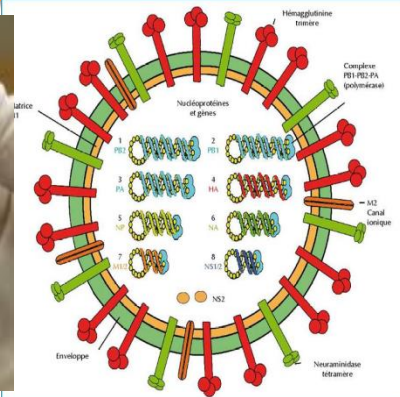


ORTHOMYXOVIRIDAE



l'irus de la grippe
cherche partenaire
pour passer l'hiver



Dr.Ketfi.faculté de médecine de Sétif
Cours de microbiologie .3 année médecine
Anné 2019-2020

CLASSIFICATION

*la famille :des *Orthomyxoviridae*

*5 genres.

***Seuls les virus Influenza infectent l'homme

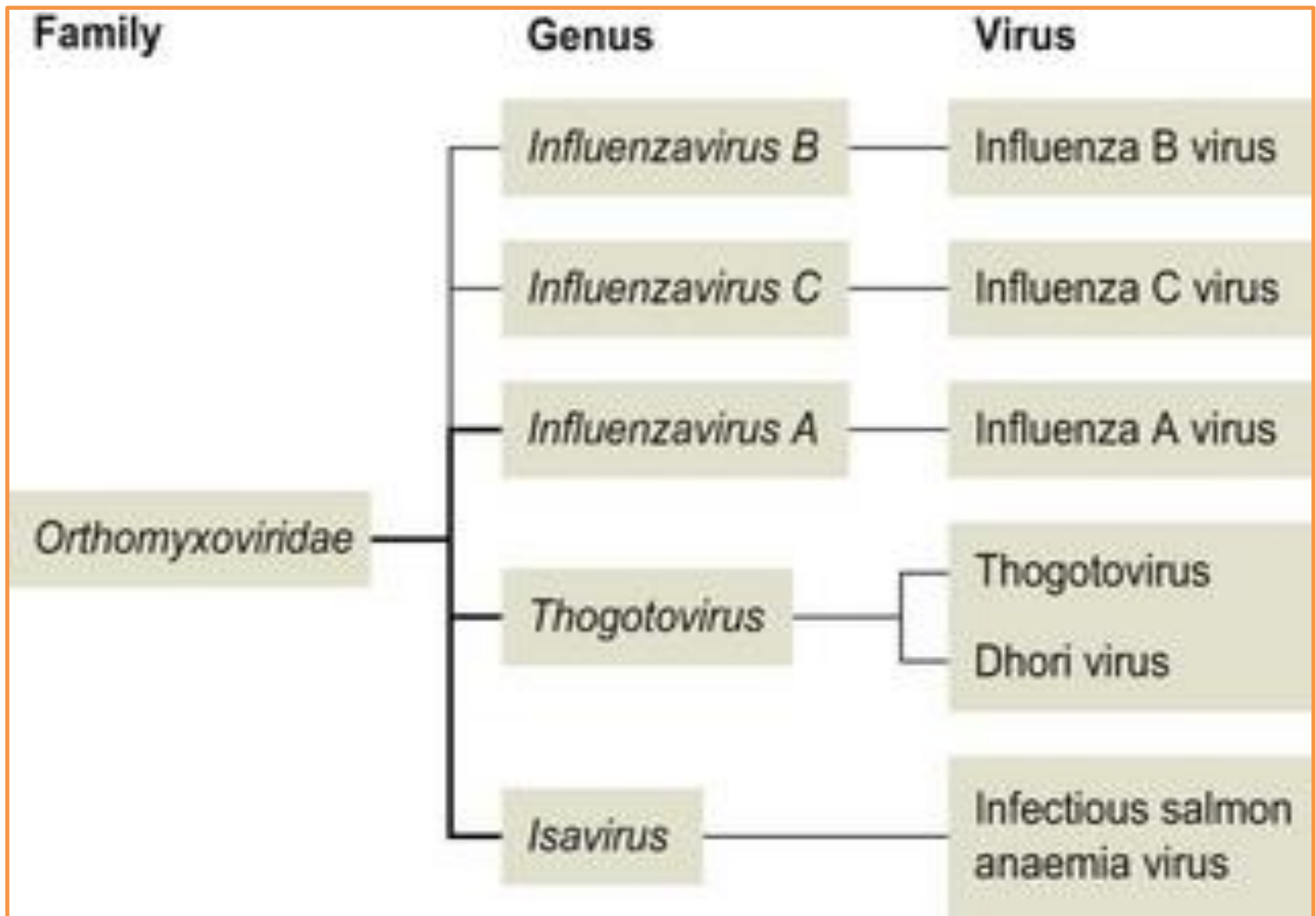
**Ce sont des virus enveloppés à ARN monocaténaire de polarité négative et segmenté.*

**il existe trois types infectant l'homme: influenza A, B et C.*

**
Influenza C est beaucoup moins important du point de vue de la pathologie Humaine tant par son importance que sa fréquence.*

**
Influenza A est prépondérant en médecine humaine. Il provoque les épidémies les plus importantes ainsi que certaines pandémies.*

.



FAMILLES	GENRES	HOTES
Orthomyxoviridae	Virus Influenza A	Oiseaux aquatiques (nombreuses espèces animales dont l'homme)
	Virus Influenza B	Homme
	Virus Influenza C	Homme (cochon)
	Thogotovirus	Tiques (moustiques, probablement bétail)
	Isavirus	saumon

Virus influenza

(virus de la grippe)

STRUCTURE

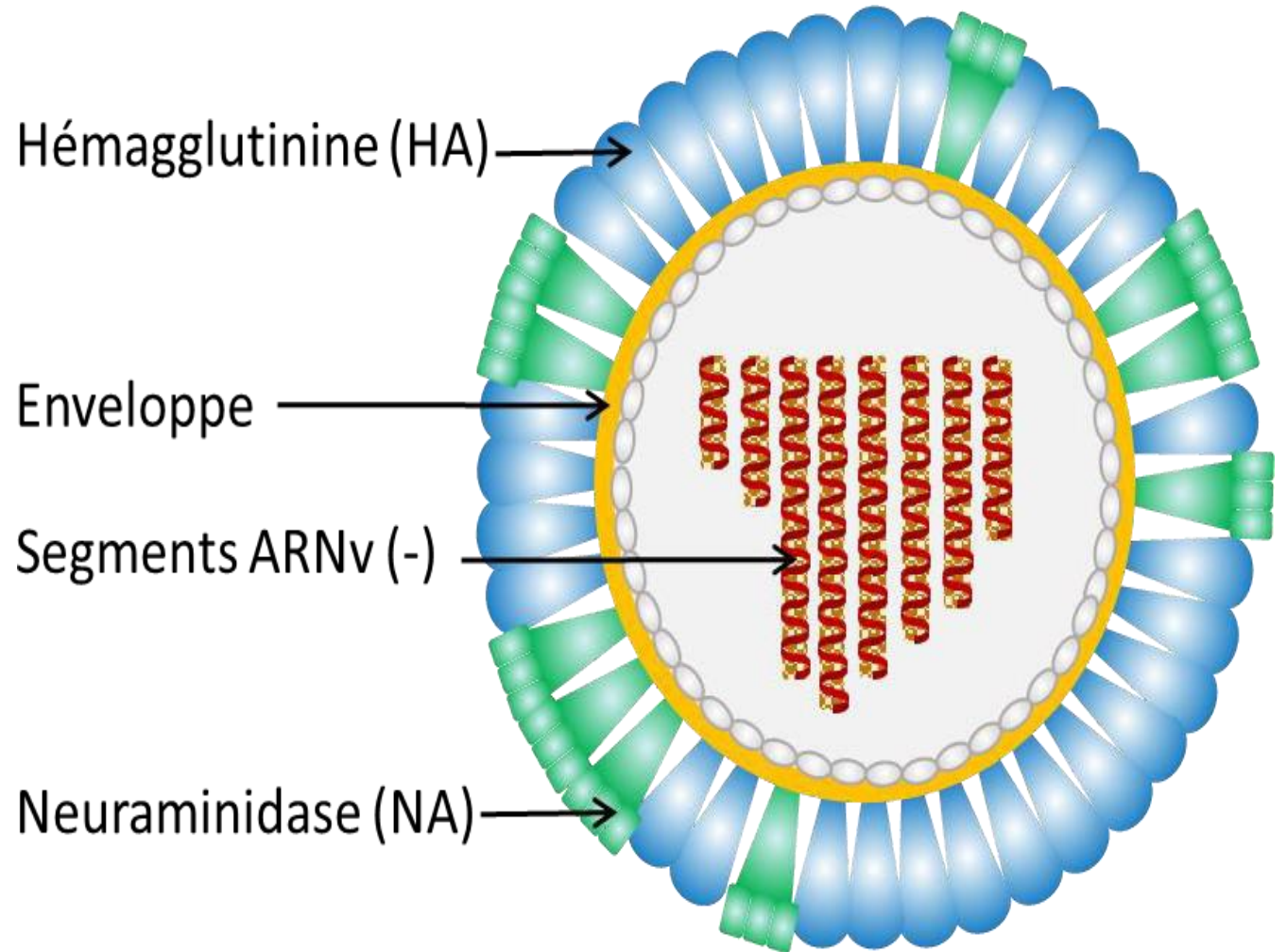
*Virus enveloppé.

*L'enveloppe porte deux types différents de glycoprotéines : l'hémagglutinine (H ou HA), qui est responsable de l'attachement du virus au récepteur, et la neuraminidase (N ou NA), qui a une fonction enzymatique de sialidase (clive les acides sialiques).

•la protéine M1 (matrice), qui forme une couche protéinique à l'interface des RNP et de l'enveloppe.

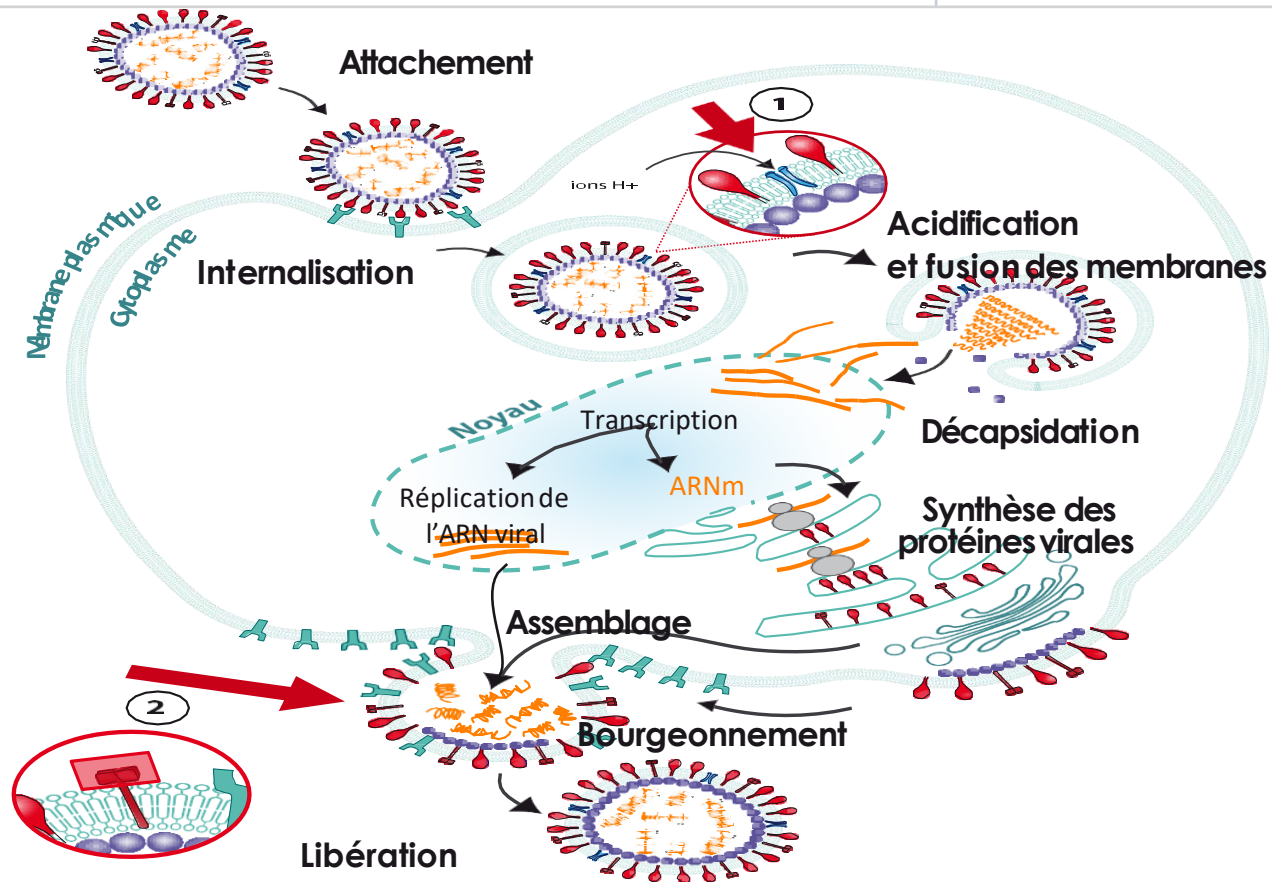
*une troisième protéine virale non-glycosylée, appelée M2. Celle-ci s'associe en tétramères qui forment des canaux membranaires qui permettent le transport d'ions H⁺ à travers l'enveloppe

Le génome viral est composé de **8 segments d'ARN de polarité négative** (*Influenza B* :8 mais *Influenza C* n'a que 7 segments). Chaque segment d'ARN est associé à des protéines et forme donc un complexe ribonucléoprotéique. Le génome viral est donc formé d'un ensemble de 8 ribonucléoprotéines différentes(RNP)



CYCLE DE MULTIPLICATION

- *Le virus **s'attache** à une cellule par son hémagglutinine.
- L'hémagglutinine est assemblée sous forme de **trimère**.
- Chaque monomère est constitué de deux parties, **HA1 et HA2**, maintenues entre elles par un **pont disulfure**.
- HA1 est une partie globulaire responsable de l'attachement au récepteur. C'est aussi la partie qui porte les principaux déterminants antigéniques.
- HA2 est une partie allongée, qui assure l'ancrage de l'hémagglutinine dans l'enveloppe virale, grâce à un segment transmembranaire.
- *Après attachement du virus au récepteur, le virus est internalisé dans un endosome. Cette internalisation permet **la fusion** des membranes, suivie de la libération des RNP dans le cytoplasme cellulaire.
- *Les **ARN** viraux sont ensuite transportés vers le noyau cellulaire où le cycle de **réplication** se déroule
- Dans le noyau, chaque segment de l'ARN viral (négatif) est, d'une part, transcrit en ARN messager (polarité positive) et, d'autre part, répliqué pour former de nouveaux segments génomiques viraux (ARN- > ARN+ > ARN-).
- Les ARNm produits sont transcrits en protéines structurales et enzymatique



Sites d'activité des différents antirétroviraux:

Amantadine : Désactive les protéines M2, en prévention à la décapsidation du virus
Inhibiteurs de la NA

V.2.11. Sites d'activité des différents anti-rétroviraux.

*Dans le cytoplasme les différentes protéines virales sont produites et ensuite **assemblées**.
Les glycoprotéines d'enveloppe sont transportées vers la membrane.
Les protéines NP se lient aux brins d'ARN de polarité négative pour former les RNP qui s'allient à la protéine M1 formant la matrice.
*Les virus sont **libérés** par bourgeonnement.
*A ce moment-là les particules virales sont liées entre elles et à la membrane cellulaire par des molécules d'acide sialique.
La neuraminidase va permettre la libération des virus par hydrolyse de la liaison acide sialique – galactose

Variabilité virale

Il existe de nombreux types d'hémagglutinines (H1 à H16) et de neuraminidases (N 1 à N9) chez les influenza A aviaires.

Chez l'homme on connaît 3 H et 2 N. Il existe deux types de variations génétiques (et donc antigéniques) du virus qui se traduisent respectivement par la "dérive antigénique" et par le "saut antigénique".

ARN: mutations fréquentes



Glissement antigénique



Epidémies saisonnières



Segmenté: réassortiment



Cassure antigénique



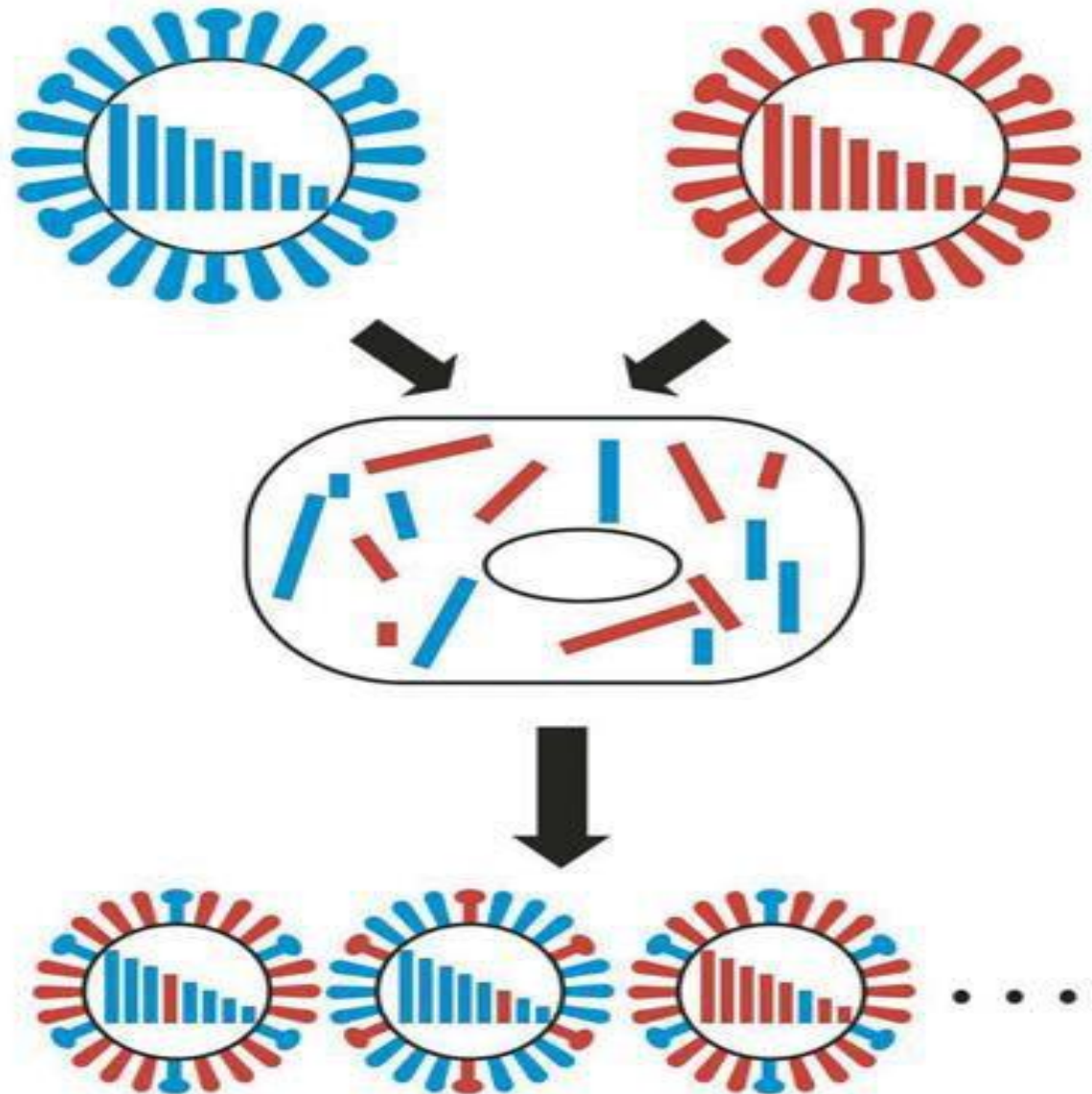
Pandémies



****La dérive antigénique (ou “drift” en anglais)**

est liée à une variation lente et progressive du génome viral, survenant par mutations ponctuelles apparaissant au cours des cycles de réplication du génome. Du point de vue antigénique, les mutations importantes affectent surtout l'hémagglutinine, mais également la neuraminidase.

****Le saut antigénique (“shift” en anglais)** qui apparaît dans le cas d'influenza A, est due à des modifications majeures et soudaines du génome viral. Les souches présentant un saut antigénique peuvent apparaître par transmission directe à l'homme de souches d'origine animale. Elles sont plus souvent dues à un réassortiment génétique survenu entre souches humaines et animales.



: Représentation schématique du mécanisme de réassortiment

Epidémiologie

- les pandémies, uniquement dues au virus Influenza A, surviennent à intervalles irréguliers d'au moins 10 ans et affectent une grande proportion de la population.
 - Les pandémies surviennent à la suite de l'introduction d'un nouveau virus ou d'un virus ayant subi un saut antigénique.
 - Les épidémies interpandémiques ou saisonnières, d'intensité variable, surviennent annuellement pour la grippe A, et à intervalles plus espacés pour la grippe B.
 - Lors d'une épidémie, le virus peut affecter 5 à 15 % de la population.
 - Les vagues d'infections grippales surviennent presque toujours en automne ou en hiver.
 - La grippe B se répand habituellement de manière plus locale . Les enfants, qui font peu de complications, jouent un rôle important dans la dissémination du virus car ils excrètent le virus plus massivement que les adultes.
- ****L'apparition des épidémies de grippe est liée à l'émergence de virus antigéniquement différents des précédents (qui ont subi une dérive antigénique) et au pourcentage de sujets réceptifs (sans anticorps) dans la population.
- Début 2009 les types d'influenza A circulant dans la population humaine étaient le H3N2 et le H1N1 ainsi que des virus réassortis H1N2.

** Cette situation a changé suite à la nouvelle pandémie, qui a commencé au début de l'année 2009 au Mexique.

- Le nouveau virus est un virus H1N1, assez différent du H1N1 précédent, circulant probablement depuis quelques années chez le porc.
- Ce virus appelé A/H1N1, est issu du réassortiment de segments d'origine porcine américaine, humaine et aviaire. Lors d'un dernier réassortiment deux segments originaire de cochons euro-asiatiques ont été acquis.
- Occasionnellement, les humains peuvent être directement infectés par des virus d'origine aviaire.
- Ainsi, en 2003, lors de l'épidémie d'influenza H7N7 aviaire qui a sévi dans les élevages de poulets en partant des Pays-Bas, des cas de conjonctivite ont été observés ainsi que le décès d'un vétérinaire par pneumonie.
- De même depuis 2003, une épizootie (=épidémie animale) incontrôlée par H5N1, chez la volaille et chez certains oiseaux migrateurs, entraîne des cas sporadiques humains d'une maladie s'accompagnant de détresse respiratoire avec une forte mortalité (50%).

Transmission

- par voie aérogène, par gouttelettes respiratoires ou par aérosols(toux ,éternuements)
 - a partir de l'environnement (la contamination des mains).
 - Un patient est infectieux dès le jour qui précède la survenue de symptômes clairs et le reste généralement pendant 5 à 7 jours.
- **Il est à remarquer que la sécrétion de virus peut être plus longue chez les patients immunodéprimés et chez les petits enfants.

Clinique chez l'homme

Le tableau clinique classique Il existe tous les intermédiaires entre le simple rhume et la grippe maligne qui entraîne le décès en quelques jours.

****La grippe** : débute brutalement de la maladie après (une courte incubation de 1 à 2 jours seulement):

- une fièvre souvent intense qui atteint quelquefois 40°C accompagnée de myalgies, arthralgies, céphalées avec des malaises.

- Rapidement, l'atteinte respiratoire : pharyngite + une conjonctivite.

- Depuis le pharynx, l'infection grippale gagne de proche en proche l'appareil respiratoire plus profond. -

Pendant ce temps la fièvre après s'être maintenue élevée baisse transitoirement vers le quatrième jour pour remonter entre le cinquième et le sixième jour pour ensuite diminuer définitivement.

La courbe de température dessine ainsi ce que l'on appelle **le V grippal**. A mesure que l'infection avance les symptômes respiratoires prennent le pas sur les symptômes généraux.

**** Les cas de grippe maligne:**

- Rare, cette forme clinique

- dépend très certainement en grande partie de la virulence de la souche virale

- lors des pandémies.

- Elle aboutit à une insuffisance respiratoire aiguë et mortelle en quelques jours. L

- l'infection grippale provoque un œdème aigu, massif, diffus et irréversible.

**** Les complications de la grippe** Il y a, dans le cas de certaines personnes qui souffrent d'affections préexistantes (tares)

- La grippe n'est qu'un facteur déclenchant des complications. la rupture de cet équilibre.

**** Les surinfections bactériennes** sont très fréquentes après une grippe. Elles n'entraînent pas toutes des pathologies sévères. Les germes les plus souvent responsables sont **les staphylocoques, les streptocoques, les pneumocoques et Haemophilus influenzae**

Diagnostic :

1 -Sérologie:

Les examens sérologiques ne sont pas d'un grand intérêt pour le diagnostic individuel car ils sont surtout rétrospectifs.

**Les réactions employées :

- la Réaction de Fixation du Complément (RFC) ,
- la Réaction d'Inhibition d'Hémagglutination (IHA) qui permet de déterminer le type, le sous-type et le variant du virus grippal.
- ELISA+++++

2. Diagnostic direct

**l'isolement du virus sur culture cellulaire .

3- **une détection directe des antigènes grippaux**:réponse rapide :

* ELISA

*par immunofluorescence.

4-Les techniques de biologie moléculaire permettent le typage et sous-typage des virus grippaux:

****détection du génome** telle que **la RT-PCR** sont aussi, sinon plus sensibles.

Traitement

1. **Etiologique:** des antiviraux efficaces,

l'amantadine** et la **rimantadine**, mais dont l'usage est difficile en thérapeutique.


★ Ces antiviraux agissent, aux concentrations pharmacologiques, sur la protéine M2. Ce qui explique qu'ils ne sont actifs que sur les virus grippaux appartenant **au type A**.

★ Le traitement étiologique repose d'autre part sur une nouvelle classe d'inhibiteurs, les **inhibiteurs de la neuraminidase**, qui n'ont pas encore trouvé leur place dans l'arsenal thérapeutique contre la grippe saisonnière, **l'oseltamivir (Tamiflu®)** et le **zanamivir (Relenza®)**.

Ces deux molécules inhibitrices de la neuraminidase virale sont actives sur les virus des gripes **A et B**.

.2. **Symptomatique:** Le traitement de la grippe saisonnière est, donc toujours, essentiellement symptomatique et repose sur **les antipyrétiques** tels **le paracétamol**

Prevention :vaccination

Le **vaccin saisonnier contre **la grippe saisonniere** (ou *influenza*) est composé de deux virus de souche A (généralement une souche [H1N1](#) et une autre [H3N2](#)) et d'un virus de souche B. Les particules virales contenues dans le vaccin sont inactivées chimiquement  **vaccin inactivé.**

** (OMS) qui fait un suivi des épidémies mondiales de grippe tout au long de l'année. Elle choisit ensuite les souches les plus à risque d'émerger et de causer une épidémie

** la vaccination est recommandée au mois d'Octobre

Le virus est tout d'abord cultivé en grande quantité en l'inoculant dans des œufs embryonnés de poule, qui servent de lieu de reproduction. Par la suite, les particules virales sont inactivées par des solutions chimiques telles le [formaldéhyde](#) et le [β-propiolactone](#).

Les contre-indications, si elles existent, **sont limitées alors que la protection par la vaccination est **très fortement recommandée aux personnes à risques**. Il existe des vaccins adjuvés.

La protection induite (**anticorps) par le vaccin actuel qui s'administre en une seule injection, intramusculaire de préférence, apparaît entre **12 et 15** jours après l'injection. Ce sont les anticorps dirigés principalement contre l'hémagglutinine qui nous protègent de l'infection.

Leur taux diminuerait fortement après **8 à 9 mois** chez les personnes très âgées et pourrait alors descendre au-dessous du taux protecteur.