réservoir naturel des virus grippaux de type A**

Type antigénique → A/Sydney / 03 (H1N1) → **ST Type** → Année du premier isolement → N° de la souche → Origine géographique

2 modes de variabilité

de personnes à personnes

- **VARIATIONS MINIEURES**
 - les virus A, B et C peuvent accumuler des mutations ponctuelles
 - est peut aboutir à une **glissement antigénique**

et si c'était mon chat

- **VARIATIONS MAJEURES**
 - les virus A peuvent avoir un **déplacement de segments génomiques**
 - est peut entraîner une **couverture antigénique**

Mécanisme génétique :

- Ce nouveau virus résulte d'un échange de segments de génome viral entre 1 virus d'origine animale et 1 virus d'origine humaine co-infectant la même cellule dans un hôte intermédiaire

Conséquences :

- **Les réassortiments génétiques se produisent au moment de l'immixtion et de la recombinaison** lors à l'origine d'une **couverture antigénique**
- Introduction d'un nouveau gène viral codant pour une **nouvelle protéine de l'enveloppe**
- Population immunologiquement naïve

Mécanisme génétique :

- **ALT** (passage entre espèces) + **des erreurs de recombinaison**

Conséquences :

- **Émergence concomitante de gènes de HA et de NA**
- **Échappement aux anticorps immunisants de l'hôte**
- **Amplification de l'immunité croisée**
- infections successives au cours de la vie d'un individu

