

La Grippe

La 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.

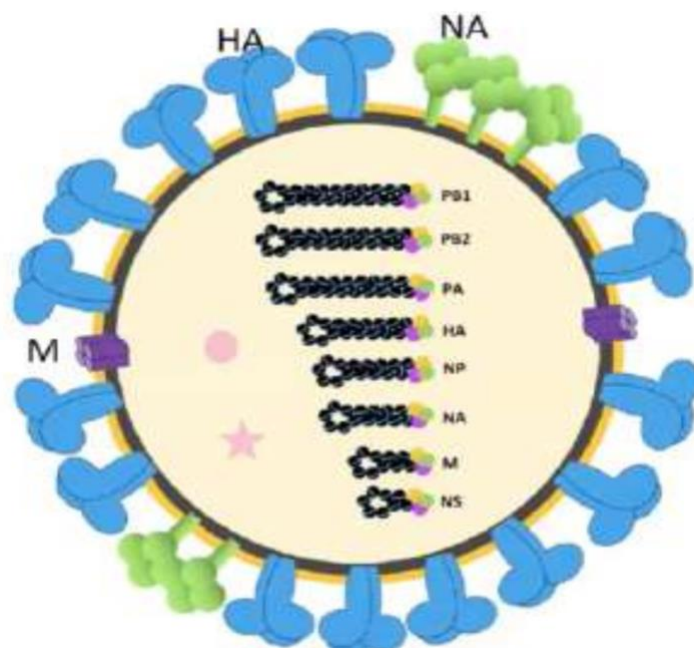
§ Leur génome est constitué de 8 fragments d'ARN simple brin à polarité négative (7 pour le C) (à l'intérieur de la capsid).

§ Parmi ces 8 fragment d'ARN, 1 code pour l'Hémagglutinine (HA) et 1 pour la Neuraminidase (NA). Ces 2 glycoprotéines sont enchâssées dans l'enveloppe virale.

Ces deux glycoprotéines sont ancrées ou (enchassées) dans l'enveloppe virale et sont essentielles dans la physiopathologie de la maladie.+

Enveloppe où sont ancrées les glycoprotéines:

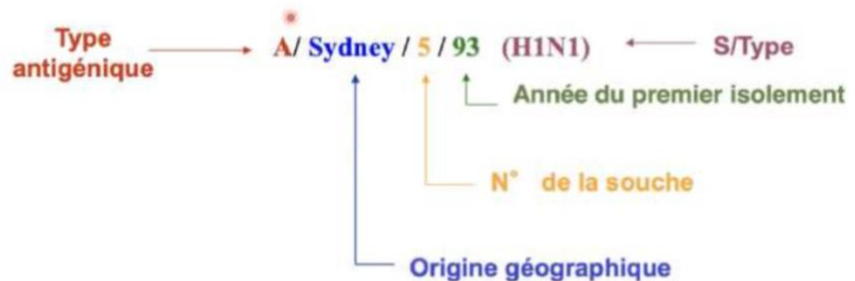
- **Hémagglutinine (HA)** (de 1 à 16) : permet **l'attachement** du virus à la cellule cible
- **Neuraminidase (NA)** : permet le **détachement** du virus de la cellule cible (lors du bourgeonnement)
- Capsid hélicoïdale (il y en a 8) : composée de nucléoprotéines (en noir) associées aux polymérases (cercles jaunes, roses et verts)
- **Génome (segmenté++)** : ARN linéaire simple brin de polarité négative (traits bleus sur les nucléoprotéine)



II- Nomenclature des virus influenza

Les virus influenza de type A sont définis encore plus finement par leurs sous-types. se 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.

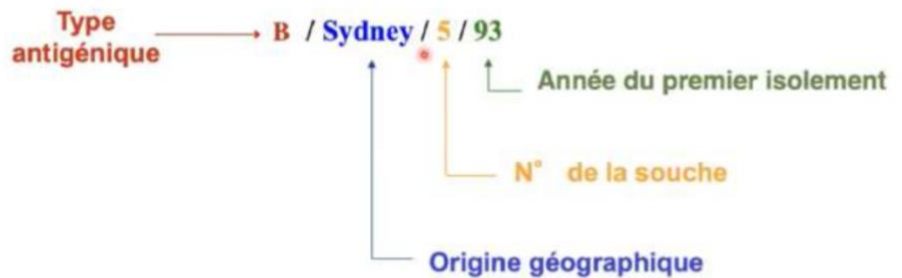
Nomenclature
des virus
Influenza de
type A



(Les sous types des virus influenza de type A sont défini en fonction de l'hémagglutinine et du type de neuraminidase qui composent le virus.)

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.

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 :++

- 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.

(logique => quand c'est l'hiver chez nous c'est l'été en bas)

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.

La grippe A est une anthroozoonose (= virus infectant l'homme (anthropo) et les animaux (zoonose) dont le réservoir naturel est constitué par les oiseaux aquatiques.

°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)**.

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

(Dcp les oiseaux sauvages infectent les oiseaux domestiques si ça infecte direct l'homme => franchissement de barrières mais c'est rare

Autrement les infections aviaires infectent un hôte intermédiaire comme le porc. Dans le porc il peut y avoir des co infections par des virus aviaires et des virus humains (qui sont très différents). Dans cet intermédiaire co infecté il va y'a avoir un échange de fragments du génome. Dcp dans le porc on peut avoir des virus recombinant qui est capable d'infecte l'homme=> comme le virus est recombinant il est tout nouveau dcp => pandémie (JE RAPPELLE C'EST QUE LE TYPE A))

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. (Autrement ça fait rien)

3) Évolution du génome des virus influenza

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

Les mutations ponctuelles des virus influenza de type A B et C (= 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, de la neuraminidase, elles entraînent une modification des protéines de surface du virus (HA ou NA).

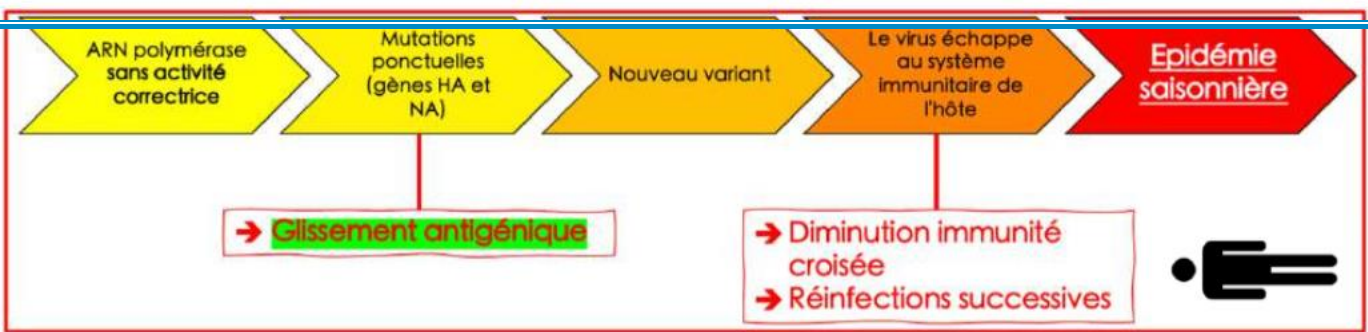
Ce phénomène est appelé **GLISSEMENT ANTIGÉNIQUE**.

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.





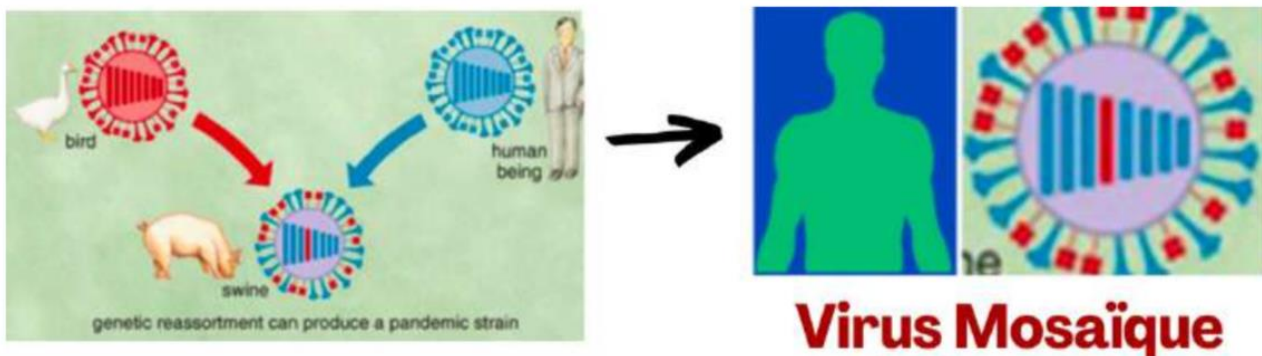
B/ Les réassortiments génétiques des virus influenza de type A (=variations majeures)

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).

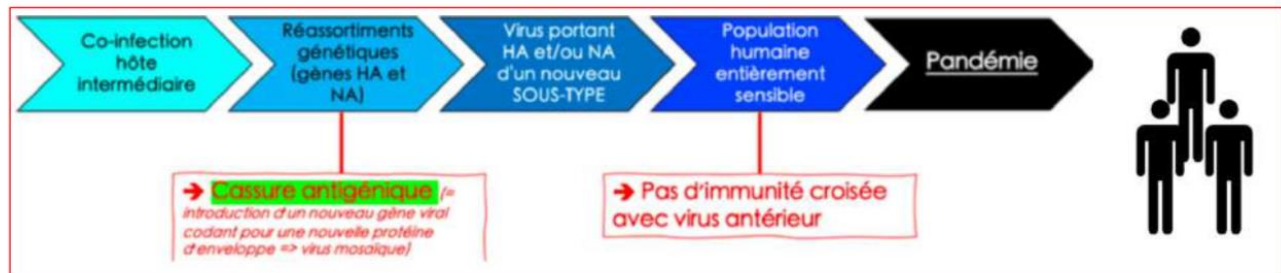
D'un point de vue épidémiologique, la **cassure antigénique** est l'introduction dans la population humaine d'un virus portant une hémagglutinine et/ou une neuraminidase d'un **sous-type nouveau** (nouvelles protéines de l'enveloppe). Il n'y a donc pas d'immunité croisée avec les virus antérieurs et 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

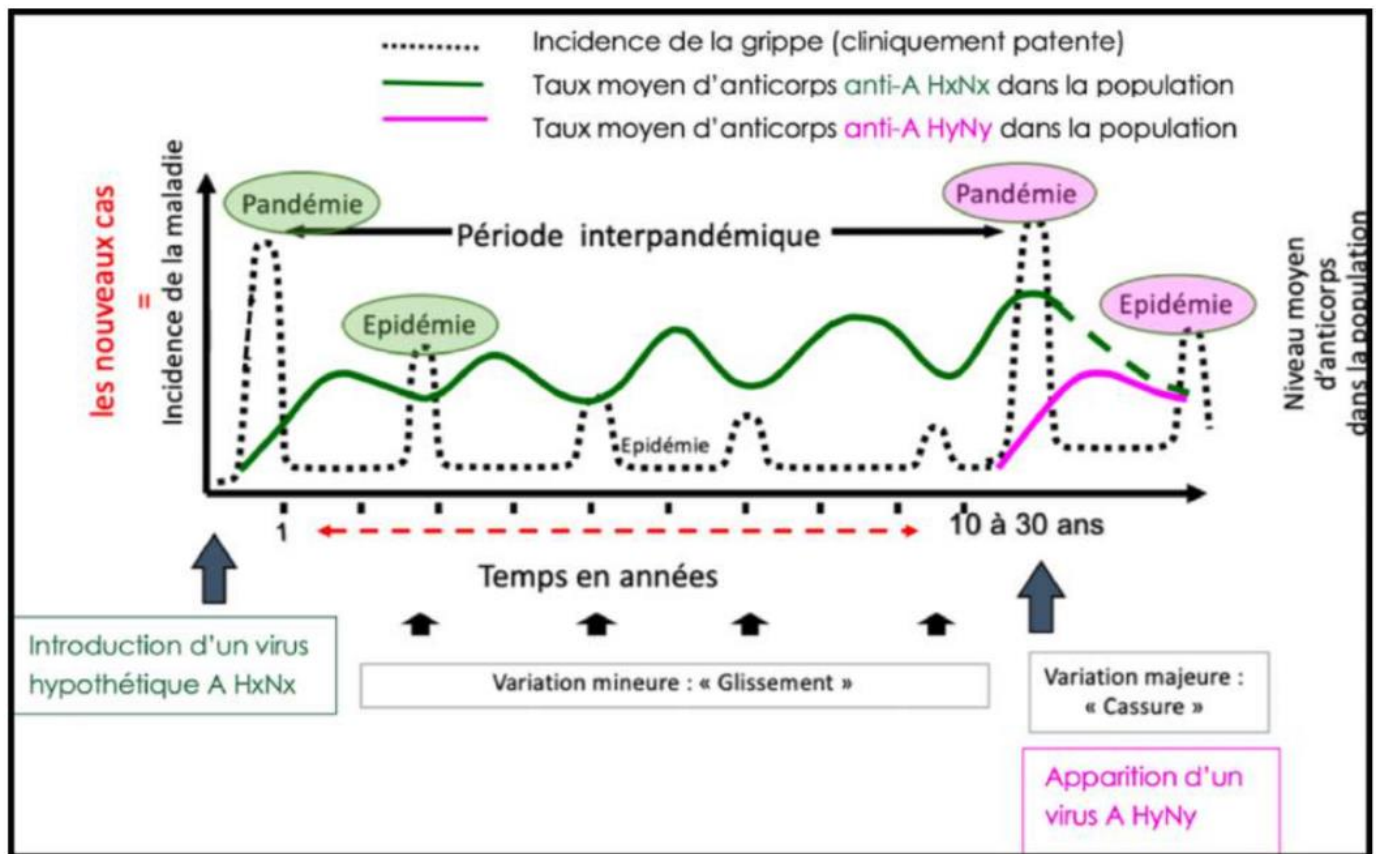
Les virus influenza de type A et B sont à l'origine des **épidémies de grippe saisonnière** dans les régions tempérées :

- 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 (réseau de médecins sentinelles) 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 immune 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



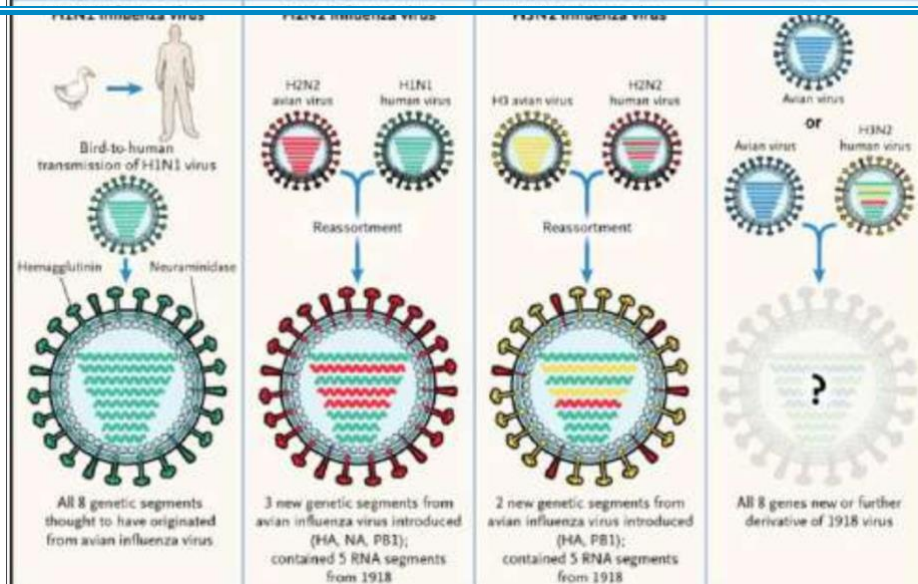
Cassure antigénique



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.



PANDEMIES HISTORIQUES

La première pandémie recensée en 1918

(après la 1^{ère} 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).

Ensuite 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 à **PANDÉMIE** (grippe Asiatique)

Ce virus H2N2 a ensuite circulé jusqu'en 1968, date à laquelle il s'est recombinaison avec le virus aviaire H3.

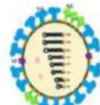
Il a échangé deux fragments, dont un codant pour l'**hémagglutinine** (formant le virus H3N2) à **PANDÉMIE** (grippe de Hong Kong)

Type A B C

	✓	✓	✓
	✓	✗	✗
<u>Épidémies</u>	✓	✓	✗ <small>Rhinite saisonnière</small>
<u>Mutations ponctuelles</u>	✓	✓	✓
<u>Pandémies</u>	✓	✗	✗
<u>Réassortiments génétiques</u>	✓	✗	✗

Grippe

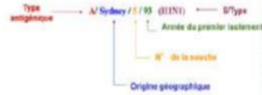
- Taxonomie :**
 - Famille : Orthomyxoviridae
 - Genre : Influenzavirus
 - Type : Virus Influenza A, B et C (qui infectent l'homme)
 - Sous-type : uniquement pour les Virus influenza de type A



Structure du virus

- Virus enveloppés sphérique à capside hélicoïdale

- Génome :** Huit fragments ARN simple brin à polarité négative (7 pour le C).
 - Dont 1 pour l'hémagglutinine (HA).
 - Et 3 pour la neuraminidase (NA).
 - = glycoprotéines virales enclavées 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

2 modes de variabilité

Variations MINEURS

- les virus A, B et C accumulent des mutations ponctuelles

- cela peut aboutir à une **grippette antigénique**



Variations MAJEURS

- les virus A peuvent subir un réassortiment de fragments génomiques

- cela peut entraîner une **grippette antigénique**



et si c'était mon chat

- Variations MINEURS**
 - les virus A, B et C accumulent des mutations ponctuelles
 - cela peut aboutir à une **grippette antigénique**

- Variations MAJEURS**
 - les virus A peuvent subir un réassortiment de fragments génomiques
 - cela peut entraîner une **grippette antigénique**



Mécanisme génétique

- un virus possède une seule épitope antigénique
- une seule épitope antigénique

Mécanisme génétique

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

Conséquences

- elles conduisent à une **grippette antigénique**

Conséquences

- elles conduisent à une **grippette antigénique**

- elles conduisent à une **grippette antigénique**

- elles conduisent à une **grippette antigénique**

- elles conduisent à une **grippette antigénique**

- elles conduisent à une **grippette antigénique**

- elles conduisent à une **grippette antigénique**

- elles conduisent à une **grippette antigénique**

- elles conduisent à une **grippette antigénique**

- elles conduisent à une **grippette antigénique**

- elles conduisent à une **grippette antigénique**

- elles conduisent à une **grippette antigénique**

- elles conduisent à une **grippette antigénique**

- elles conduisent à une **grippette antigénique**