

2.1- Etiologie

La grippe (ou influenza) est une maladie infectieuse fréquente et contagieuse causé par trois virus à ARN de la famille des Orthomyxoviridae (myxovirus influenzae A, B et C), touchant les oiseaux et certains mammifères dont l'être humain, [8].

- *Le groupe A* très changeant explique l'absence d'immunisation durable. C'est le plus virulent. Il infecte la population humaine et les animaux (porcs, oiseaux et chevaux, principalement), tôt dans la saison hivernale. On le retrouve dans les épidémies.
- *Le virus B* infecte uniquement l'Homme, plutôt à la fin de l'hiver. Il est surtout responsable des cas sporadiques de gripes.
- *Le virus C* est peu virulent; on le retrouve volontiers chez des patients qui présentent un gros rhume accompagné d'un syndrome pseudo-grippal (un peu de fièvre, des courbatures, le nez pris, mal à la gorge, une toux, ...).
- Les virus A et B possèdent deux protéines de surface : l'*hémagglutinine* qui sert à arrimer le virus à l'épithélium respiratoire et la *neuraminidase* dans la fonction est inverse.
- Le virus C. est un type différent. Il ne possède qu'une protéine de surface qui possède les deux fonctions, [9]. (Voir figure 1).

La transmission interhumaine de la maladie est essentiellement respiratoire, via des gouttelettes riches en virus provenant de la toux et des éternuement des sujets infectés .elle peut également être transmise par la salive; les sécrétions nasales, les matières fécales et le sang; soit par contact soit par l'intermédiaire de surfaces contaminées. Le contact avec des oiseaux infectés ou leur fientes est plus rarement en cause, [8].

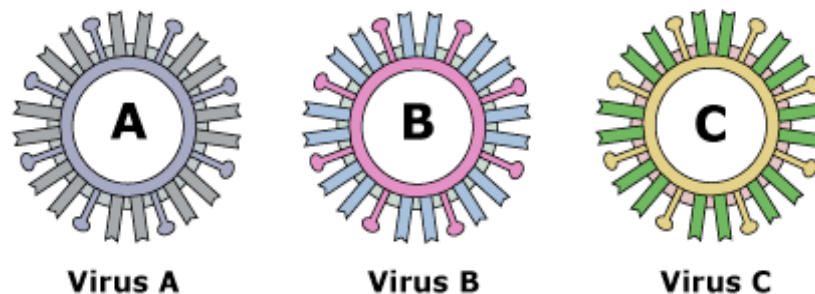


Fig. 1. Les trois types de virus de la grippe, [17].

2.2-Morphologie de la particule virale

Les virus de la grippe appartiennent à la famille des Orthomyxoviridae et constituent le genre Influenza virus. Ce sont des virus à ARN simple brin ou monocaténaire de polarité négative. On en dénombre trois principaux types (Influenza A, B ou C) qui ont des caractéristiques différentes et dont certains peuvent être divisés en plusieurs sous types. Malgré leurs petites différences, ils ont tous une morphologie plus ou moins semblable, [10].

Les virus de la grippe aviaire sont tous du genre A (on parle communément de type A). La particularité du type A vient de sa distribution chez différentes espèces animales, notamment les mammifères et les oiseaux, et d'un pouvoir pathogène potentiellement élevé; il est le seul à être subdivisé en sous-types, [5].

Le virus de la grippe se présente sous la forme de particules sphériques (ou filamenteuses) irrégulières d'une taille qui varie entre 80 et 120 nm de diamètre, et d'un poids moléculaire approximatif de 250×10^6 Dalton. En l'observant au microscope électronique, on s'aperçoit qu'il ne s'agit pas d'un virus de consistance parfaitement rigide et géométrique comme certains autres mais d'une particule semblant assez molle, pouvant présenter des déformations selon les conditions de manipulation. Ces caractères sont dus à la présence d'une enveloppe d'origine cellulaire qui entoure les constituants internes et sur laquelle sont fixées les glycoprotéines de surface, [8]. (Voir figure 2).

En fait le virus contient surtout des protéines, mais aussi 1% d'acide ribonucléique, 18 à 37% de lipides analogues à ceux des cellules hôtes et 5 à 9% de glucides sous la forme de glycoprotéines et de mucopolysaccharides, [10].

À l'intérieur de la particule virale, le génome viral est présent sous la forme de sept ou huit nucléocapsides de symétrie hélicoïdale qui résultent chacune de l'association d'une molécule d'ARN et de nombreuses molécules de nucléoprotéines NP. Cette protéine fait partie de des antigènes internes, elle détermine le type viral A, B ou C. Trois polymérase PA (protéine acide), PB1 et PB2 (protéines basiques 1 et 2 respectivement) forment le complexe réplicase/ transcriptase et sont associées au nucléocapsides. Le génome des virus A et B est constitué de huit segments d'ARN alors que celui du virus C n'en comporte que sept, [8].

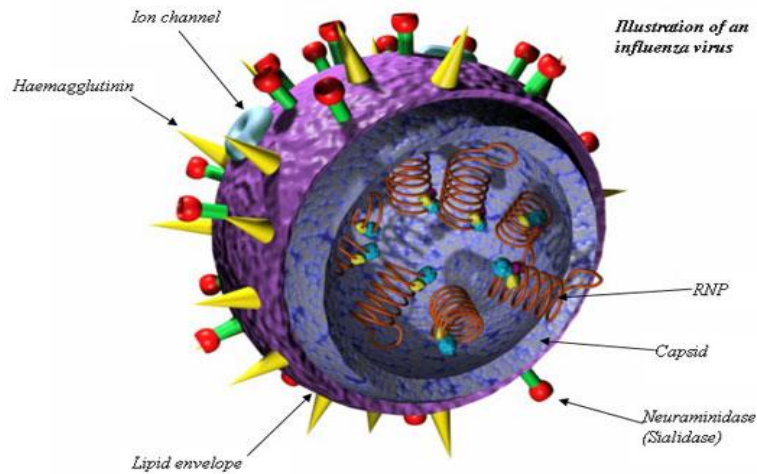


Fig. 2. Morphologie du virus influenza A, [5]

Dix protéines sont codées de façon indépendante par les huit segments d'ARN monocaténaire : les glycoprotéines de surface, hémagglutinine HA et Neuraminidase NA, des protéines structurales, M1, M2, NP, PA, PB1, NS2 et PB2 et des protéines non structurales, NS2.

Les protéines M1 et M2 se trouvent sous la couche lipidique et assurent la cohérence de la structure, la protéine M1 ou protéine matricielle est la plus abondante des protéines virales. Elle s'associe à la partie intracellulaire des protéines de surface et à la nucléoprotéine et assure la rigidité de l'enveloppe virale. Ainsi, la protéine M2 est codée par le même segment que M1 et insérée dans l'enveloppe virale. Elle se comporte un canal ionique et régule le pH interne du virus par le transport d'ions H⁺. Elle intervient dans la maturation des glycoprotéines. Elle agit en association avec l'hémagglutinine dans les processus de décapsidation et de transport des glycoprotéines vers la surface cellulaire pour la formation de nouvelles particules infectieuses.

Les nucléoprotéines (NP) s'associent à chaque segment d'ARN viral pour former huit nucléocapsides à symétrie hélicoïdale.

Les protéines acides PA, basiques PB1 et PB2 forment un complexe polymérase qui s'associe avec les nucléocapsides et interviennent dans le contrôle de la transcription et la réplication de l'ARN viral.

- PB1 correspond à l'ARN polymérase ARN dépendante
- PB2 intervient dans le décodage lors de la formation des protéines.
- PA joue un rôle dans la formation de nouveaux brins d'ARN de polarité négative, qui sont incorporés dans les nouveaux virions.

La protéine NS2 assure le transport des ribonucléoprotéines nouvellement formées de cytoplasme vers le noyau.

La protéine NS1 (protéines non structurales) est produite directement dans la cellule infectée et n'est pas incorporée dans les nouveaux virions ; elle jouerait un rôle dans l'échappement du virus à l'action antivirale de l'interféron, [5].

2.3- La structure de la particule virale (Voir figure3)

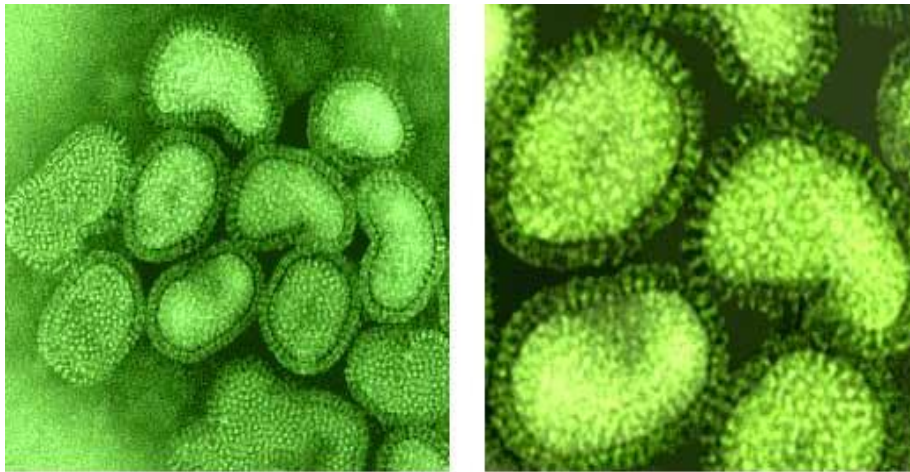


Fig. 3. Virus d'influenza en microscopie électronique, [5].

2.3.1-L'enveloppe

De nombreux virus sont entourés d'une enveloppe qui prend naissance au cours de la traversée des membranes cellulaires. Les virus possédant une enveloppe sont des virus enveloppés, tandis que les virus ne possédant pas l'enveloppe sont des virus nus, [11].

L'enveloppe du virus est constituée de certaines protéines et d'une double couche de phospholipides, qui provient de la membrane de la cellule d'où est sorti le virus, [12].

2.3.2- Le génome

Ce sont des virus à ARN monocaténaire ou simple brin de polarité négative. Cela veut dire que l'ARN ne peut agir comme ARN messager et nécessite une transcription à la phase initiale de la réplication. Le génome est fractionné en huit segments indépendants, chacun codant pour une. Chacun des segments est associé à quatre molécules. (ou deux) protéine(s) : une nucléoprotéine qui emballe l'ARN (formant une nucléocapside ou ribonucléoprotéine) et un complexe de transcription et de réplication constitué par les trois polymérases virales PA, PB1, PB2, [5].(Voir figure 4).

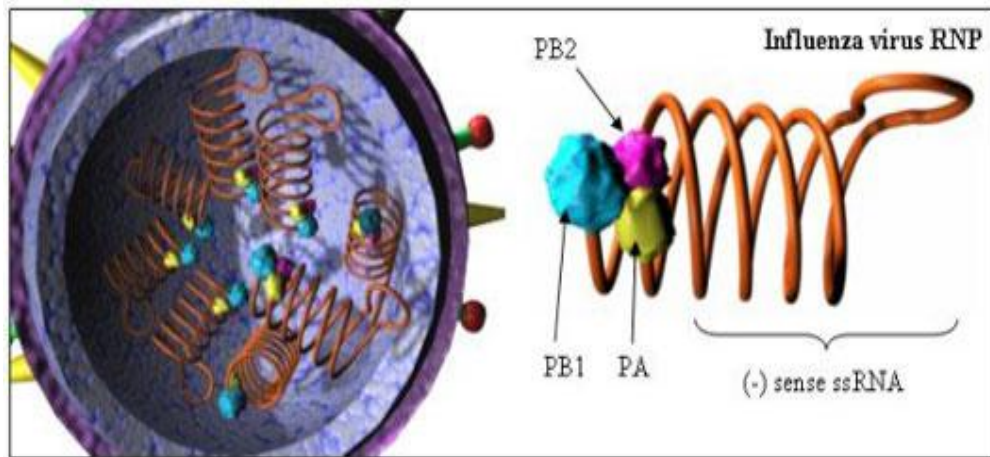


Fig. 4. Illustration d'une ribonucléoprotéine de virus influenza A, [5].

2.3.3- Les glycoprotéines

2.3.3.1- L'hémagglutinine HA

Elle représente environ 40% des glycoprotéines. L'hémagglutinine est composée de deux sous-unités reliées entre elles par des ponts disulfures, qui possèdent des sites de fixation spécifiques à certains récepteurs des cellules cibles, et des sites de fixation pour les anticorps neutralisants et producteurs anti- HA. L'hémagglutinine (HA) se présente sous la forme de structures angulaires mesurant de 10 à 40 nanomètres de longueur et ayant un poids moléculaire approximatif de 210 000 Dalton, [5], [10].

- La sous-unité HA1 permet l'attachement du virus à la cellule cible.
- La sous-unité HA2 intervient dans la libération du contenu du virus dans la cellule.

L'HA s'attache à l' N-acétyl-neuraminique (ou acide sialique) terminal des chaînes des glycoprotéines ou glycolipides des récepteurs membranaires de la cellule hôte, permettant ainsi l'entrée du virus dans la cellule par endocytose. L'endosome contenant la particule virale migre vers l'intérieur de la cellule ; au cours de cette migration, le pH endosomal devient acide (5-5.5). L'acidification du milieu provoque un changement de conformation de la molécule d'hémagglutinine qui permet la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane endosomale.

2.3.3.2- La Neuraminidase NA (ou N-acétyl-neuraminyl-hydrolase)

C'est une sialidase présente sous la forme d'homotétramères à la surface de la particule virale. La spicule de neuraminidase (NA) est constituée d'une hampe de 10 nm de diamètre se terminant par une partie renflée en marteau et son poids moléculaire est d'environ 270 000 dalton, [9], [10].

La Neuraminidase est présente en moins grande quantité que l'HA à la surface virale. Son rôle est complémentaire à celui de l'hémagglutinine. Elle est dotée d'une activité enzymatique assurant le clivage des liaisons osidiques formées entre les résidus d'acide sialique et le sucre voisin au niveau de récepteurs cellulaires à l'hémagglutinine. Cette fonction est capitale au stade tardif de la réplication, pour permettre la libération des virions nouvellement formés, attachés à la surface de la cellule infectée, et empêcher leur agrégation. Elle facilite également le détachement des virions du mucus présent au niveau de l'épithélium respiratoires, très riche en acide sialique. Ces deux protéines présentent les déterminants antigéniques majeurs du virus suscitant la formation d'anticorps protecteurs, [5]

2.4- Le cycle de vie de virus de la grippe (Voir figure 5)

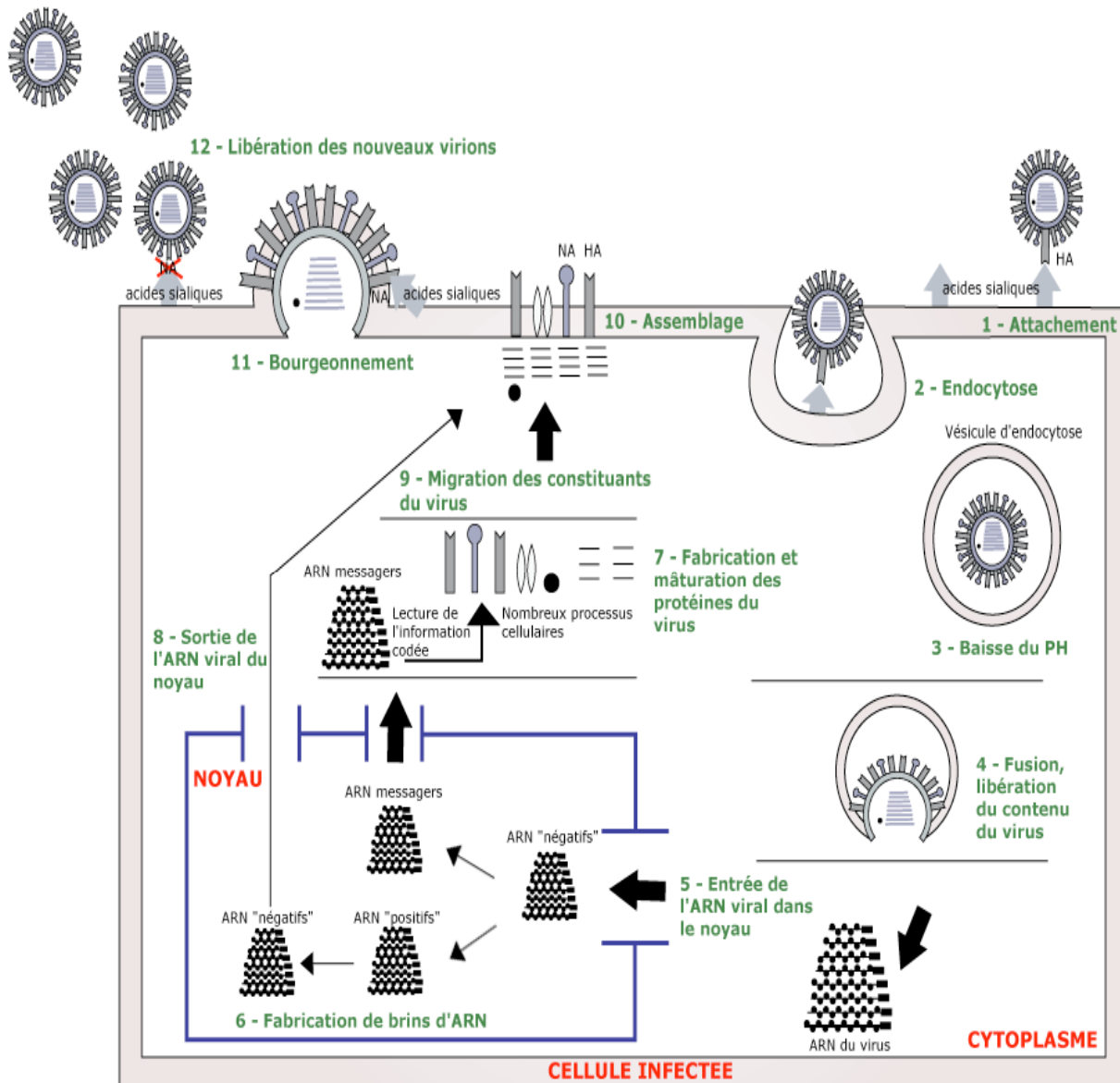


Fig. 5. Les différentes étapes du cycle viral de la grippe, [12].

Le cycle de multiplication du virus de la grippe peut être divisé en plusieurs étapes successives :

2.4.1- Attachement du virus à la cellule cible

Cet attachement se fait par une liaison, de type « clé-serrure », entre la sous unité HA1 de l’Hémagglutinine (sur la particule virale) et l’acide sialique (sur la membrane de la cellule cible), [12].

2.4.2- Entrée du virus dans la cellule, par endocytose

Une fois la particule virale attachée à la membrane de la cellule cible, elle entre dans la cellule par un phénomène appelé « endocytose ». La membrane de la cellule se creuse vers l'intérieur, formant une sphère qui se referme progressivement. Cela forme une vésicule, dite « vésicule d'endocytose », qui se détache du reste de la membrane et se retrouve à l'intérieur dans le cytoplasme de la cellule. La particule virale, qui était attachée à la membrane de la cellule, est à l'intérieur de la vésicule d'endocytose, [12].

2.4.3- Diminution du pH de la vésicule d'endocytose

Certains mécanismes à l'intérieur de la cellule provoquent la diminution du pH au sein de la vésicule d'endocytose. Lorsque le pH est suffisamment acide (autour de 5.0 ou 5.1), cela déclenche les étapes suivantes.

2.4.4- Fusion, libération du contenu du virus dans la cellule

L'enveloppe du virus fusionne avec la membrane de la vésicule d'endocytose. Plusieurs mécanismes sont alors activés, qui aboutissent à la libération du contenu du virus dans la cellule.

Remarque : Ces étapes font intervenir des protéines du virus (sous-unités HA2 de l'HA, protéines M2, protéines M1).

2.4.5- Entrée de l'ARN viral dans le noyau de la cellule

L'ARN du virus (associé aux protéines NP sous forme de nucléocapsides), est libre dans le cytoplasme. Il migre jusqu'au noyau de la cellule. L'ARN viral va alors entrer dans le noyau, grâce aux protéines NP.

2.4.6- Fabrication de nouveaux brins d'ARN

L'ARN du virus se trouve à présent dans le noyau de la cellule. Il va être copié grâce au complexe formé par les protéines PB2, PB1 et PA. On obtient ainsi :

- De nouveaux exemplaires des segments d'ARN (qui iront dans les nouvelles particules virales),
- Et des brins d'ARN dits « ARN messagers » qui sortent dans le cytoplasme. Ils vont servir d'information génétique pour la fabrication des protéines du virus.

2.4.7- Production de protéines du virus

L'information génétique du virus nécessaire à la fabrication de nouvelles protéines est à présent dans le cytoplasme de la cellule. Toute la machinerie cellulaire nécessaire à la production

de protéines est détournée pour fabriquer les protéines du virus en de très nombreux exemplaires.

-Cette étape se déroule dans le cytoplasme. Plusieurs processus de fabrication, puis de « maturation » des protéines ont lieu (ajout des glucides pour les glycoprotéines, clivage de certaines protéines en deux sous-unités...), [12].

2.4.8- Sortie des nouveaux exemplaires d'ARN viral du noyau

De nombreux exemplaires d'ARN du virus ont été produits. Ils sortent du noyau de la cellule pour aller dans le cytoplasme. Les protéines NP interviennent lors de cette étape.

2.4.9- Migration des constituants du virus vers la membrane de la cellule

Les protéines et les segments d'ARN nouvellement formés migrent jusqu'à la membrane de la cellule. Certaines protéines se retrouvent directement enchâssées dans la membrane de la cellule (celles qui, par la suite, seront enchâssées dans l'enveloppe du virus). D'autres se retrouvent juste sous la membrane de la cellule, ainsi que l'ARN viral sous forme de nucléocapsides.

2.4.10- Assemblage des constituants du virus

Ces éléments sont répartis pour former des « pré-virus » (qui contiennent exactement tous les éléments du virus). L'étape suivante peut alors avoir lieu.

2.4.11- Production de nouvelles particules virales, par bourgeonnement

Le phénomène « inverse » de l'endocytose se produit : le bourgeonnement. Tous les éléments de la particule virale se trouvent sous la membrane de la cellule, ou enchâssés dans cette membrane. Celle-ci va alors bourgeonner, c'est à dire former une excroissance vers l'extérieur qui se referme sur elle-même pour donner une vésicule. On obtient l'enveloppe du virus (formée de protéines et doublée d'une partie de membrane de la cellule), avec à l'intérieur tous les autres constituants du virus. Une nouvelle particule virale est formée, [12].

2.5- Les modifications antigénique

Les virus de la grippe sont variables selon deux mécanismes distincts:

2.5.1- Les glissements antigéniques: (dérive antigéniques ou drift)

Dans ce cas, les variations antigéniques sont mineures. Les gènes codant pour les protéines de surface vont subir des mutations qui vont entrainer des modifications mineures du virus. Le nouveau variant étant assez similaire du précédent, l'immunité conférée par une grippe contractée précédemment protégera contre le nouveau variant. Mais au bout d'un certain nombre de modifications, une différence antigénique s'installe laquelle aboutit à une moindre reconnaissance du nouveau virus par les systèmes

immunitaires qui ont rencontré ce virus dans le passé. Ce phénomène oblige au changement des souches vaccinales plus ou moins régulièrement ce qui explique que la plupart des épidémies sont souvent mineures ou de moyenne importance, [13].

2.5.2- Les sauts antigéniques: (cassure antigénique ou shift)

La nature segmentée du génome du virus de la grippe a une incidence pratique très importante dans la variabilité antigénique du virus. Les influenza virus, comme les autres virus de la famille subissent au cours de temps des mutations antigéniques majeurs appelées sauts antigéniques. Ces mutations sont provoquées par le réassortiment de fragments d'ARN génomiques issus de deux souches virales distinctes qui co-infectent une même cellule. Ceci donne naissance à des populations virales mutantes qui par rapport aux souches parentales présentent des modifications dans les séquences des glycoprotéines d'enveloppe, l'hémagglutinine ou neuraminidase provoquant aussi un changement de leur spécificité antigénique or les protéines de surface sont la cible principale des anticorps qui résultent des processus d'immunisation artificielle ou bien naturelle comme lors d'une infection. Cependant, dans le phénomène de saut antigénique, l'immunité qui était active à l'encontre des souches originales se révèle insuffisante pour neutraliser les nouveaux variants. Le phénomène de saut antigénique conduit à l'apparition de nouvelles épidémies mondiales ou pandémies dans des populations totalement dépourvues d'immunité à l'encontre de ces nouvelles formes virales, (MADIGAN et al, 2006).