

LA GRIPPE

Variabilité des virus à ARN



Le virus de la grippe est très particulier car il est propice à évoluer génétiquement, très rapidement au cours des différentes épidémies, on verra qu'il peut même venir changer de structure génétique.

I- Classification et structure du virus de la grippe

Famille : **Orthomyxoviridae**

Genre : **Influenzavirus**

Types : **Virus** influenza A, B et C

IMPORTANT : seuls les virus influenza de type A et B sont responsables de la grippe, tandis que le virus influenza de type C est responsable de rhinites ++

- ♣ Ce sont des virus **enveloppés (=fragiles), sphériques, à capsid**e 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)e).
- ♣ Parmi ces 8 fragment 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



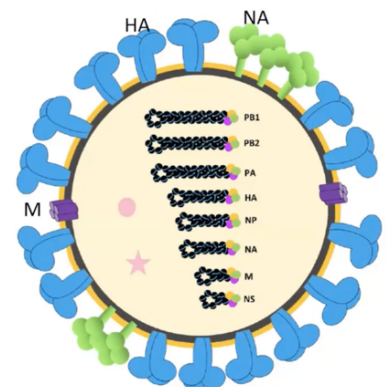
Neuraminidase (NA) : permet le **détachement** du virus de la cellule cible (lors du bourgeonnement)



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)



II- Particularités des virus influenza

1) 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 **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)

Canard →



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

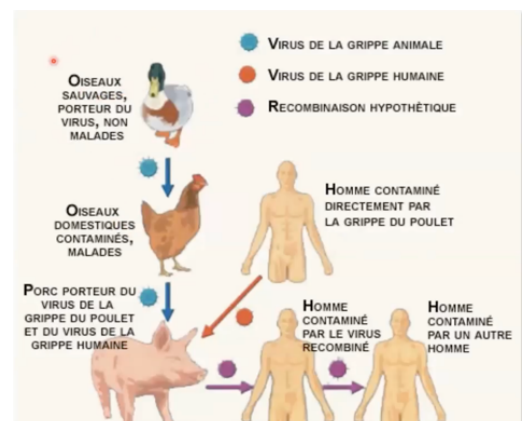
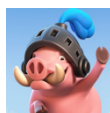
Les virus présents dans les déjections peuvent perdurer pendant de longues périodes dans les étendues d'eau douce, favorisant la dissémination par les oiseaux migrateurs. La **quasi-totalité des sous-types viraux connus** (16 sous-types de HA et 9 de NA) est retrouvée chez les **oiseaux aquatiques sauvages**.

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**



2) 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.

3) Évolution du génome des virus influenza

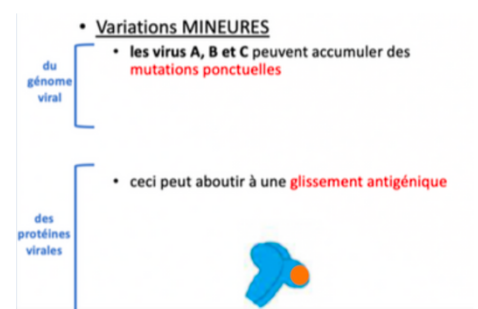
A/ Les mutation ponctuelles des virus influenza de type A et B (= variations mineures)

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.**

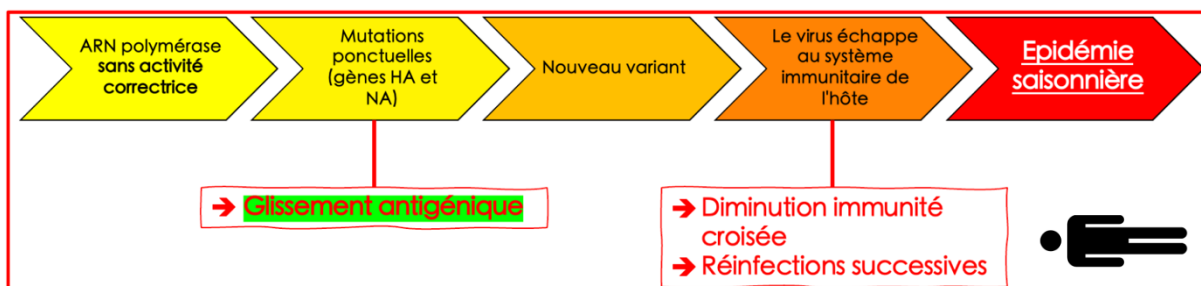


Si les **mutations sont localisées dans les gènes de l'hémagglutinine** et, dans une moindre part, de la **neuraminidase**, elles entraînent une **modification des protéines de surface du virus** (**HA** ou **NA**).

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.



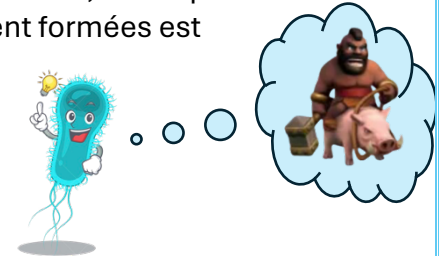
Les variations mineures existent chez tous les virus à ARN.



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

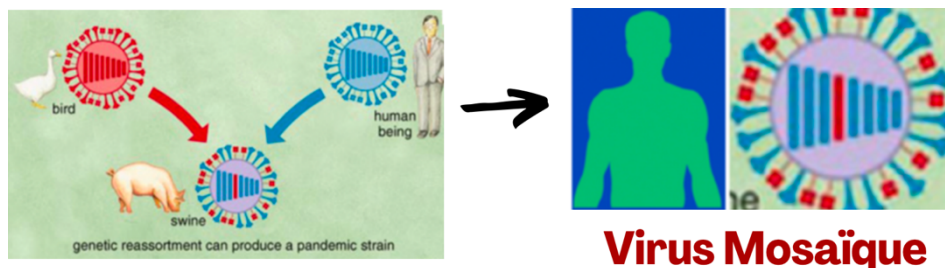
Le nouveau virus résulte d'un **échange de fragments de génome viral entre un virus d'origine animale et un virus d'origine humaine co-infectant la même cellule**. En effet, lorsque deux virus différents se répliquent dans une même cellule, l'incorporation des segments génomiques dans les particules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

Pour rappel : seul le porc peut être co-infecté par des virus aviaires et des virus humains car c'est le seul à être un hôte intermédiaire



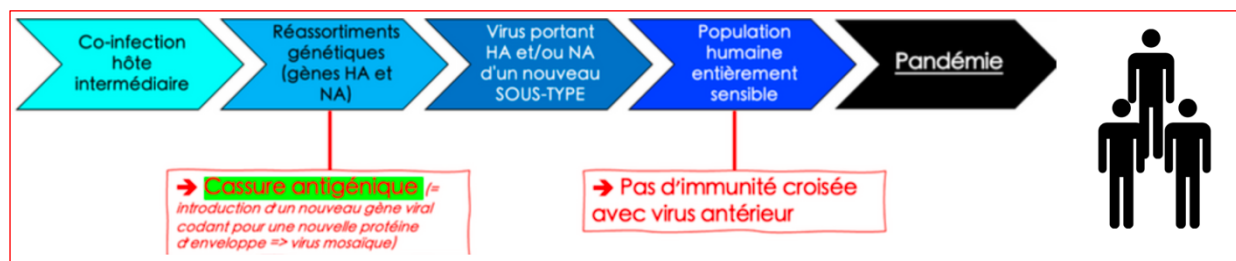
Les **réassortiments génétiques** sont à l'origine de la **production de nouveaux virions** ayant un génome mixte dans un hôte intermédiaire (= le porc).

Ce processus ne touche QUE les virus influenza de type A et 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 (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**

III- 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 :

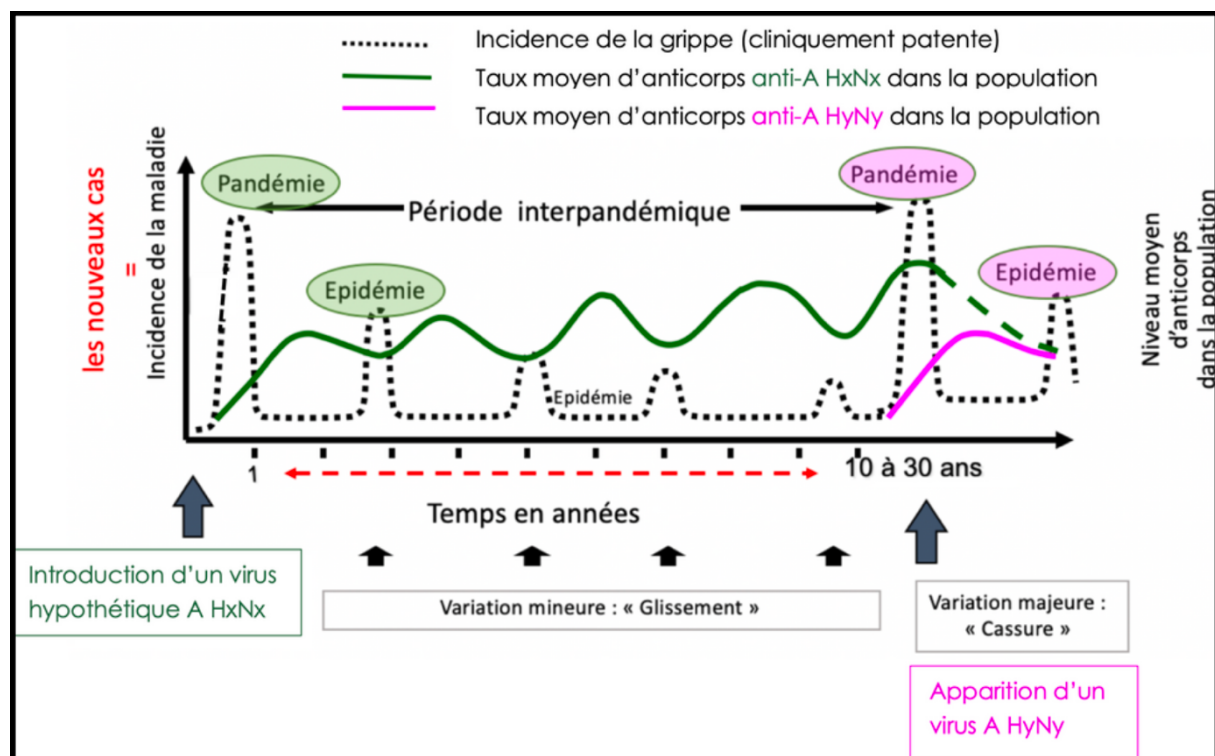
- De novembre à mars dans l'hémisphère Nord
- De mai à septembre dans l'hémisphère Sud

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 finit par être protégée contre ce sous-type HxNx.

ARN: mutations fréquentes

↓
Glissement antigénique
↓
Epidémies saisonnières



Segmenté: réassortiment

↓
Cassure antigénique
↓
Pandémies



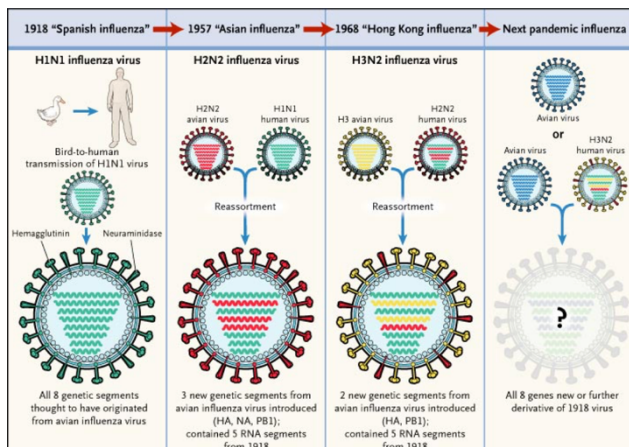
Quand émerge une souche provenant d'une **cassure antigénique** (HyNy) (**échange, dans le porc, de l'HA et de la NA**), l'ensemble de la population mondiale est **réceptive à ce nouveau virus (aucune immunité)** et l'épidémie prend des proportions considérables en termes d'incidence : on parle alors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



ALLER COURAGE JUSTE APRES C'EST LA FIN



PANDEMIES HISTORIQUES

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 recombina avec le virus aviaire H3.

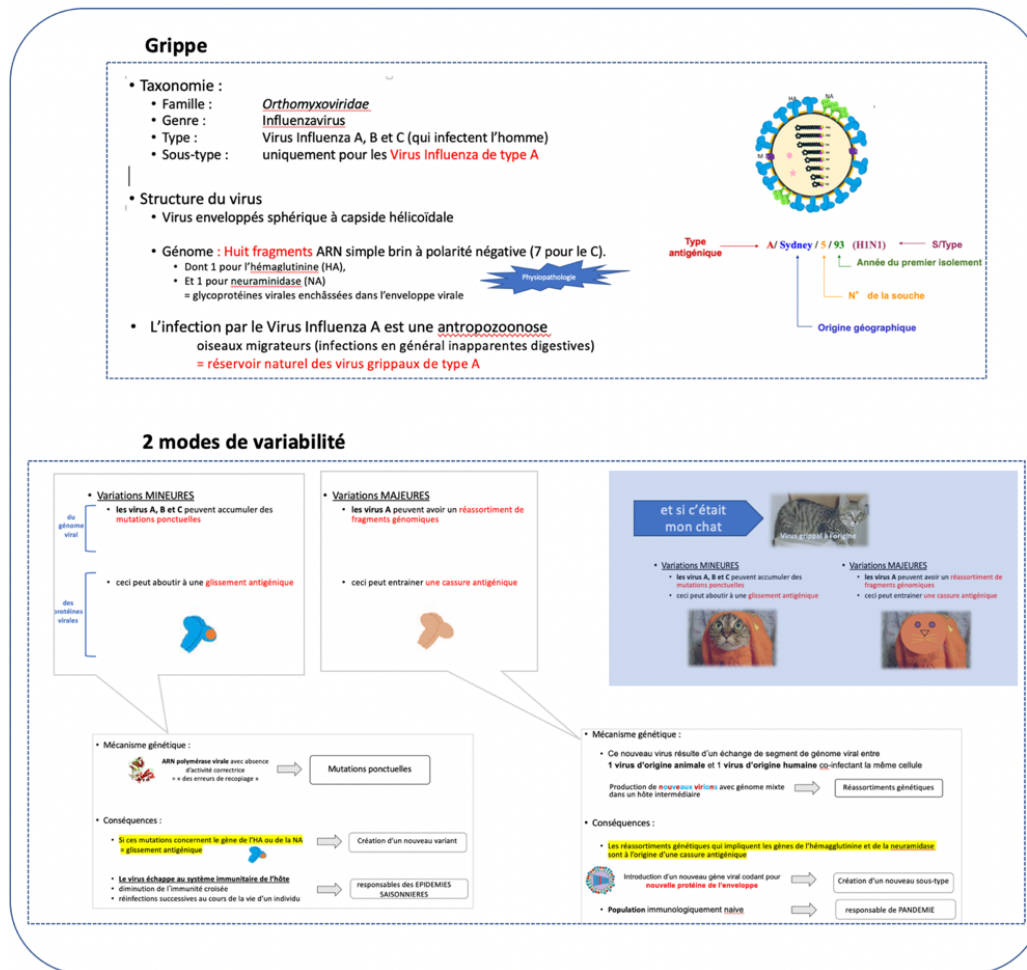
Il a échangé deux fragments, dont un codant pour l’hémagglutinine (formant le virus H3N2) → **PANDÉMIE (grippe de Hong Kong)**

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

Petit récap :

Type	A	B	C
	✓	✓	✓
	✓	✗	✗
Épidémies	✓	✓	✗
Mutations ponctuelles	✓	✓	✓
Pandémies	✓	✗	✗
Réassortiments génétiques	✓	✗	✗

RECAP DE LA PROF



DEDICACEEEEE

Dédi à la miff comme toujours

Dédi à Vicks vaporub qui adore me torturer en m'emmenant à Cap 3000

Dédi à ma mamie parce que c'est la mamie la plus stylée

Dédi à Tequila, mon chien

Dédi à ma copine et à notre voyage à Londres

Dédi à Ethan que je bousille à Mariokart

Dédi à Gab et à nos rdv BU

Dédi à Côme, Steph et Edin on est là l'équipe

Dédi à Lukatlas qui a adoré faire les photos à Pasteur pour l'Anat G

Dédi à Lison parce qu'elle est folle

Dédi à Victorsion et à notre forum au msj

Dédi à Diabéthis parce que c'est cool d'être diabétique

Dédi à Nabil et à son beau bolide 🏎️

Dédi à tous mes fillot(e)s Candice, Lilou, Ambre, Louis, Ryan et Jihane à qui vont rejoindre leur parrain en p2

Dédi à Justine et à sa marraine pas ouf

Dédi à mes vieilles Carla et Manon

Dédi à Inoxtag parce qu'il a gravi l'Everest

