

Les Virus de la grippe

Famille des *Orthomyxoviridae*

Introduction

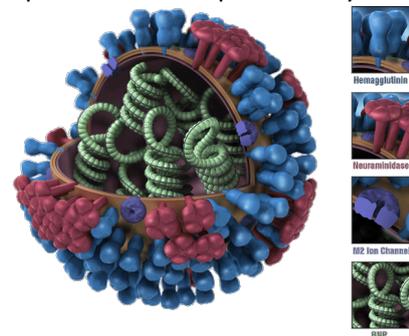
La famille des *Orthomyxoviridae* contient 4 genres : influenza A, B et C et D. Influenza est le nom que les italiens ont donné à la grippe en 1743 à cause de « l'influence du froid ». Du moins c'est ce qu'ils pensaient, un peu comme ma grand-mère.... C'est une maladie qui a été observée et décrite depuis très longtemps, du fait de grandes épidémies d'apparition brutale (1^{ère} apparition daterait de au moins l'année 1500). La grippe est en fait uniquement causée par des virus de cette famille.

On distingue

- ⤴ Les **virus de la grippe A**, qui infectent naturellement l'**homme** ainsi que de **nombreux animaux**, pouvant être responsable de **grandes épidémies**
- ⤴ Les **virus de la grippe B**, qui n'infectent que l'homme (et le phoque), épidémies saisonnières
- ⤴ Le **virus de la grippe C**, qui infecte l'homme mais quelques cas de grippe chez le porc en Chine ont été décrits. Il est non épidémique.
- ⤴ Le **virus de la grippe D**, qui infecte le bétail (bœuf, porc, chèvre et mouton) mais n'infecte pas l'homme

I. Structure

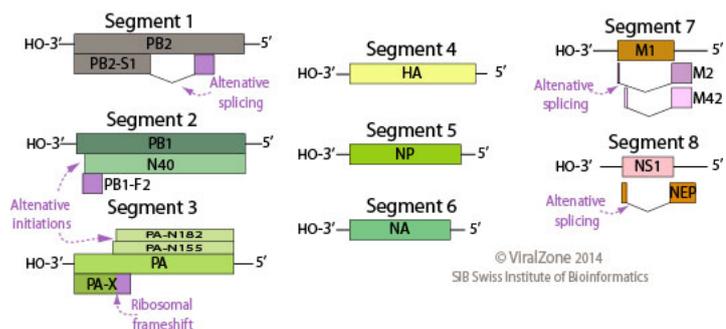
Il s'agit d'un virus à ARN monocaténaire de polarité négative. Il possède une capsid de symétrie hélicoïdale qui protège un génome segmenté en 8 fragments pour A et B et 7 segments pour C et D. Son enveloppe est hérissée de spicules d'hémagglutinine et de neuraminidase. Sous l'enveloppe, on trouve la matrice (constituée par la protéine M1). La particule virale entière mesure 80 à 120nm (avec un diamètre de la nucléocapside de 8nm).



Le génome des virus de type A et B est constituée de 8 segments et en gros, chaque segment code pour une, voire deux protéines.

Les trois premiers segments codent pour PB2, PB1 et PA qui constituent tous les 3 le complexe replicase / transcriptase. Les segments 4 et 6 codent pour les l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA). Le segment 7 code pour M1 et M2. M1 est la protéine de matrice. M2 est une protéine issue d'un épissage alternatif qui est présente en petit nombre dans l'enveloppe viral à côté de l'HA et de la NA. Il s'agit d'un canal ionique qui permet aux protons de rentrer dans la particule virale, une fois celle-ci dans la cellule.

Le segment 8 code pour deux protéines NS1, une protéine non structurale qui a de nombreux rôles dans la cellule infectée. Et NEP (pour *Nuclear Export Protein*) qui est présente dans la particule virale (anciennement improprement dénommée NS2)



II. Transmission

Comme tous les **virus enveloppés** c'est un virus fragile, inactivé rapidement dans le milieu extérieur, par les solvants des lipides et les sels biliaires, les UV, le formol et de nombreuses substances chimiques

La transmission se fait par **contacts humains rapprochés** par inhalation de microgouttelettes respiratoires projetées lors de la toux et des éternuements de sujets infectés

III. Protéines virales et propriétés antigéniques

1) La nucléoprotéine

La nucléoprotéine est codée par le segment 5. C'est la protéine de capsid. Elle a des propriétés antigéniques qui permettent la classification d'un virus en type A, B ou C. Cela veut dire que tous les virus de type A ou tous les virus de type B ou tous les virus de type C ont un même antigène en commun. C'est un antigène de type. C'est à dire qu'un virus de type A va réagir avec un immunosérum spécifique du type A, mais pas avec un sérum spécifique des types B ou C. C'est un antigène stable. Il n'entraîne pas la synthèse d'anticorps neutralisants

2) L'hémagglutinine (HA)

Le spicule d'HA est constitué de trois glycoprotéines d'enveloppe (trimère). Elle est très immunogène. Elle entraîne la synthèse d'anticorps qui inhibent l'hémagglutination (d'où son nom...) et neutralisent le pouvoir infectieux des virus (c'est ça le plus important). Elle est issue du clivage d'un précurseur HA0 en deux sous-unités HA1 HA2 par une protéase (la trypsine en culture).

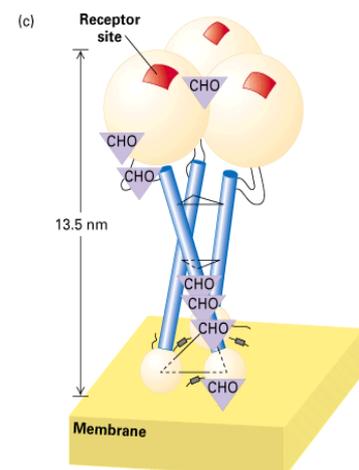
Elle a trois rôles majeurs :

- ▲ Attachement au récepteur cellulaire : acides sialiques liés au galactose par des liaisons glycosidiques :
 - ▲ de type $\alpha 2,3$ (Virus aviaires et équins)
 - ▲ de type $\alpha 2,6$ (Virus humains)
- ▲ Pénétration du virus par fusion de l'enveloppe virale et de la membrane endosomale
- ▲ Antigène majeur contre lequel sont produits des anticorps neutralisants protecteurs. Ces anticorps sont spécifiques de sous types

Des épidémies sont associées avec des changements dans sa structure antigénique. Les virus de type A sont divisés en sous types sérologiques selon la nature de l'HA. Il existe actuellement 17 sous types, H1 à H17.

Spécificité d'hôte

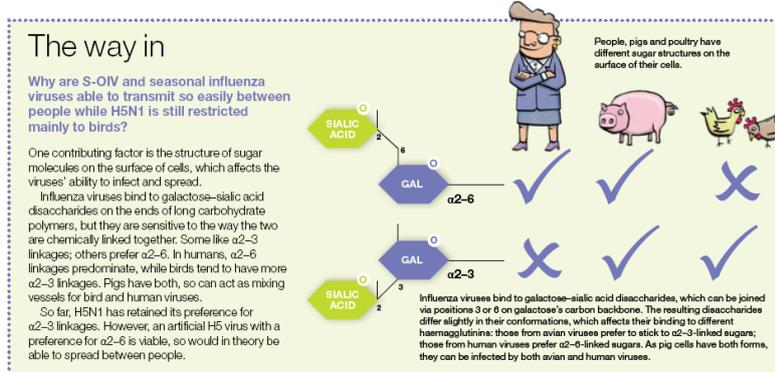
La spécificité d'hôte peut être en partie expliquée par la différence dans la spécificité de liaison aux récepteurs cellulaires pour les virus aviaires et humains. Les virus humains se fixent préférentiellement à l'acide sialique qui est lié au galactose par une liaison $\alpha 2,6$. Cette préférence correspond aux acides sialiques SA $\alpha 26Gal$ présents sur les cellules épithéliales de la trachée humaine. Les virus aviaires se fixent préférentiellement à l'acide sialique qui est lié au galactose par une liaison $\alpha 2,3$. Cette



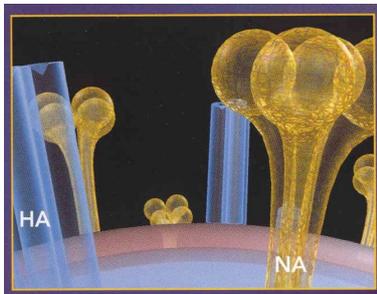
préférence correspond aux acides sialiques SA $\alpha 2,3\text{Gal}$ qui se trouvent sur les cellules épithéliales du tube digestif de l'intestin des oiseaux aquatiques.

Le virus dit « de la grippe aviaire » H5N1 reconnaît SA $\alpha 2,3\text{Gal}$.

Les cellules épithéliales de la trachée des porcs expriment à la fois les récepteurs $\alpha 2,3$ et $\alpha 2,6$.



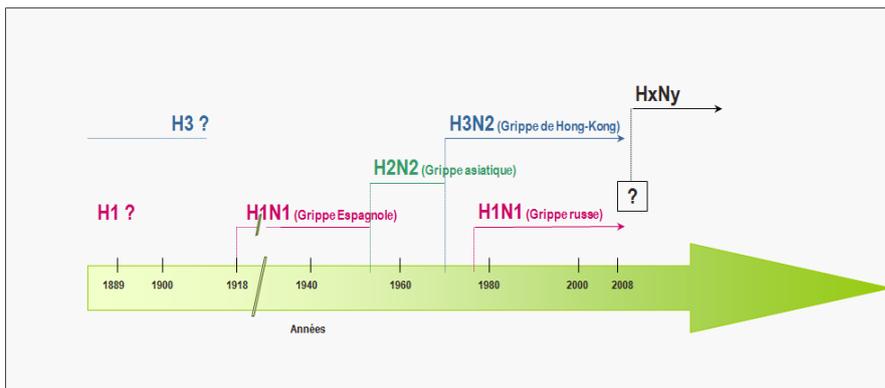
3) La neuraminidase



La NA s'organise sous forme de tétramère à la surface du virion. Elle a deux rôles. La NA détruit les liaisons impliquant l'acide sialique acide N acétyl neuraminique, et elle intervient dans la libération du virion au moment du bourgeonnement. La NA a aussi des propriétés antigéniques mais moins importantes que l'HA, elle moins immunogène.

Elle induit aussi la synthèse d'Ac spécifiques de sous types pour le virus de la grippe A uniquement. Aujourd'hui on dénombre 9 sous-types N1 à N9.

Les pandémies grippales au cours du XX^{ème} siècle



Voici une frise chronologique qui vous présente les différentes pandémies grippales. Il faut savoir que toutes les épidémies de grande ampleur de grippe, les pandémies, sont dues au virus de la grippe A, car il existe de nombreux sous-types de ce virus et nous ne sommes pas protégés contre tous les sous-types suite à l'infection par un sous-type particulier. L'immunité ne concerne que le sous-type en question, voire même moins.

La première pandémie de grippe du XXème a eu lieu en 1918-19 et elle est très célèbre, malheureusement, car elle a tué beaucoup de gens. On l'appelle la grippe espagnole et elle aurait fait 40 millions de morts... plus que la première guerre mondiale, en fait. On a décidé d'appeler le sous-type responsable H1N1. Dans les années qui ont suivies, c'est ce sous-type qui a circulé, mais il était moins virulent (on verra pourquoi après). En 1957, nouvelle pandémie, la grippe asiatique, moins meurtrière, un million de mort quand même. Elle est due à un nouveau sous-type de virus de la grippe A, que l'on nomme H2N2 (car il diffère au niveau de l'HA et la NA). A partir de 1957, le virus H2N2 supplante H1N1, qui cesse de circuler chez l'homme (mais chez les oiseaux). En 1968, rebelote, une nouvelle pandémie, que l'on appelle grippe de Hong-Kong. Un nouveau sous-type est responsable, H3N2, qui remplace H2N2. Enfin en 1977, le sous-type H1N1 réapparaît, c'est la grippe russe, pas particulièrement plus meurtrière que la grippe saisonnière. A partir de là, les virus H1N1 et H3N2 commencent à co-circuler. C'est toujours le cas en 2018.

Règles de nomenclature

Il existe donc de nombreuses souches de virus de la grippe et il est important de pouvoir les distinguer car nous devons savoir lesquelles circulent pour décider de la composition du vaccin qui contient les souches circulantes de l'année précédente en gros. En pratique, on utilise les règles suivantes :

A / Duck / Hong-Kong / 7 / 75 (H3N2)
A / Puerto Rico / 8 / 34 (H1N1)

La première lettre correspond au type (A, B, C ou D) ensuite on trouve l'espèce animale (duck par exemple), la ville où a été isolée le virus (Hong-Kong par exemple), un numéro de souche spécifique, une année (75 par exemple et maintenant on met l'année au complet 2017 par exemple) et entre parenthèse le sous-type (H3N2, H1N1, H5N1...). Dans le cas des souches humaines, on ne précise pas l'espèce...

Variation antigéniques : glissement et cassures antigéniques

Les génomes des virus de la grippe ne sont pas stables et évoluent constamment dans le temps. Les variations génétiques entraînent des modifications antigéniques. Ceci explique pourquoi on peut avoir plusieurs fois la grippe dans sa vie, pourquoi il y a eu des pandémies dans le passé (et qu'on peut en craindre dans le futur), et pourquoi le vaccin doit s'administrer tous les ans. Il existe deux sortes de variations antigéniques les cassures et les glissements (voir aussi cours *variation génétique des virus*).

Les glissements antigéniques vont entraîner une modification progressive du virus circulant et une diminution de sa reconnaissance par notre système immunitaire. Les glissements antigéniques sont des variations antigéniques mineures, qui vont concerner les glycoprotéines d'enveloppe hémagglutinine et neuraminidase (HA et NA) mais surtout HA. Elles sont dues à des mutations ponctuelles des gènes de HA ou NA en raison des erreurs du complexe de réplication. Les mutations concernent ces deux gènes car les deux protéines sont très immunogènes.

Cela aboutit de façon continue à de nouveaux virus, qui explique pourquoi l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) a mis en place un vaste réseau de surveillance épidémiologique de la grippe de par le monde.

Ce glissement est responsable des épidémies annuelles de grippe car les modifications des glycoprotéines de surface vont diminuer leur reconnaissance par le système immunitaire. C'est aussi

pour cela qu'on va devoir réactualiser le vaccin tous les ans, basé sur les données épidémiologiques de l'OMS. Ces mutations vont se rencontrer essentiellement pour les virus de types A et B.

Les cassures sont des variations antigéniques majeures. Contrairement aux glissements, elles vont apparaître brutalement et elles sont responsables des pandémies. Seul le virus de la grippe A est concerné, probablement car il infecte de nombreux animaux en plus de l'homme. Il existe plusieurs hypothèses qui expliquent leur apparition.

- ▲ Une infection humaine par un virus d'origine aviaire
- ▲ Des réarrangements des segments génomiques entre des virus humains et des virus animaux favorisés par la segmentation du génome
- ▲ La réémergence d'un virus ayant précédemment circulé

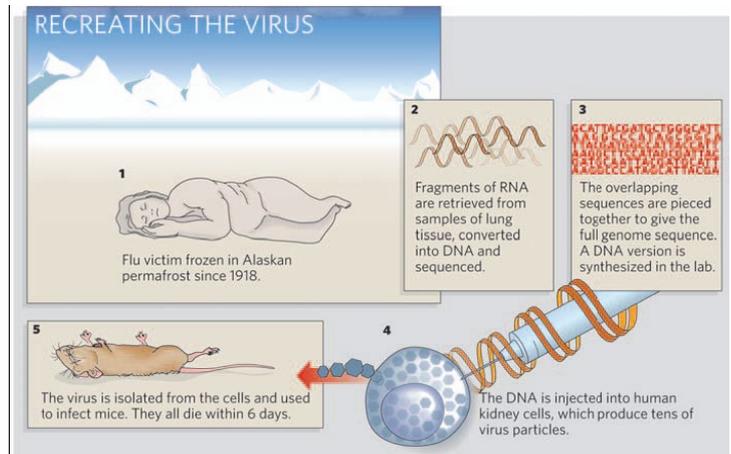
Une infection humaine par un virus d'origine aviaire

Il faut savoir que le virus de la grippe infecte de nombreux animaux en plus de l'homme, des mammifères comme le porc ou le cheval (mais aussi la baleine ou le vison) mais aussi des oiseaux (canards, poulets, dinde, caille...). Les oiseaux aquatiques sauvages constituent le réservoir de tous les sous types de virus de la grippe A. Ils ne sont pas malades lorsqu'ils sont infectés et le virus se multiplie plutôt dans les cellules du tube digestif. Les virus possèdent normalement un tropisme d'espèce qui fait que certains virus sont plus adaptés à l'homme ou à l'oiseau. Pendant longtemps, on a pensé que l'homme ne pouvait pas s'infecter directement avec un virus d'oiseau. Mais en 1997, il y a eu un premier épisode documenté de transmission à l'homme d'un virus aviaire de sous-type H5N1 à Hong-Kong concernant 18 personnes, dont 6 sont décédées. Ceci a permis de réaliser la faisabilité de la chose. Il y a depuis de nombreux cas de grippe aviaire chez l'homme, d'abord de sous-type H5N1, puis H9N2 et H7N9 notamment). L'infection par ce virus d'oiseau entraîne des pathologies très graves avec un risque de mortalité élevée. Pour vous donner un exemple, 620 cas de grippe aviaire A(H5N1) ont été répertoriés chez l'homme de 2003 à 2013 et ont entraîné 367 décès, soit un taux de létalité de presque 60%, de l'ordre de celui d'Ebola ! Ces épidémies de grippe aviaire ont comme point de départ la Chine en raison de l'existence de marché de volailles vivantes. En effet, l'homme se contamine uniquement par la proximité avec des oiseaux malades vivants et il n'y a pas de transmission directe d'homme à homme, du moins jusque-là...

Nous avons évoqué plus haut que la pandémie la plus meurtrière de la grippe fut la grippe espagnole en 1918. Elle tua notamment des gens jeunes et en pleine santé en quelques jours d'une pneumonie souvent foudroyante. Evidemment, l'intérêt est élevé de connaître le virus et ses facteurs de virulence afin de se prémunir d'une nouvelle pandémie. Le problème c'est que le premier virus qui a été isolé, l'a été en 1933, des années après. Et ce virus, n'a plus grand-chose à voir avec le virus de 1918, car il a progressivement muté, pour s'adapter à l'homme. Il a ainsi perdu une partie de sa virulence (tant mieux), nous empêchant d'étudier le virus historique de 1918. Mais au début des années 2000, la génétique inverse a permis de le « ressusciter » dans un laboratoire américain.

Pour cela, les chercheurs sont partis à la recherche de tissus humains infectés par le virus en 1918. Bien sûr, ce virus de la grippe, un virus enveloppé fragile qui ne persiste pas dans l'environnement, n'est aujourd'hui plus infectieux, ni même entier, mais les chercheurs espéraient trouver des fragments de son génome. Ils ont utilisé deux sources, une femme inuit qui avait été enterrée en Alaska dans le permafrost, une terre qui ne dégèle jamais et on savait que cette femme était morte de la

grippe à 18 ans. Et les poumons, de deux soldats américains morts de la grippe aussi, qui avaient été conservés dans des bocaux de formol. A partir de ces échantillons, ils ont reconstitué la séquence du virus de 1918 et injecté dans des cellules humaines la version ADN, permettant la synthèse de nouveaux virus. Ce virus, injecté à des souris, s'est révélé extrêmement virulent, comme le virus original. Et c'est en l'étudiant que les chercheurs ont vu qu'il s'agissait d'un virus d'oiseau qui cette fois avait été capable d'infecter l'homme mais surtout de se transmettre de personnes en personne. Bilan : 40 millions de morts dans le monde. Ce virus a donc été recréé intégralement dans un laboratoire hautement sécurisé car il est très dangereux...

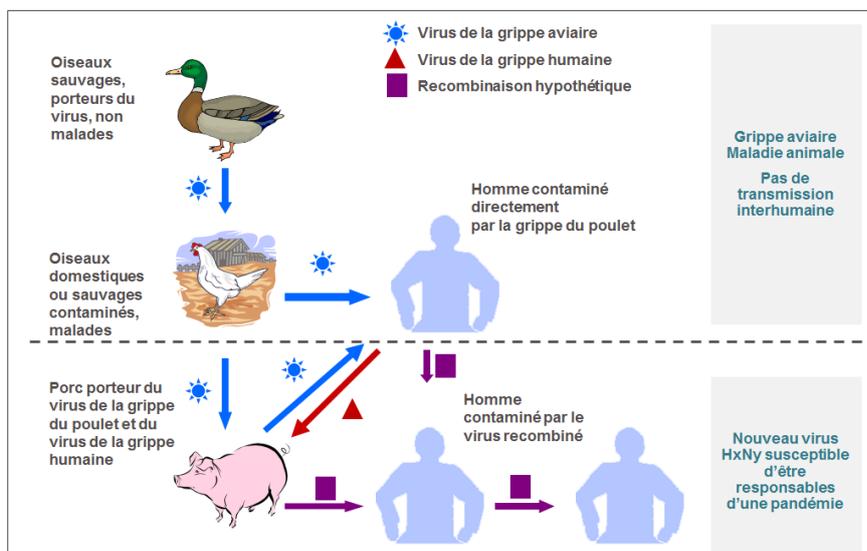


La résurrection du virus A(H1N1) de 1918

(von Bubnoff, *Nature* oct 2005, 437:794)

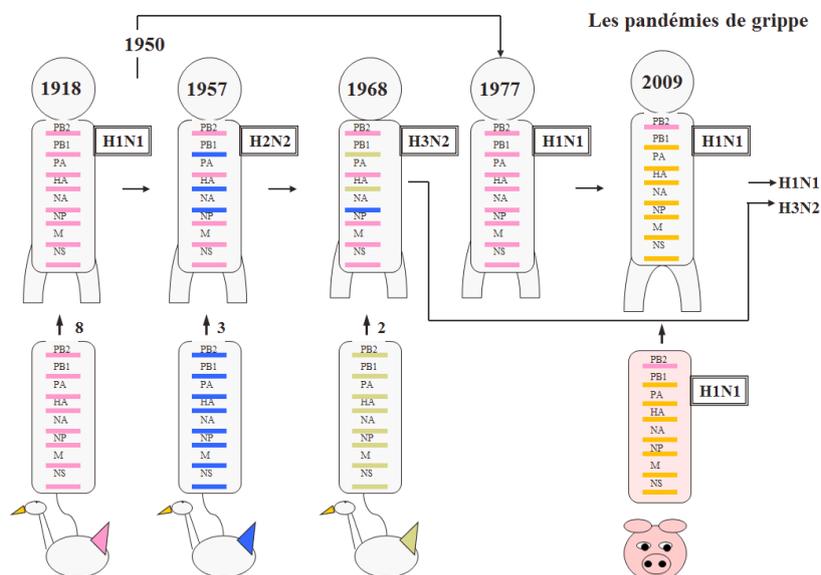
Réarrangements des segments génomiques entre des virus humains et des virus animaux favorisés par la segmentation du génome

Le phénomène de cassure antigénique est aussi observé suite à un réassortiment. Il s'agit d'une sorte de recombinaison génétique particulière, aboutissant à la formation d'un génome hybride, provenant de deux virus différents (un virus humain et un virus aviaire par exemple). Le génome est constitué de 8 fragments différents qui peuvent se mélanger entre deux virus de sous-types différents. Il faut donc que deux virus différents infectent la même cellule. La fragmentation du génome facilite la recombinaison. Le réassortiment se produit chez le porc, qui possède des récepteurs à la fois des virus aviaires et des virus humains.



Les oiseaux aquatiques sauvages constituent le réservoir de tous les sous types de virus de la grippe A. Ils ne sont pas malades lorsqu'ils sont infectés et le virus se multiplie plutôt dans les cellules du tube digestif. Les virus possèdent normalement un tropisme d'espèce qui fait que certains virus sont plus adaptés à l'homme ou à l'oiseau. Ceci est lié à la reconnaissance par l'hémagglutinine de l'acide sialique sur les cellules. En gros le récepteur est légèrement différent pour l'homme et l'oiseau. Le porc, lui, possède les deux types de récepteurs et peut donc être infecté par les 2 virus, humain et aviaire. Si une même cellule est infectée par deux virus, il pourra y avoir un réassortiment (les segments peuvent se mélanger) et formation d'un virus hybride provenant des deux virus parents. Ce virus est potentiellement dangereux pour l'homme. Il est possible qu'un de ces nouveaux virus soit particulièrement adapté à l'hôte humain et donne lieu à une pandémie

Ces différents mécanismes sont donc à l'origine des pandémies du XXème siècle.



Comme décrit plus haut, les 8 fragments du virus A(H1N1) de 1918 provenaient d'un virus d'oiseau (en rose). Ce virus a circulé chez l'homme de 1918 à 1957. En 1957, un réassortiment s'est produit chez le porc entre le virus H1N1 et un virus d'oiseau (en bleu), aboutissant à un virus reassortant H2N2 avec acquisition de 3 fragments HA et NA et PB1. Le virus est alors de sous-type H2N2. Même scénario en 1968, avec cette fois ci acquisition de seulement deux fragments PB1 et HA (en beige), aboutissant à un reassortant H3N2. En 1977, le sous-type H1N1 réapparaît, c'est ce qu'on appelle la grippe russe, mais sans stopper la circulation du H3N2. Le virus le plus proche de ce virus de 1977 est un virus datant de 1950. Mais où était caché ce virus pendant 27 ans ? Mystère... chez des oiseaux sauvages ? Dans un laboratoire de recherche ? Enfin en 2009, un nouveau virus s'est mis à circuler chez l'homme. Il provient cette fois ci du porc (grippe porcine ou grippe mexicaine...) et il est de sous-type H1N1 (il est malgré tout différent du H1N1 qui circulait jusque-là car c'est celui du porc et au final, on a peu de contact avec des porcs vivants...). Depuis 2009, co-circule un virus A(H1N1) et un virus A(H3N2) tous les hivers, en plus des virus de la grippe de type B.

Les vaccins contre la grippe

(sera revu en UE24, pour ceux qui veulent prendre un peu d'avance)

Les vaccins disponibles en France sont tous de type inactivés (virus tués)

Ils sont actuellement tétravalents (contiennent 4 souches) et contiennent un représentant de chacun des types et sous-types en circulation mais comme le B Yamagata ne circule plus depuis la pandémie de COVID il est question de repasser à un vaccin trivalent...

- ▲ A(H1N1)
- ▲ A(H3N2)
- ▲ B Victoria
- ▲ (B Yamagata)



Leur composition est révisée annuellement en fonction des recommandations de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) basées sur des données épidémiologiques collectées au niveau mondial.

Le vaccin disponible en France est obtenu sur œuf embryonné (peut être un vaccin produit sur culture cellulaire sera peut-être disponible cette année en France mais sera de toute façon peu utilisé). Son efficacité dépend des années mais ne dépasse pas 60 à 80 %. Malgré tout, il permet de protéger des populations à risque comme les personnes âgées et les personnes immunodéprimées. Il est bien toléré.

La vaccination des personnes à risque est recommandée tous les ans.

Une nouvelle souche pour le vaccin 2024-2025 par rapport à la composition du vaccin 2023-2024.

Pour les virus grippaux tétravalents cultivés sur œuf, la nouvelle composition recommandée est la suivante (le nouveau virus est en rouge, le virus en vert n'a plus d'intérêt) :

- un virus de type A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09 ;
- **un virus de type A/Thailand/8/2022 (H3N2) ;** et
- un virus de type B/Austria/1359417/2021 (lignée B/Victoria).
- **Virus B (lignée Yamagata) : B/Phuket/3073/2013 (inchangé par rapport au vaccin 2019-2020)**