

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

## I- Introduction sur les virus influenza

### A) Carte d'identité

Les virus influenza sont très particuliers car ils sont propices à évoluer génétiquement de façon très rapide au cours des différentes épidémies (ils peuvent changer de structure génétique).

#### Classification :

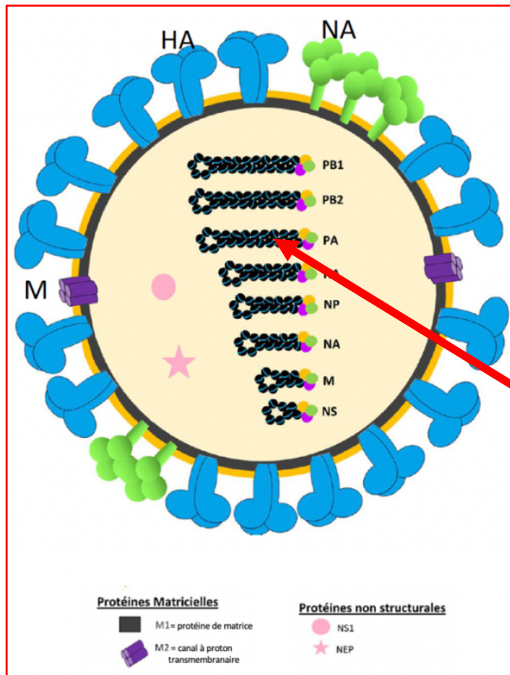
- Famille : **Orthomyxoviridae**
- Genre : **Influenzavirus**
- Types : Virus influenza **A, B et C**

→ 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** (donc fragiles), **sphériques**, à **capside hélicoïdale**
- Leur génome est constitué de **8 fragments d'ARN simple brin à polarité négative** (7 pour le C) (à l'intérieur de la capsid).
- 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 (lors du bourgeonnement)

**Capside hélicoïdale** (il y en a 8) : composée de **nucléoprotéines** (en noir) associées aux **polymérase** (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** (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.

**Nb** : 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 A***

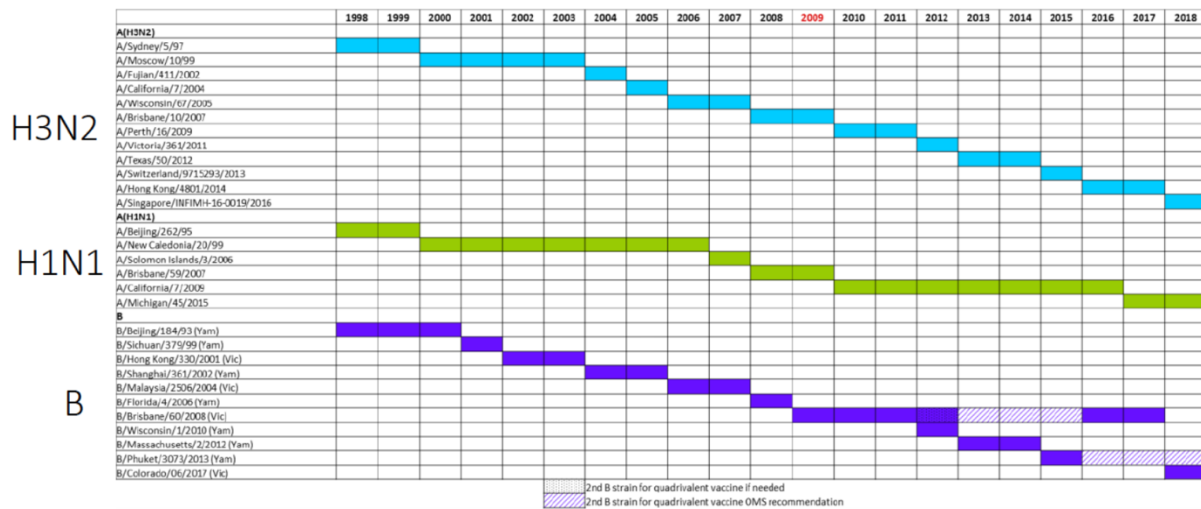


Dans cet exemple, il s'agit de la 5<sup>ème</sup> souche séquencée au cours de l'année 1993

***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)

→ 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.

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

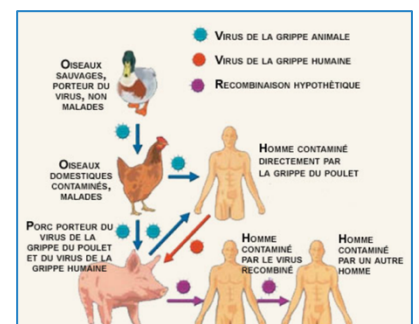
L'**infection aviaire** par les Virus Influenza A concerne :

- 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).

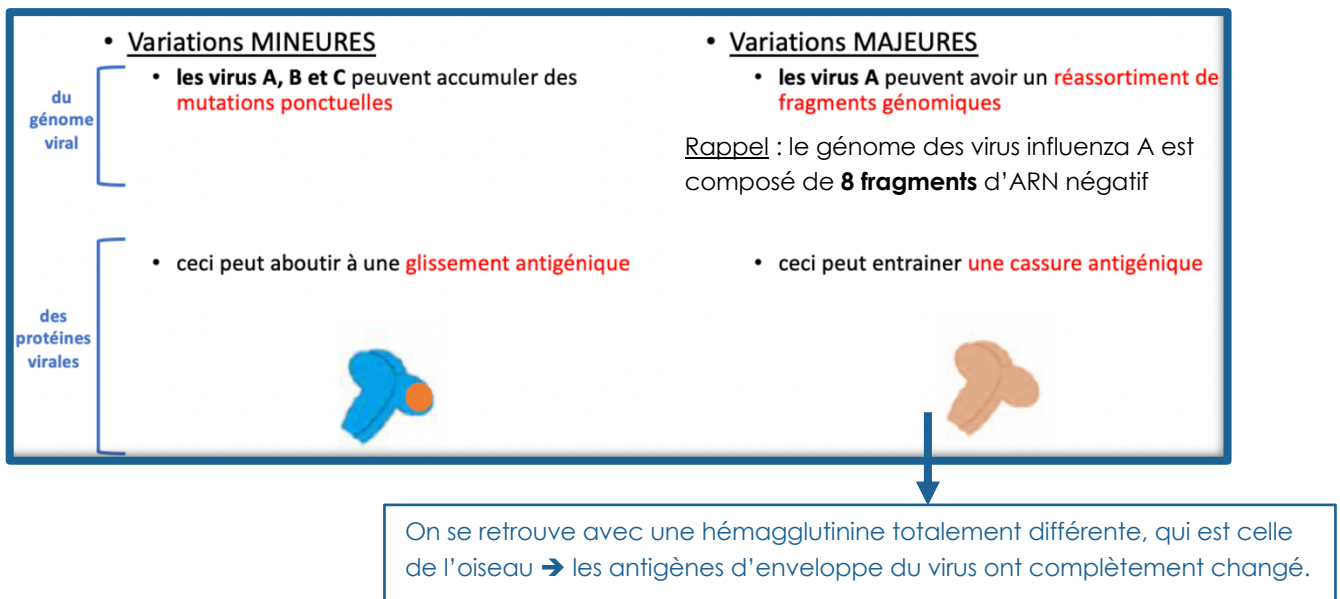


## B) Variabilité des virus influenza de type A et B

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.



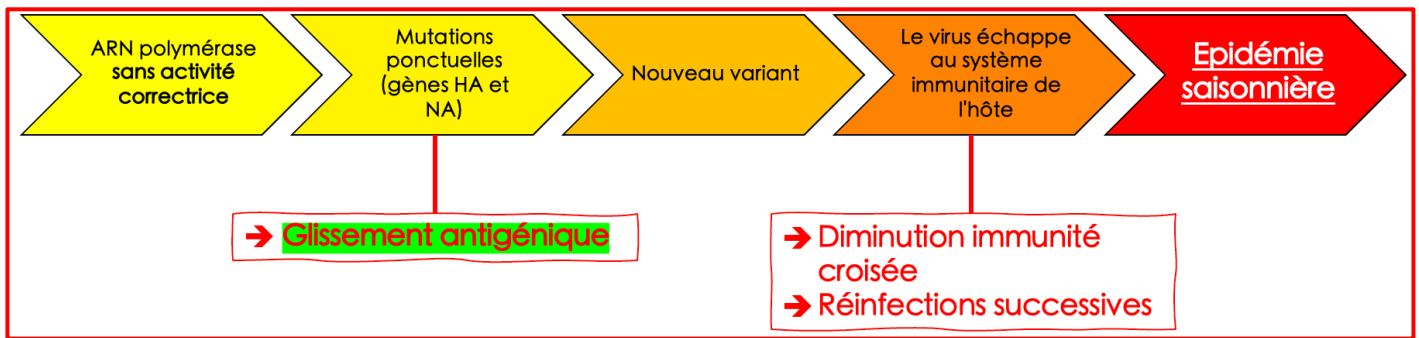
### 1. Les mutations ponctuelles des virus influenza de type A et B (= variations mineures)

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.

### Schéma récapitulatif :



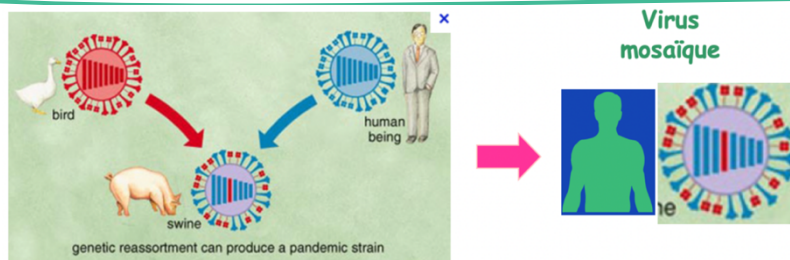
## 2. Les réassortiments génétiques des virus influenza de type A (= variations majeures)

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**.

**Rappel** : 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**

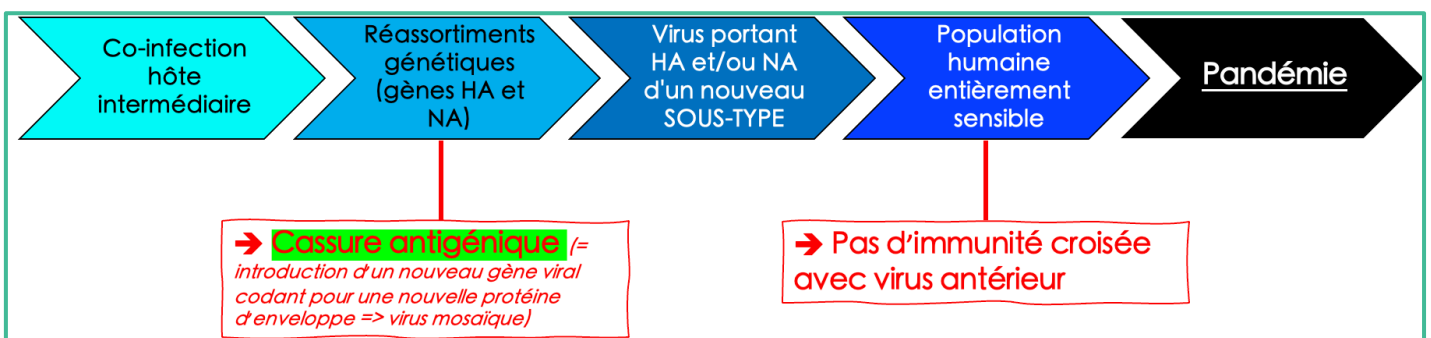


On voit que parmi les 8 fragments génomiques du nouveau virus, certains proviennent de l'oiseau, d'autres de l'Homme.



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**.

### Schéma récapitulatif :



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



Les **variations mineures** existent chez **tous les virus à ARN**.

#### • Variations MINEURES

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



#### • Variations MAJEURES

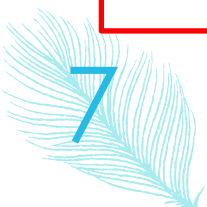
- les virus A peuvent avoir un réassortiment de fragments génomiques
- ceci peut entraîner une cassure antigénique



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.

**Conclusion** : 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



## IV- Épidémies et Pandémies grippales

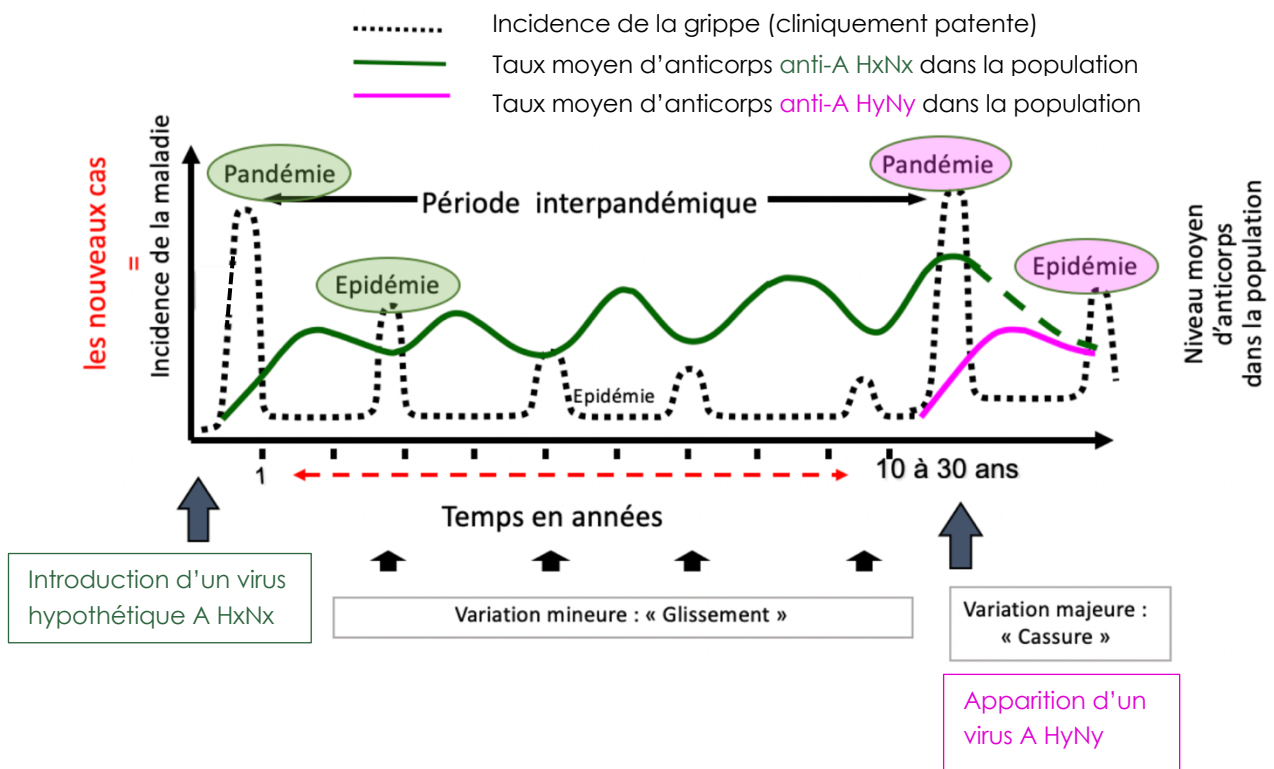
Les **virus influenza de type A et B** sont à l'origine des épidémies de grippe saisonnière dans les régions tempérées :

- 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** (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

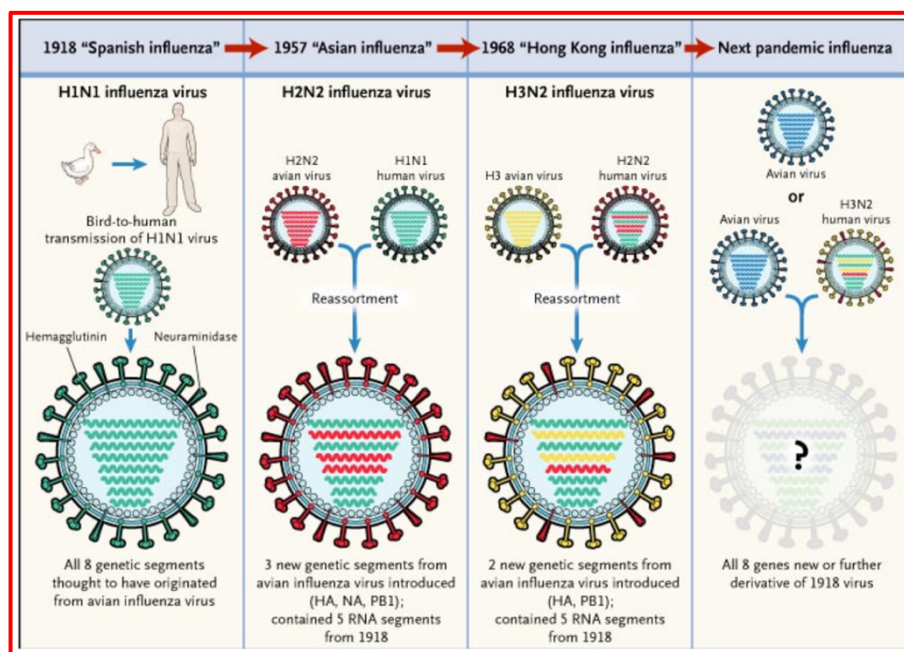


elle est faible) : c'est une **PANDÉMIE** (la population n'a pas d'immunité liée aux infections précédentes ou à la vaccination).

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 fini 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.

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



La première pandémie recensée en 1918 (après la 1<sup>ère</sup> 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.

*Nb : 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).*

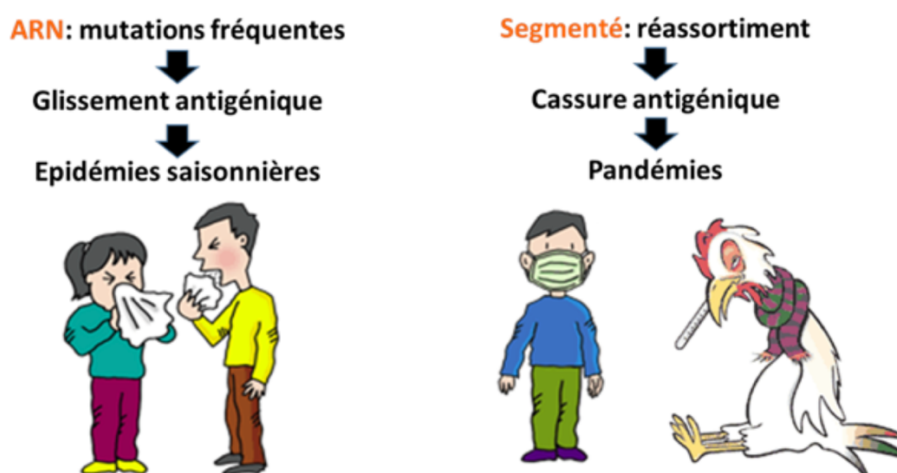
Le virus H1N1 a continué à circuler dans la population jusqu'en 1957 où il a subi un **réassortiment avec le virus aviaire H2N2**, en échangeant **3 fragments**. Deux de ces fragments codaient pour l'hémagglutinine et la neuraminidase. Toute la structure externe du virus a donc été modifiée, rendant le système immunitaire incapable de la reconnaître → PANDÉMIE.

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

Quand est ce que la prochaine pandémie de grippe aura lieu (sachant que les virus H3N2 et H1N1 circulent dans la population) ?

## V- Conclusion

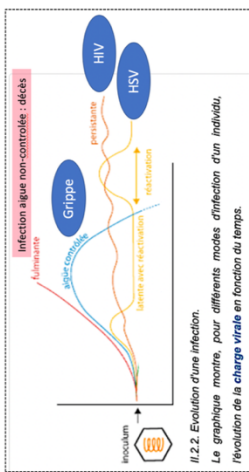
Les mécanismes de variabilité génétique des virus influenza A expliquent l'épidémiologie de la grippe.



### 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

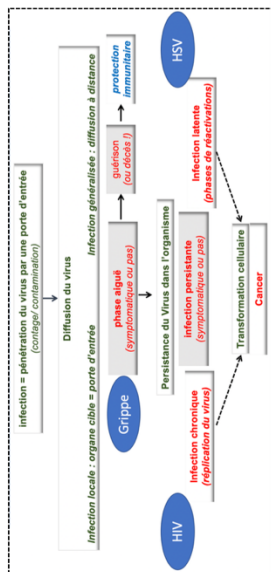


11.2. Evolution d'une infection.

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

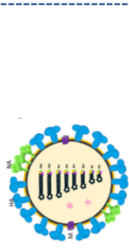
### Histoire de la maladie

- 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 attendre 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 capside 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 enchevêtrées dans l'enveloppe virale
- L'infection par le Virus influenza A est une antroponoseose oiseaux migrateurs (infections en général inapparentes digestives) = **réservoir naturel des virus grippaux de type A**

### 2 modes de variabilité

**de mutations ponctuelles**

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

**des mutations génétiques**

- **Variations majeures**
  - les virus A peuvent avoir un **réassortiment de segments génomiques**
  - ceci peut entraîner une **casure antigénique**

**Mécanisme génétique :**

- Ce nouveau virus résulte d'un échange de segment 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 créent potentiellement les **gènes de l'hémagglutinine et de la neuraminidase**
- Introduction d'un nouveau gène viral codant pour **nouveau protéine de l'enveloppe**
- **Populations immunologiquement sèches**



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
- Dédi à vous tous, ne lâchez rien, ne vous laissez pas démoraliser par les résultats. Continuez à aller de l'avant et de lâchez pas votre objectif des yeux.

Comme les autres fiches de virologie, cette fiche a été relue par le Pr. Giordanengo.