

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** 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.


Enveloppe où sont ancrées les glycoprotéines

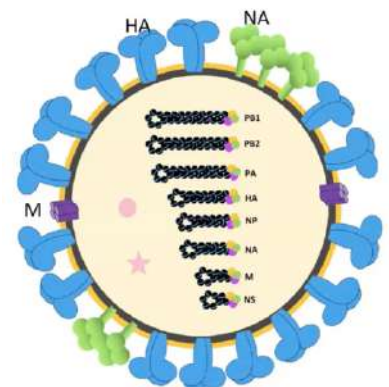
 **Hémagglutinine (HA de 1 à 16)** : permet **l'attachement** du virus à la cellule cible

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



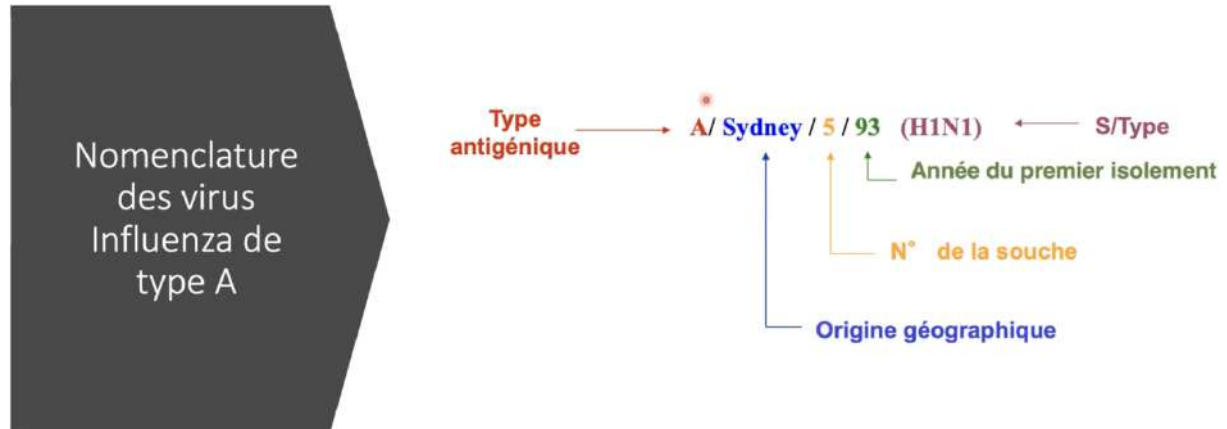
Capsid hélicoïdale (il y en a 8) : composée de nucléoprotéines (en noir) associées aux polymérase (cercles jaunes, roses et verts)

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

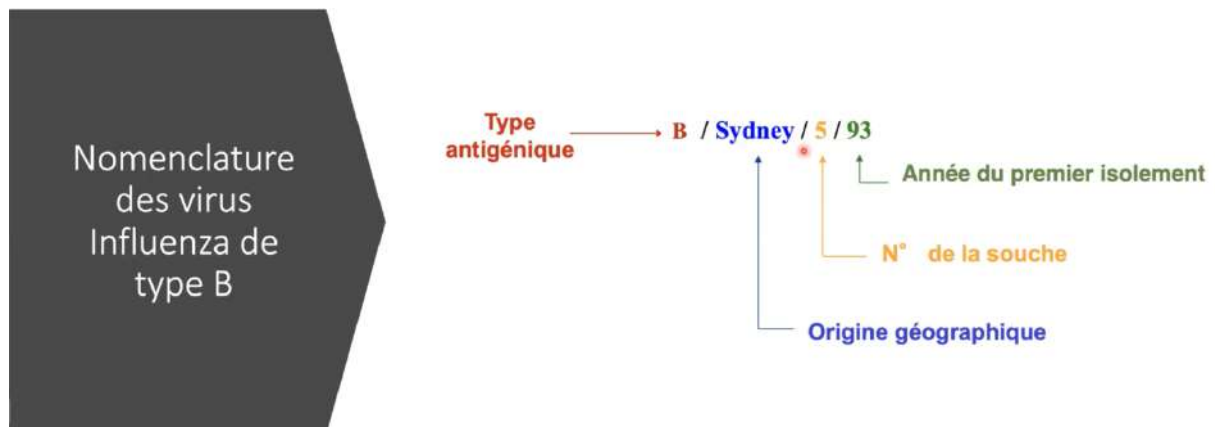


II- Nomenclature des virus influenza

Les virus influenza de **type A** sont définis encore plus finement par leurs **sous-types**, ce sont d'ailleurs les seuls à en avoir, (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**.



Il existe aussi la nomenclature des virus influenza de **type B** qui est identique mise à part le fait qu'il n'y ait pas de sous types car ils sont propres aux **types A**.



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 :

- **vaccin = 2 SOUCHES A (une souche A/H1N1 + une souche A/H3N2) et 1 à 2 SOUCHES 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 :

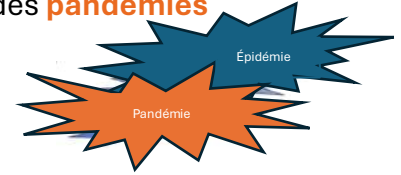
- Des virus qui circulaient **l'année précédente** en France

- Des virus qui circulaient dans les **6 mois d'été dans l'hémisphère Sud**.

IV- 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)

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**

Canard →



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.**

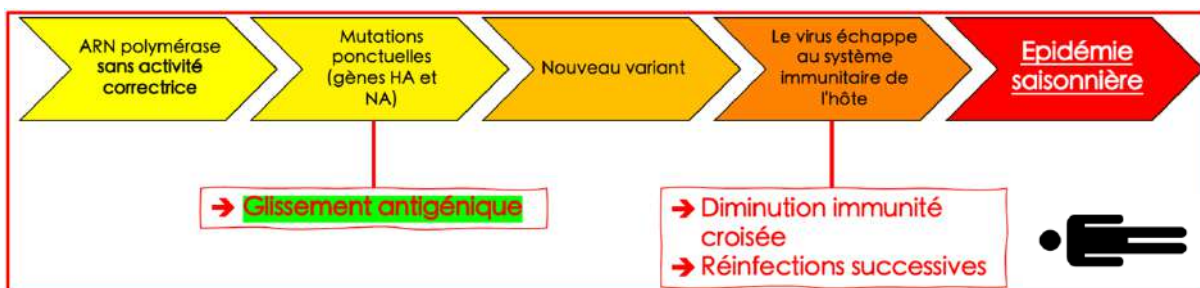


Si les **mutations sont localisées dans les gènes de l'hémagglutinine** et, dans une moindre part, de la **neuraminidase**, elles entraînent une **modification des protéines de surface du virus** (HA ou NA).

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)

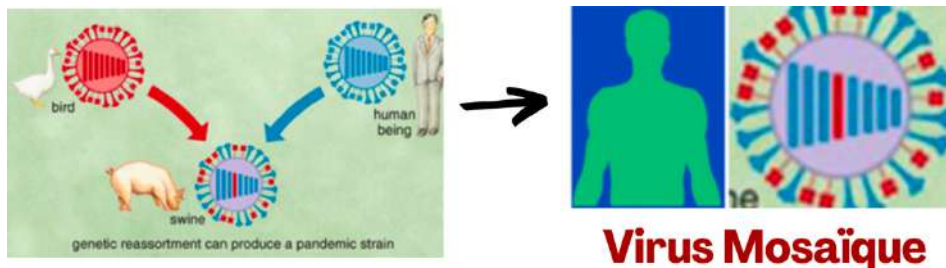
Le nouveau virus résulte d'un **échange de fragments de génome viral entre un virus d'origine animale et un virus d'origine humaine co-infectant la même cellule**. En effet, lorsque deux virus différents se répliquent dans une même cellule, l'incorporation des segments génomiques dans les particules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



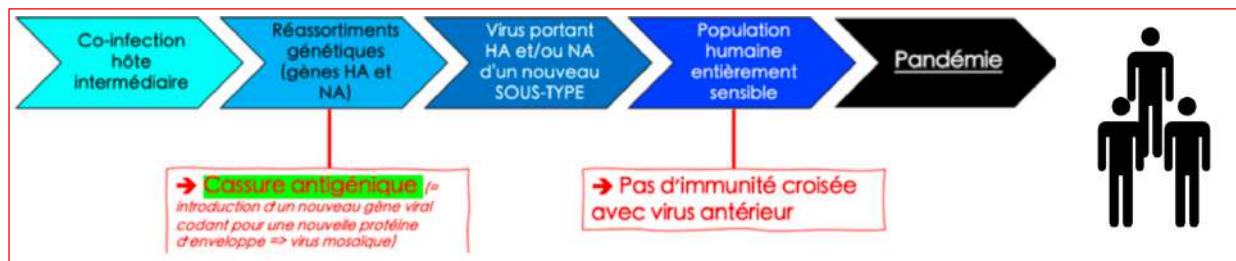
Les **réassortiments génétiques** sont à l'origine de la **production de nouveaux virions** ayant un génome mixte dans un hôte intermédiaire (= le porc).

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**

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 :

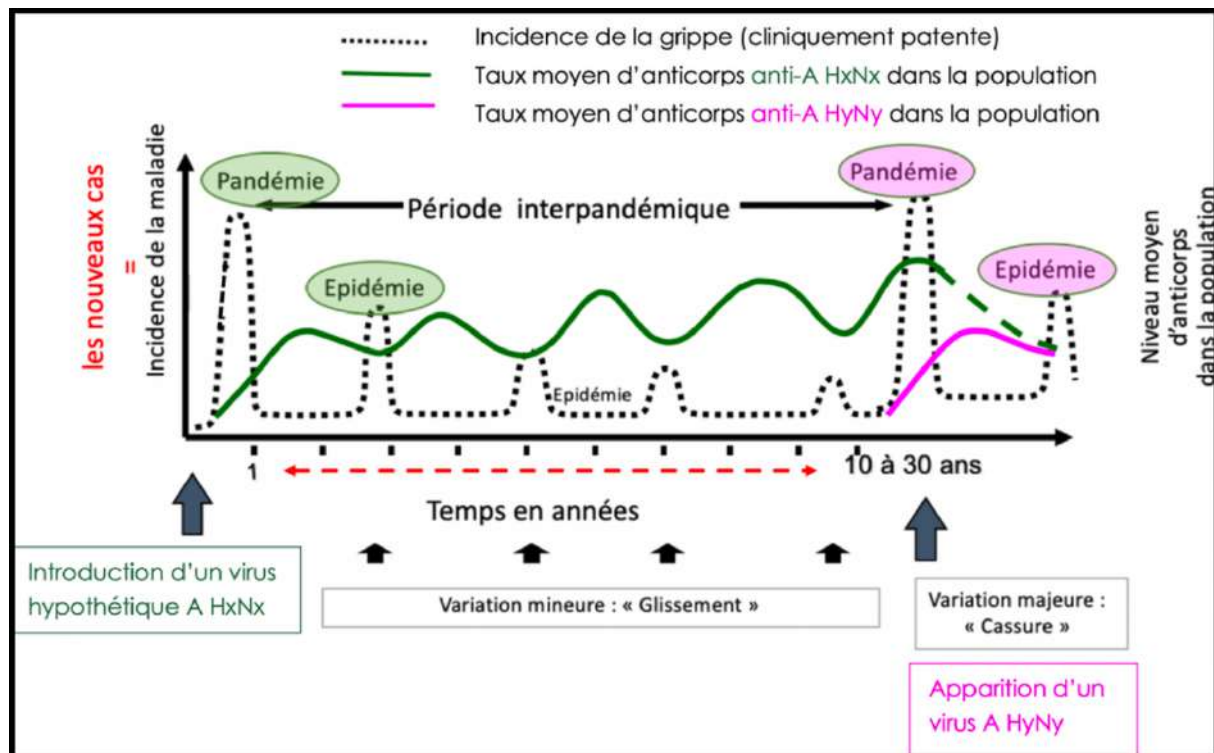
- De novembre à mars dans l'hémisphère Nord
- De mai à septembre dans l'hémisphère Sud

En effet, des conditions climatiques associant une **température froide et une humidité relative 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**.

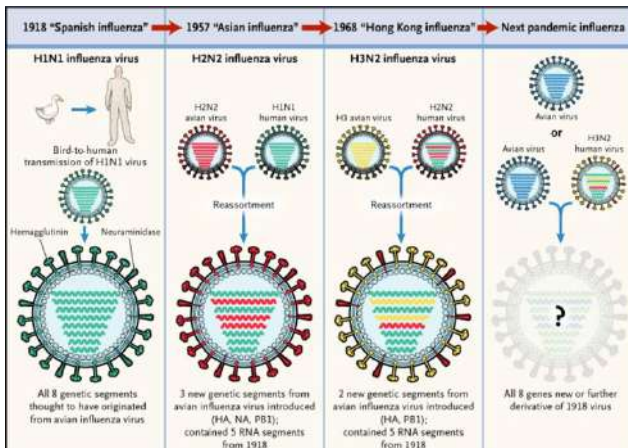
Une immunité collective se met alors en place dans la population.

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) ?

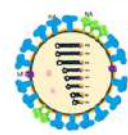
Petit récap :

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

RECAP DE LA PROF

Grippe

- **Taxonomie :**
 - Famille : *Orthomyxoviridae*
 - Genre : Influenzavirus
 - Type : Virus Influenza A, B et C (qui infectent l'homme)
 - Sous-type : uniquement pour les **Virus influenza de type A**
- **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 enchâssées 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 / 5 / 93 (H1N1) ← B/Type

Arrivée du premier isolement


N° de la souche

Origine géographique

2 modes de variabilité


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 **saute antigénique**



et si c'était mon chat


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 **saute antigénique**



Mécanisme génétique :

ARN polyédrique viral avec enzymes d'activité correctrice → Mutations ponctuelles

Conséquences :

- Noces mutations concernent le gène de l'HA ou de la NA → **glissement antigénique**
- le virus adhère au récepteur immunitaire de l'hôte
- élimination de l'immunité croisée
- infections successives au cours de la vie d'un individu

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
- Production de nouveaux virus avec génome mixte dans un hôte intermédiaire → Réassortiments génétiques

Conséquences :

- les réassortiments génétiques qui impliquent les gènes de l'hémagglutinine et de la neuraminidase sont à l'origine d'une **saute antigénique**
- Intégration d'un nouveau gène viral codant pour **protéine protéine de l'enveloppe** → Création d'un nouveau sous-type
- Neutralise immunologiquement héris → **responsable de l'INFLUENZA**

LES DEDIIIIIS

- Dédi à la famiglia
- Dédi à Vicks (au secours je me sens obligé)
- Dédi à Ethan et à nos soirées à l'époque sur Call Of
- Dédi à ma copine qui, je suis sûr a dead ses partiels
- Dédi à Gab aussi connu sous le nom de roi des faux plans
- Dédi à Pauline et Gab (encore) et félicitation pour leur appart et merci pour le canapé qui va me servir de lit
- Dédi à Gum Gum Bullet et aux soirées de malade à l'époque
- Dédi à Gab L et à son codage de pong qui nous a bien divertit à la BU
- Dédi à LukAtlas, force pour les approfondissements de Baqué
- Dédi à Lisoncogène et à son tik tok
- Dédi à Ilyann qui aurait pu être au tutorat s'il savait lire
- Dédi au JJB, le meilleur sport
- Dédi au tutorat, sérieux la team on vous carry et il m'a carry l'année dernière
- Dédi à moi et à mon classement de GA 46^{ème} sans prépa parce que merde je flex un peu mdr
- Dédi au chevauteur de cochon dans ma fiche
- Dédi à Miss Jirachi et à son COUCOU : <https://www.youtube.com/watch?v=N7QOABoctdE>
- Dédi à Anakin Skywalker