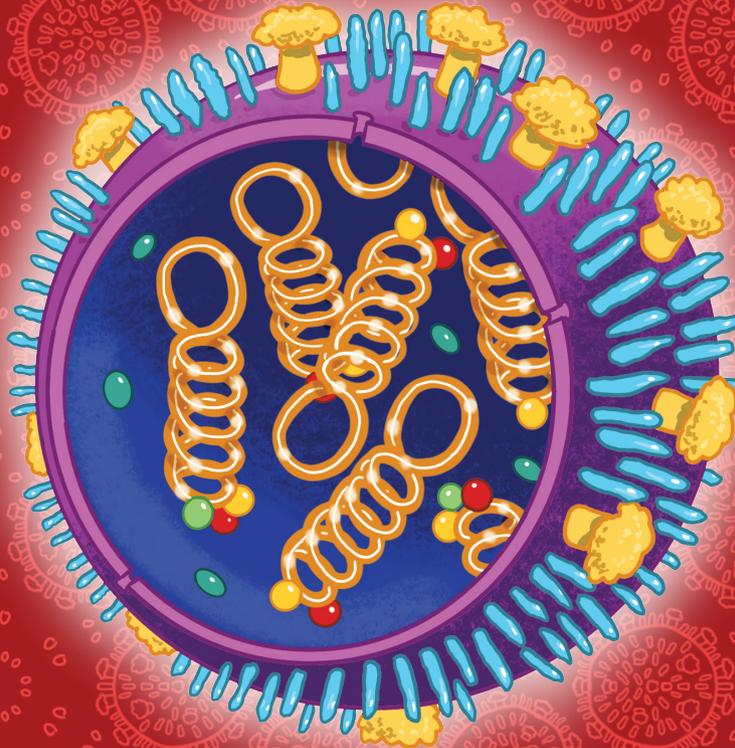


VIRUS DE LA GRIPPE

LES DÉFIS DU SYSTÈME IMMUNITAIRE
ET DE LA MÉDECINE À LA LUMIÈRE DE L'ÉVOLUTION



TERESA NOGUEIRA • RITA PONCE

Publié à l'origine sous le titre
Vírus da Gripe: Desafios do Sistema Imunitário e da Medicina à Luz da Evolução, 2019
Publié avec l'aide de l'APBE - Associação Portuguesa de Biologia Evolutiva



Teresa Nogueira

Biologiste, titulaire d'un doctorat en microbiologie auprès de l'Université Paris Sud-XI (France). Chercheuse dans le domaine de la génomique microbienne à l'INIAV - *Instituto Nacional de Investigação Agrária e Veterinária* et au cE3c - *Centro de Ecologia, Evolução e Alterações Ambientais* à l'Universidade de Lisboa (Portugal).



Rita Ponce

Biologiste, titulaire d'un doctorat en génétique auprès de l'Universidade de Lisboa et d'un master en communication scientifique de l'Universidade Nova de Lisboa (Portugal). Elle est enseignante à l'Escola Superior de Saúde de Instituto Politécnico de Setúbal (Portugal) et communicatrice scientifique.

Les auteurs ont contribué à parts égales à ce travail.

Auteurs: Teresa Nogueira et Rita Ponce - Design: Alexandre Algarvio

Révision scientifique : João Piedade – *Instituto de Higiene e Medicina Tropical (IHMT), Universidade NOVA de Lisboa (Portugal)*

Traduction et adaptation du portugais : Teresa Nogueira

Relecture: KennisTranslations

Révision scientifique de la version française: Didier Cabanes - *Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto*

This publication is based upon work from COST ACTION CA 17127 “Building on scientific literacy in evolution towards scientifically responsible Europeans” (EuroScitizen), supported by COST (European Cooperation in Science and Technology).

COST (European Cooperation in Science and Technology) is a funding agency for research and innovation networks. Our Actions help connect research initiatives across Europe and enable scientists to grow their ideas by sharing them with their peers. This boosts their research, career and innovation.

www.cost.eu





VIRUS DE LA GRIPPE

LES DÉFIS DU SYSTÈME IMMUNITAIRE
ET DE LA MÉDECINE
À LA LUMIÈRE DE L'ÉVOLUTION

LA GRIPPE DANS L'HISTOIRE

L'arrivée de l'automne et de l'hiver entraîne chaque année une nouvelle épidémie¹ de grippe. La saisonnalité de cette maladie s'explique par les conditions météorologiques dominantes en cette période, à savoir une humidité plus élevée et des températures plus basses, qui favorisent la propagation du virus à l'origine de la grippe². D'autre part, le fait que l'on passe plus de temps en milieu clos facilite aussi les contagions.

Dans les pays anglo-saxons, la grippe porte le nom d'influenza, abrégé en flu. L'étymologie de ce nom, qui est aussi celui du virus qui cause la maladie, est à chercher dans la langue italienne, avec un mot signifiant « influence ». La maladie a été baptisée ainsi parce que les médecins du Moyen Âge, ayant repéré sa saisonnalité, croyaient qu'elle était soumise à l'influence des étoiles.

¹ Épidémie : Développement et propagation rapide d'une maladie contagieuse, le plus souvent d'origine infectieuse, dans une population.

² Le mot « grippe » provient du verbe « gripper » qui signifiait « saisir » et décrivait la manière soudaine dont les premiers symptômes de la maladie se manifestent.

Bien qu'il y ait des épidémies de grippe tous les ans, certaines d'entre elles impliquent un nombre plus élevé de personnes infectées et davantage de cas graves. Il arrive parfois que des épidémies mondiales, qu'on appelle « pandémies », se produisent. Ce fut le cas de la terrible pandémie de 1918 (également connue sous le nom de « grippe espagnole ») qui a tué plus de jeunes adultes que la Première Guerre mondiale. Parmi les autres exemples que nous pouvons citer figurent la pandémie de 1957-1958 (aussi connue sous le nom de « grippe asiatique »), la pandémie de 1968 (aussi connue sous le nom de « grippe de Hong Kong ») et la pandémie plus récente de 2009.

La pandémie de 1918 a été l'une des plus meurtrières jamais enregistrées. On estime que 500 millions de personnes ont été infectées (1/3 de la population mondiale de l'époque) et qu'elle a tué au moins 50 millions³ de personnes entre le printemps 1918 et l'hiver 1919. La pandémie est apparue à la fin de la Première Guerre mondiale. L'Espagne, qui avait fait le choix de la neutralité, était le seul pays où les journalistes correspondants pouvaient informer librement à propos de la maladie, ce qui valut à cette dernière de

³ La population actuelle de la France est d'environ 67 millions d'habitants.

prendre le nom de « grippe espagnole », même si elle n'était pas originaire d'Espagne. On ignore toujours où la pandémie a débuté : l'Europe du Nord, la France, la Chine et les États-Unis ont tous connu des épidémies plus tôt qu'ailleurs.

La pandémie de 1918 était également inhabituelle dans la mesure où la plupart des décès sont survenus chez de jeunes adultes âgés de 20 à 40 ans, plutôt que parmi les groupes les plus vulnérables comme les jeunes enfants et les personnes âgées. Nous savons maintenant que la pandémie a été causée par une souche H1N1 et des recherches sont toujours en cours pour découvrir pourquoi cette souche a été si mortelle.

La pandémie de 1957-1958 a démarré en 1957 en Asie de l'Est et a été responsable d'un à deux millions de décès dans le monde. Cette épidémie a été causée par une souche H2N2 issue d'un mélange génomique de souches humaines et aviaires du virus. La pandémie de 1968 est née à Hong Kong à cause d'une nouvelle souche virale – H3N2 – qui, tout comme la pandémie précédente, provenait d'un réassortiment des segments du génome viral. On estime à un million le nombre de victimes de cette pandémie. Une autre pandémie est survenue en 2009, cette fois causée par une

nouvelle souche H1N1 qui contenait du matériel génétique issu de souches de grippe humaine, aviaire et porcine, qui, bien que moins mortelle que la grippe espagnole, s'est révélée très contagieuse.

Certaines souches de virus grippaux infectent des espèces aviaires telles que les poulets et les canards, et des mammifères tels que les porcs, les chevaux, les chats, les baleines et les phoques. Ces souches ont des caractéristiques qui les rendent spécifiques à ces espèces, même si au fil du temps elles peuvent subir des changements qui leur permettent d'infecter de nouvelles espèces hôtes.

Le virus de la grippe subit des changements – évolue – rapidement. Ces changements peuvent se produire par accumulation de petites altérations génétiques au sein d'une seule souche ou par des réassortiments du matériel génétique de différentes souches, puisque le génome de ces virus est segmenté.

Actuellement, l'origine et l'explication des effets les plus nocifs de certaines souches plus agressives sont objet d'étude, et des réponses sont notamment recherchées du côté de l'évolution génomique de ces virus.

LE VIRUS DE LA GRIPPE

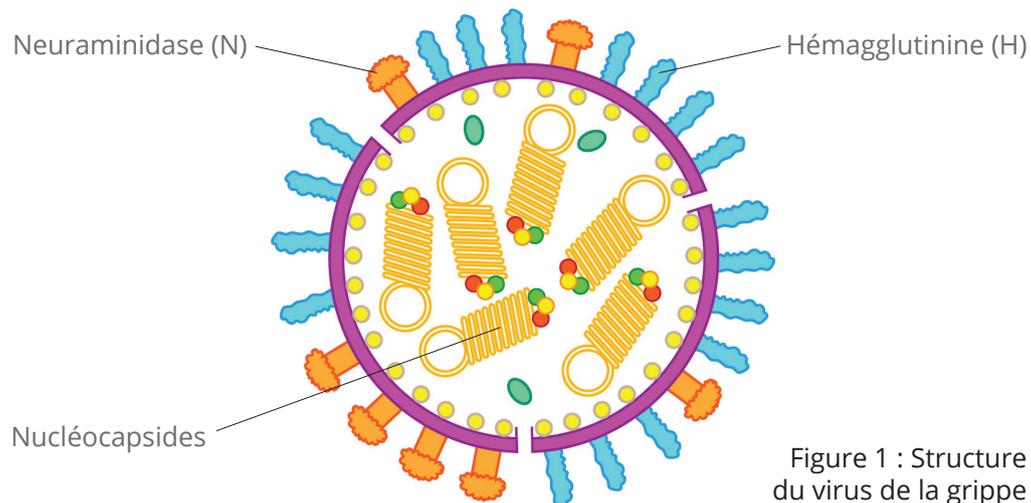
STRUCTURE ET ORGANISATION

La grippe est une maladie respiratoire aiguë, généralement bénigne, mais qui peut néanmoins avoir un impact majeur en termes de santé publique, à la fois en raison de sa morbidité et de sa mortalité, et de ses conséquences sur l'économie de la santé. Cette maladie est causée par des virus de la famille des Orthomyxoviridae. Il existe quatre types de virus de la grippe, dont au moins trois (Alphainfluenzavirus, Betainfluenzavirus et Gammainfluenzavirus) peuvent provoquer la grippe chez l'homme, avec une fréquence et une gravité variables.

En règle générale, les virus sont des particules composées de matériel génétique (ADN ou ARN) entouré d'une capsid de nature majoritairement protéique. Ces particules sont inertes en dehors des cellules vivantes, mais dans certains cas, elles peuvent rester dans l'environnement pendant de longues périodes, comme cela se produit également avec les spores et les graines de certaines espèces

vivantes. Cependant, lorsque les virus pénètrent les cellules hôtes, ils se comportent comme des parasites intracellulaires, en exploitant la machinerie cellulaire pour synthétiser de nouvelles particules virales – la descendance ou progéniture virale.

Les virus de la famille des Orthomyxoviridae présentent des nucléocapsides à symétrie hélicoïdale et des génomes à ARN monocaténaire à polarité négative, c'est-à-dire non codant. Le génome viral est divisé en six à huit segments, chacun codant pour une ou deux protéines virales.



Chaque segment d'ARN est compacté avec des protéines virales pour former des nucléocapsides structurellement indépendantes (huit dans le cas de la grippe de type A). L'une de ces protéines virales est l'enzyme ARN polymérase ARN-dépendante, qui est essentielle à la réplication du virus car elle permet la synthèse de nouvelles molécules d'ARN en utilisant le génome viral comme matrice. Cette fonction est propre aux génomes de virus à ARN.

Les particules virales sont pléomorphes, c'est-à-dire qu'elles n'ont pas de structure fixe : elles peuvent aussi bien être sphériques avec un diamètre de 100 nm que filamenteuses d'une longueur de 80 à 120 nm. Elles sont également recouvertes d'une enveloppe virale de nature lipidique issue de la cellule hôte infectée et cloutée sur sa surface externe de deux glycoprotéines d'origine virale : l'hémagglutinine et la neuraminidase. Celles-ci forment des structures (spicules) qui ressortent de la surface de la particule virale d'environ 10 nm et jouent un rôle significatif dans le cycle répliatif et la pathogenèse virale. Elles fonctionnent comme d'importants antigènes de surface, responsables de la variation antigénique virale et de l'immunité de l'hôte.

Il y a au moins trois types de virus grippaux en mesure de provoquer des maladies chez l'être humain : les types A, B et C. Les virus de la grippe A et B sont les plus courants et les plus épidémiques. Le type B peut présenter une certaine variation antigénique et est généralement responsable des épidémies saisonnières, tandis que le type C est antigéniquement stable et ne provoque qu'une maladie modérée chez les personnes immunodéprimées.

Les virus de la grippe de type A, en particulier, sont la cause de maladies modérées à sévères et peuvent également être transmis à d'autres animaux. Ils sont en outre très variables sur le plan antigénique et responsables de la plupart des cas de grippe et des pandémies sporadiques. Ils sont subdivisés en sous-types, par exemple la grippe A H1N1, H3N2, H5N1 ou H7N9. Ces différents sous-types se caractérisent par les molécules d'hémagglutinine (H) et de neuraminidase (N) qui se trouvent à la surface de la particule virale.

L'hémagglutinine est une glycoprotéine ancrée dans l'enveloppe virale. Elle permet la reconnaissance et la liaison spécifique à l'acide sialique – un récepteur présent à la surface des membranes des cellules épithéliales du système respiratoire ou du

tube digestif (bien que rarement, certains virus grippaux induisent également une pathologie gastro-intestinale). La fonction principale de l'hémagglutinine est de lier le virus aux récepteurs de la cellule hôte. Son nom dérive des premiers tests d'identification des virus de la grippe lors desquels les globules rouges utilisées s'agglutinaient. Les différents sous-types sont numérotés de H1 à H15, bien que tous ne soient pas spécifiques des cellules humaines.

La neuraminidase est l'autre protéine que l'on retrouve à la surface externe de l'enveloppe virale, qui elle aussi reconnaît l'acide sialique de la cellule hôte. Grâce à sa capacité à le dégrader, elle joue un rôle très important dans la libération de nouvelles particules virales au cours du cycle répliatif du virus. Les différents sous-types sont numérotés de N1 à N9.

CYCLE DE RÉPLICATION DU VIRUS

Les virus sont des particules dont les dimensions sont inférieures à celles des cellules. La particule virale, ou virion, entre dans une cellule hôte pour démarrer le cycle de réplication virale, qui consiste en la synthèse de toutes les molécules nécessaires pour générer de nouveaux virions. On dit ainsi que les virus sont des parasites intracellulaires obligatoires.

Le cycle de réplication du virus de la grippe commence par la reconnaissance et l'attachement du virion à la cellule hôte (adsorption). Ce processus a lieu par l'intermédiaire des spicules d'hémagglutinine ancrés dans l'enveloppe virale d'origine lipidique, qui se lient aux récepteurs d'acide sialique présents à la surface de la cellule hôte. Une fois fixé, du fait de son origine lipidique, le virus est internalisé et les nucléocapsides contenant les molécules d'ARN sont libérés dans le cytosol.

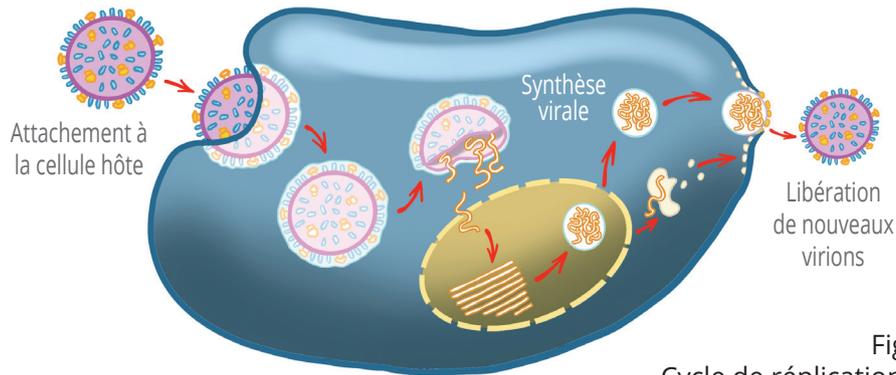


Figure 2:
Cycle de réplication virale

Selon le principe fondamental de la biologie moléculaire, l'information génétique est transmise de l'ADN à l'ARN et de l'ARN aux protéines via des mécanismes moléculaires, respectivement, la transcription et la traduction. Cependant, il existe des exceptions à cette direction du flux d'information génétique, comme dans le cas de certains virus tels que celui de la grippe. Étant donné que les virus de la grippe sont des virus à ARN à polarité négative, c'est-à-dire non codant, le génome viral ne sert que de modèle pour la synthèse du brin codant complémentaire. La transcription en ARN messager viral, qui sert de matrice pour la traduction en protéines virales, se produit à l'intérieur du noyau de l'hôte par l'entremise de l'enzyme ARN polymérase ARN-dépendante que le virion porte avec lui, en association avec ses nucléocapsides.

Pour qu'il y ait réplication et synthèse de nouveaux brins d'ARN à polarité négative à encapsuler pour former de nouveaux virions, il est encore nécessaire qu'un intermédiaire répliatif à polarité positive soit synthétisé pour chacun des segments du génome. Au cours de cette étape, le taux de mutation est relativement élevé.

Ces ARN viraux nouvellement synthétisés et les protéines du virus fabriquées à partir de l'ARN messenger dans le cytosol cellulaire sont exportés vers la membrane cellulaire où les nouvelles particules virales sont assemblées avant d'être libérées.

LA GRIPPE

La grippe est une infection respiratoire qui se diffuse dans la population en hiver.

Lorsqu'une personne infectée tousse ou éternue, des millions de particules virales sont libérées dans l'environnement sous forme de gouttelettes et d'aérosols qui peuvent se propager dans l'air et se déposer sur certaines surfaces. Les environnements mal ventilés favorisent la persistance de ces particules dans l'air et favorisent leur inhalation par d'autres personnes. La transmission peut également se produire par contact avec des surfaces contaminées.

Dans les environnements potentiellement contaminés, le lavage fréquent des mains et l'aération de ces espaces sont donc des mesures essentielles contre la transmission.

Lorsque les particules virales sont en contact avec la muqueuse des voies respiratoires supérieures, où commence le cycle de réplication, le processus de dissémination est déclenché, permettant à quelques virions d'atteindre les poumons. Les premiers symptômes de la maladie apparaissent dans les quatre jours suivant l'infection virale (période d'incubation). La gravité de la maladie varie d'une personne à l'autre, en fonction notamment de la réponse de son système immunitaire.

L'infection et l'inflammation induites par le virus entraînent des modifications du fonctionnement de l'épithélium du système respiratoire, qui favorisent la survenue d'infections secondaires opportunistes potentiellement mortelles, telles que la pneumonie bactérienne à *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ou *Haemophilus influenzae*.

Alors que l'antibiothérapie n'est justifiée qu'en cas d'infection bactérienne secondaire, selon l'Eurobaromètre 2013, 40 % des Européens pensent à tort que les antibiotiques sont efficaces contre la grippe et le rhume.

La grippe est souvent confondue avec le rhume car les deux maladies partagent certains de leurs symptômes les plus courants, tels que le nez bouché, les éternuements, les maux de gorge et la toux. Cependant, elles sont le résultat d'infections des voies respiratoires causées par des virus différents.

Un rhume est une infection des voies respiratoires supérieures, aussi connue sous le nom de rhinopharyngite, qui peut évoluer en une infection de l'oreille. La grippe, en revanche, se caractérise par l'apparition soudaine d'un mal-être, d'une forte fièvre accompagnée de maux de tête, de douleurs musculaires ou corporelles et d'une toux sèche. C'est une maladie qui peut aussi bien affecter les voies respiratoires supérieures qu'inférieures, et éventuellement causer une pneumonie, ainsi que des symptômes gastro-intestinaux.

L'ÉVOLUTION DU VIRUS INFLUENZA

(ÉCOLOGIE)

Le virus de la grippe est un bon modèle pour étudier et enseigner les mécanismes évolutifs. La variabilité génétique est la « matière première » de l'évolution. Le virus de la grippe évolue rapidement et présente un niveau élevé de diversité génétique. Au cours de leurs générations successives, les virus de la grippe diversifient leur génome suivant deux mécanismes : la dérive (ou glissement) antigénique et la cassure (ou changement) antigénique par réassortiment des segments du génome. De nouveaux variants peuvent permettre au virus d'échapper à l'action du système immunitaire, acquérant ainsi un avantage adaptatif. Ces nouveaux variants peuvent alors persister et se disséminer parmi les populations d'hôtes sensibles.

DÉRIVE ANTIGÉNIQUE (DRIFT)

La dérive antigénique fait référence à des mutations ponctuelles qui s'accumulent dans les gènes qui codent pour les protéines virales, en particulier celles qui se situent à la surface du virus – celles qui sont impliquées dans l'adhésion du virus aux cellules hôtes et reconnues par les anticorps produits par le système immunitaire.

Ces mutations se produisent lors de la réplication du matériel génétique du virus. Chaque fois qu'il est répliqué par l'action de l'ARN polymérase virale ARN-dépendante, des erreurs de synthèse peuvent survenir et donner lieu à des mutations. Alors que l'ADN polymérase, l'enzyme qui synthétise l'ADN, a une capacité de relecture (détection des erreurs lors de la synthèse et correction), l'ARN polymérase virale ARN-dépendante n'a pas cette capacité. Par conséquent, beaucoup plus d'erreurs se produisent lors de la réplication du matériel génétique du virus de la grippe que lors de la réplication de notre propre matériel génétique, par exemple.

Les mutations sont aléatoires et peuvent survenir n'importe où dans le génome. Les conséquences de ces mutations aussi sont aléatoires : elles peuvent être négatives (comme lorsqu'une protéine

perd sa fonctionnalité), neutres (si elles n'affectent pas la protéine, comme dans le cas des substitutions synonymes) ou positives (si elles confèrent une sorte d'avantage). Si ces mutations se produisent dans les gènes qui codent pour les protéines de surface, elles peuvent permettre au virus de devenir plus infectieux et/ou d'échapper à l'immunité de l'hôte.

CASSURE ANTIGÉNIQUE (SHIFT) ET RÉASSORTIMENT DU GÉNOME DU VIRUS DE LA GRIPPE

Un mécanisme moléculaire qui contribue à l'évolution rapide du virus de la grippe est la réorganisation de son génome par le réassortiment de ses segments. Le génome du virus de la grippe de type A est divisé en huit segments, chacun codant généralement pour une ou deux protéines/fonctions virales. Si une cellule hôte sensible est exposée et infectée simultanément avec un minimum de deux variants différents du virus de la grippe, plusieurs segments des génomes peuvent être répliqués simultanément. Au cours de ce processus, plusieurs nucléocapsides provenant de souches virales génétiquement distinctes seront formées simultanément. Lorsque les nouveaux virions sont libérés, plusieurs combinaisons différentes de nucléocapsides peuvent alors être encapsulées dans chaque virion. Chaque virion est formé par les huit nucléocapsides qui

constituent le génome viral complet, mais leur origine peut différer en cas de réorganisation du génome.

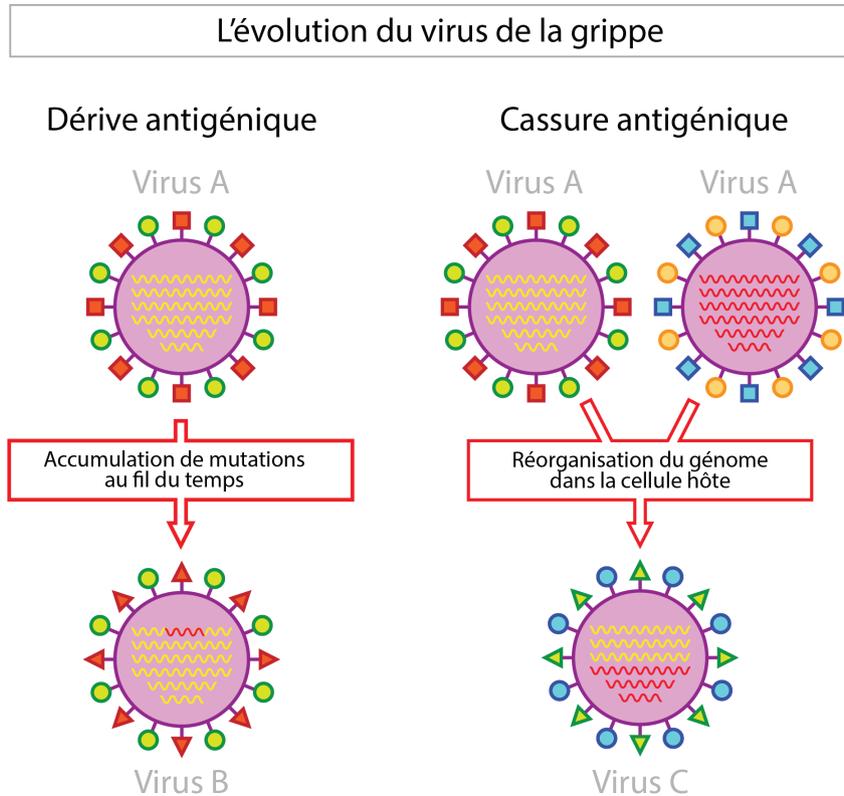


Figure 3:
Les deux mécanismes par lesquels le génome du virus de la grippe peut évoluer.

Ce mécanisme de réorganisation du génome résulte de l'infection de certains animaux par différents variants du virus de la grippe. Les porcs, par exemple, sont sensibles aux variants viraux humains et aviaires. Ainsi, lorsque les cellules épithéliales des voies respiratoires de porcs sont simultanément infectées par différents variants du virus, de nouveaux virions, dotés d'une combinaison de matériel génétique provenant du virus de la grippe porcine, humaine et aviaire, peuvent être constitués.

Ce réassortiment de l'ARN génomique de différents variants du virus de la grippe peut conduire à la formation de nouvelles combinaisons des protéines H et N. Si ces nouvelles protéines virales sont suffisamment différentes de celles en circulation, et qu'il n'y a pas encore de protection immunitaire contre elles, ce nouveau variant peut se propager rapidement dans une population humaine sensible à cette nouvelle forme virale. De plus, le réassortiment peut également aboutir à une souche plus virulente. De telles réorganisations des génomes viraux ont donné lieu à la pandémie de 1918 (« grippe espagnole »), la pandémie de 1957-1958 (« grippe asiatique »), la pandémie de 1968 (« grippe de Hong Kong ») et la grippe de 2009.

ÉPIDÉMIOLOGIE ET LE VACCIN CONTRE LA GRIPPE

Les épidémies de grippe surviennent généralement en automne et en hiver. En France, le pic de la saison grippale se produit généralement en janvier/février. Étant donné que les virus conservent leur viabilité dans des conditions humides (en raison de la nécessité de garder l'enveloppe virale lipidique intacte pour que l'infection se produise), des conditions météorologiques hivernales, avec une humidité plus élevée et des températures plus basses, favorisent la propagation du virus. En outre, nos comportements en hiver favorisent la transmission, car nous passons plus de temps à l'intérieur, à plusieurs, dans des espaces clos.

Une étude menée aux États-Unis a montré que la durée des épidémies de grippe dans les villes semble également dépendre des caractéristiques des villes elles-mêmes. Dans les grandes villes, avec une densité de population plus élevée – un facteur qui augmente la transmission –, les saisons de grippe sont généralement plus longues et moins dépendantes des conditions météorologiques ; tandis que dans les petites villes, les épidémies sont plus courtes et dépendent davantage des conditions météorologiques.

Les épidémies de grippe sont surveillées dans le monde entier. L'identification des souches en circulation et l'évaluation de leurs effets sur les populations permettent de déclencher des alertes et d'élaborer des vaccins appropriés chaque année. Cette surveillance a lieu tout au long de l'année car la saison de la grippe pendant l'hiver de l'hémisphère Sud a lieu durant l'été de l'hémisphère Nord.

LES VACCINS

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande la vaccination contre la grippe de certains groupes (les soignants et les personnes les plus à risque de développer des complications graves de l'infection grippale) chaque année avant le début de la saison.

Par exemple, chaque automne, l'autorité sanitaire française (Direction Générale de la Santé) recommande un calendrier de vaccination et indiquent les groupes considérés comme les plus vulnérables. Le « pic » de la saison grippale ayant généralement lieu pendant les mois de janvier et février, il est conseillé de se faire vacciner avant. La préparation du vaccin commence donc bien en amont.

Le vaccin contre la grippe, comme les autres vaccins, est une préparation de substances dérivées d'un agent infectieux déterminé ou chimiquement similaire à celui-ci⁴. Le vaccin induira une réponse immunitaire spécifique à cet agent infectieux comme si la personne en avait été infectée (il est immunogène), mais sans provoquer la maladie qui y est associée, car il ne contient pas d'agent infectieux capable de se reproduire et ainsi de causer la maladie. En tant que telle, cette réponse immunitaire protège de la maladie. En cas d'infection d'une personne vaccinée, son système immunitaire réagira rapidement et efficacement.

S'il suffit d'attraper certaines maladies une seule fois pour que nous en soyons protégés à vie, contracter la grippe une fois ne nous empêche pas de l'attraper à nouveau l'année suivante. En effet, le virus de la grippe subit des changements génétiques (des mutations et occasionnellement des réassortiments) et les souches en circulation changent d'une année sur l'autre. Pour cette raison, le vaccin contre la grippe a une composition différente chaque année et est conçu pour nous protéger pendant cette année spécifique.

⁴ En fonction du vaccin, les antigènes utilisés et le mode de production peuvent varier.

Les vaccins administrés en France suivent les recommandations de l'OMS pour la saison grippale (automne-hiver) de l'hémisphère Nord⁵ : tous les ans, en février, l'OMS publie des informations sur les variants du virus grippal qui devraient être en circulation au cours de l'hiver de l'hémisphère Nord suivant et les fabricants commencent la production du vaccin. Le processus de fabrication, d'approbation réglementaire et d'homologation prenant de 6 à 7 mois, le vaccin n'est disponible qu'en septembre-octobre.

Les recommandations sont fondées sur les souches en circulation et les connaissances générées par la recherche sur la dynamique des populations de virus grippaux. Par exemple, en 2018-2019, le vaccin trivalent pour l'hémisphère Nord contenait des virus inactivés (ou antigènes de surface) des souches suivantes^{6,7} :

⁵ Les recommandations de l'OMS pour les hémisphères Nord et Sud sont formulées séparément et selon un propre calendrier.

⁶ La nomenclature des souches du virus de la grippe suit les conventions internationales qui indiquent le type d'antigène (A, B ou C), l'hôte d'origine au cas où il ne serait pas humain, la région géographique d'origine, le numéro de la souche et l'année de son isolement. Dans le cas des virus de type A, la description de l'hémagglutinine et de la neuraminidase est également indiquée (par exemple H1N1).

⁷ Les recommandations pour chaque année sont disponibles sur le site web de l'OMS (www.who.int). Des informations sur la composition du vaccin se trouvent également dans sa notice.

- Souche A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09 - sans changement;
- Souche A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) - nouvelle souche ;
- Souche B/Colorado/06/2017 (lignée B/Victoria/2/87) - nouvelle souche.

Le vaccin quadrivalent, en plus des souches présentes dans le vaccin tétravalent, comprenait également :

- Souche B/Phuket/3073/2013 (lignée Yamagata/16/88) - sans changement.

Différentes méthodes de production sont utilisées pour les vaccins. Parmi les méthodes approuvées pour la production du vaccin contre la grippe, la plus courante est la méthode des œufs. Elle consiste à propager les virus dans des œufs de poule embryonnés avant leur purification et inactivation ultérieures. Le processus commence par le choix des souches cibles à inclure dans le vaccin. Les œufs de poule fécondés sont inoculés avec deux souches virales – une souche cible et une autre souche adaptée aux œufs – à l’intérieur desquels un réassortiment des segments génomiques des deux souches se produira. Les virus qui contiennent les segments H et N de la souche cible et le reste du génome (les six segments restants) provenant de la souche capable de se répliquer efficacement à l’intérieur des

cellules de poulet sont ensuite sélectionnés. Cette nouvelle souche sera produite en masse dans des œufs de poule fécondés, puis sélectionnée et inactivée, suivie d'autres phases de purification et de test. S'il s'agit d'une méthode fiable, elle est toutefois lente et donc inadéquate en cas de forte demande ou de pandémie. D'autres éléments figurent dans la composition finale du vaccin, notamment des stabilisants pour assurer la stabilité de la solution pendant le stockage, et des adjuvants, des composés qui améliorent la réponse immunitaire.

La capacité d'un vaccin à protéger contre la grippe dépend de la concordance des souches incluses dans le vaccin (sur la base des prévisions faites des mois plus tôt) avec les souches circulant dans la communauté, ainsi que des caractéristiques de l'individu vacciné comme son âge et son état de santé.

Des recherches sont en cours pour développer des méthodes de production plus rapides et des vaccins « universels » qui pourraient conférer une protection contre toutes les souches grippales.

LE JEU

UN VIRUS EN ÉVOLUTION

L'objectif de ce jeu est de promouvoir une compréhension de l'évolution du génome du virus de la grippe à travers la redistribution de ses segments génomiques et des mutations génétiques.

Ce jeu vise à explorer la génération saisonnière de nouveaux variants grâce à des réassortiments qui se produisent naturellement dans le génome du virus de la grippe à la suite de l'interaction entre différents animaux infectés.

Chaque équipe représente un animal hôte différent et sera exposée pendant le jeu à différents variants du virus et donc potentiellement infectée. Le virus subira également des modifications au cours du jeu. Le jeu se termine lorsqu'une nouvelle souche capable d'infecter des hôtes humains émerge.

Cette activité peut servir à différents niveaux d'enseignement, du collège à l'enseignement supérieur, dans des domaines scientifiques tels que l'évolution biologique, les microorganismes et infections microbiennes, le système immunitaire et la lutte contre les maladies, ou la santé individuelle et communautaire, entre autres. Ce jeu peut être utilisé pour stimuler la pensée critique des élèves, ainsi que pour les amener à employer la méthode scientifique dans le développement d'hypothèses.

INTRODUCTION

Le virus de la grippe est l'agent étiologique de la grippe, c'est-à-dire qui en est la cause. Ce virus infecte non seulement les humains mais également un grand nombre d'autres vertébrés tels que les oiseaux, les porcs et les chevaux.

À la surface de chaque particule virale se trouvent les glycoprotéines antigéniques hémagglutinine (H) et neuraminidase (N). Il existe une grande variété de protéines H (H1, H2, H3...) et de protéines N (N1, N2, N3...), mais chaque particule virale n'a qu'un seul type de H et un seul type de N. Cette combinaison est utilisée pour

son identification (par exemple H3N2 ou H1N1). La combinaison de H et N détermine également la spécificité d'un virus vis-à-vis des cellules hôtes : par exemple, la souche H3N2 infecte généralement les porcs, mais aussi les humains, tandis que la souche H1N1 n'infecte généralement que les humains.

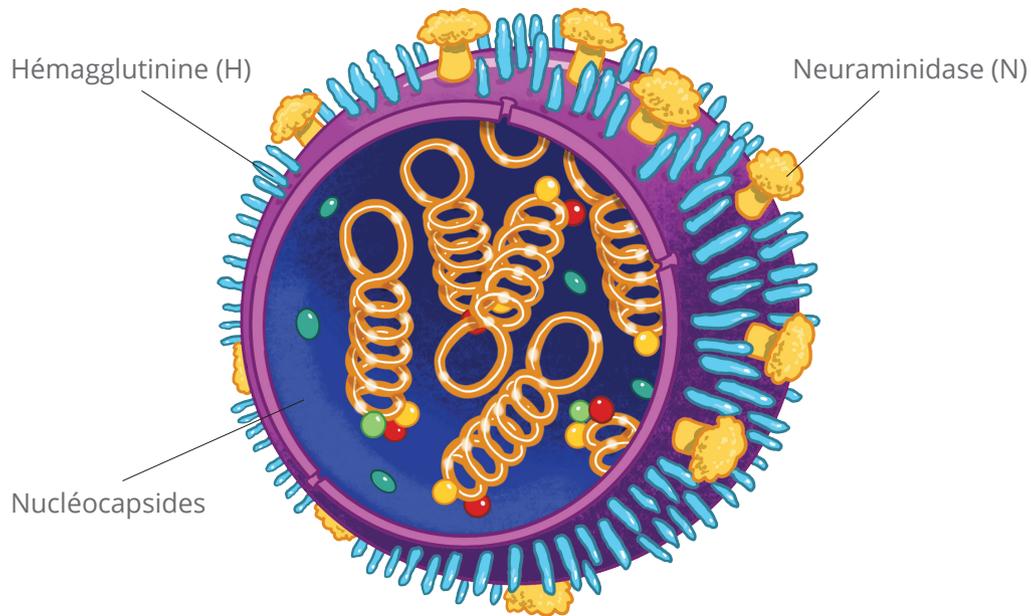


Figure 4: Structure tridimensionnelle du virus de la grippe

Le génome du virus de la grippe est segmenté et contient l'information génétique nécessaire pour synthétiser les protéines virales, parmi lesquelles H et N. Lorsque le virus infecte une cellule, de nouveaux virus se forment et ceux-ci peuvent infecter d'autres cellules. Cependant, lorsqu'un hôte est infecté simultanément par deux variants différents du virus de la grippe, la descendance de ces virus peut contenir un mélange des génomes des deux virus d'origine, et un nouveau variant antigénique apparaît.

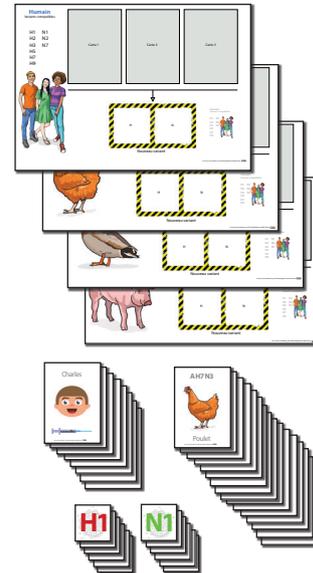
De nouvelles mutations peuvent survenir à chaque nouvelle génération de virus. De nouveaux variants peuvent avoir la capacité d'infecter de nouveaux hôtes.

MATÉRIEL

- Un plateau de jeu représentant les hôtes pour chaque équipe ;
- Une boîte en carton ou un sac représentant une cellule hôte par équipe ;
- Quatre balles en polystyrène, balles de ping-pong ou similaires pour chaque équipe ;
- Des épingles, des punaises ou des autocollants de couleur pour représenter les protéines de surface H. Chaque couleur correspond à un type donné (ex. : bleu pour H1, rouge pour H2, etc.) ;
- Des épingles, des punaises ou des autocollants de couleur

(différents de ceux précédemment utilisés pour H) pour représenter les protéines de surface N. Chaque couleur correspond à un type donné (ex. : bleu pour N1, rouge pour N2, etc.) ;

- Un jeu de cartes figurant les animaux infectés (sur chaque carte est indiquée la combinaison des antigènes hémagglutinine (H) et neuraminidase (N) du virus qui infecte cet animal en particulier) ;
- Un jeu de cartes représentant les gènes codant pour les différentes H et N ;
- Facultatif : un dé pour simuler l'apparition de mutations.



RÈGLES DU JEU

Début du jeu :

1. Quel animal hôte es-tu ?

Un membre de l'équipe prend un plateau de jeu qui représente un hôte potentiel pour les virus de la grippe. La liste des variants des protéines H et N qui permettent au virus d'infecter cet hôte y est indiquée.

2. As-tu été en contact avec un animal infecté ? Vas-tu tomber malade ?

Chacune leur tour, les équipes prennent une carte du jeu relatif aux animaux infectés par des virus. Cette étape représente le contact de l'hôte avec un animal infecté par le virus de la grippe, et donc son exposition à ce virus. Cet hôte ne sera infecté que s'il est exposé à un virus présentant des H et N compatibles.

a) L'hôte est infecté s'il est exposé à un virus avec des H et N compatibles.

Dans ce cas, la carte doit être posée sur le plateau à la place prévue et une petite maquette du virus correspondant doit être construite avec les balles et les épingles.

Quatre épingles/punaises représentant H et d'autres représentant N (symbolisant le matériel génétique) sont également insérées dans la boîte représentant une cellule des voies respiratoires.

b) Si les H et N du virus ne sont pas compatibles avec les cellules de l'hôte, ce dernier n'est pas infecté.

Dans ce cas, le jeu continue et c'est à l'équipe suivante de jouer.

À chaque tour, une nouvelle carte est tirée du paquet « virus », et le processus se répète.

3. Y a-t-il maintenant un nouveau variant du virus en circulation ?

Lorsque deux virus sont déjà entrés (épingles ou autres objets correspondant à H et N) à l'intérieur d'une boîte, celle-ci est secouée. On tire au hasard (sans regarder) un ensemble de H et N que l'on place sur le plateau dans la zone « nouveau variant ». Une maquette de cette nouvelle particule virale doit alors être construite – une réorganisation génétique a lieu.

L'hôte est exposé à ce nouveau virus, qui peut l'infecter ou pas.

4. La première équipe qui génère un nouveau variant viral capable d'infecter un humain a gagné.

Variantes de jeu optionnelles :

1. Version plus rapide : la première équipe qui crée un nouveau variant du virus, capable d'infecter un hôte différent de l'original, l'emporte.

2. Version avec l'effet des mutations : à chaque tour, l'un des joueurs de l'équipe doit lancer un dé. S'il obtient un nombre impair, cela signifie que le virus a muté. Pour infecter un nouvel hôte, il est nécessaire que le virus ait subi au moins une mutation.

3. Version avec l'effet de la vaccination : pour cette variante, il est nécessaire de connaître la constitution du vaccin pour l'année en cours. Lorsqu'un nouveau virus est généré, on prend une carte du paquet « hôte ». Certaines de ces personnes ont été vaccinées tandis que d'autres non. Si l'individu à infecter est vacciné et que le nouveau variant du virus, généré pendant le jeu, capable d'infecter les humains, est l'une des souches contenues dans le vaccin de cette année-là, le virus n'infecte pas, le joueur ne gagne pas la partie. La partie continue jusqu'à ce qu'une souche pouvant infecter les humains vaccinés soit générée.

4. À chaque tour, le joueur imagine une situation dans laquelle il pourrait entrer en contact avec l'animal infecté (ex. : en se rendant dans un parc).



RÉFÉRENCES

Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). Transmission of Influenza Viruses from Animals to People. <http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/transmission.htm>

Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). Past Pandemics. <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/basics/past-pandemics.html>

Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). Prevent Seasonal Flu. <https://www.cdc.gov/flu/prevent/index.html>

Eurobarometer Special Surveys: Antimicrobial resistance report (2013) <https://europa.eu/eurobarometer/surveys/detail/1101>

Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology (22nd Edition) by George F. Brooks (Editor), Stephen A. Morse (Editor), Janet S. Butel (Editor), Ernest Jawetz. (2001) ISBN0-07-112066-1

Donna M. Tscherne, Adolfo García-Sastre. Virulence determinants of pandemic influenza viruses. *J Clin Invest.* 121(1):6–13 (2011)

Haibo Wu, Xiuming Peng, et al. Genetic and molecular characterization of H9N2 and H5 avian influenza viruses from live poultry markets in Zhejiang Province, eastern China *Scientific Reports* 5:17508 (2015)

Dalziel, B. D. et al. Urbanization and humidity shape the intensity of influenza epidemics in U.S. cities *Science* 362, 75-79 (2018)

Wong & Webby, Traditional and New Influenza Vaccines, *Clin Microbiol Rev.* 26(3): 476–492 (2013).

Zimmer, C. A planet of viruses, 2nd edition, The University of Chicago Press (2015)

