

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE 8 MAI 1945 de GUELMA

FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA
TERRE ET DE L'UNIVERS

DEPARTEMENT : BIOLOGIE



Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Immunologie Appliquée

**Thème : Etude de l'inflammation induite par les virus
influenza A**

Présenté par :

- M^{me} REHAMNIA Zahra.
- M^{me} KIBOUB Rima.
- M^{elle} LITIM Hadjer.

Membres de jury :

Dr. GUETTAF M.	(MCA)	Président	Université de Guelma
Dr. KAIDI S.	(MCB)	Examinateur	Université de Guelma
Dr. OUMEDDOUR A.	(MCA)	Encadreur	Université de Guelma

Juillet 2021

Résumé

La grippe est une maladie respiratoire aiguë, due à une infection par des virus influenza et qui représente un problème important de santé publique. Il existe trois types de virus infectant l'homme : influenza virus A, B et C. Dans ce mémoire nous étudierons le type A qui est le variant le plus pathogène. Le génome viral se compose de huit segments d'ARN de taille variable; ces gènes codent pour 10 protéines : les glycoprotéines d'enveloppe, hémagglutinine (l'attachement du virus à la cellule hôte) et neuraminidase (responsables de la libération des virions néoformés), les protéines matricielles (M1), les protéines de la nucléocapside (NP), trois polymérase (PB1, PB2 et PA), la protéine du canal ionique (M2) et les protéines non structurales (NS1 et NS2). Les virus influenza ont la capacité de se répliquer dans les cellules épithéliales du système respiratoire. La reconnaissance puis la liaison par l'intermédiaire des protéines de surface HA à la membrane cellulaire de la cellule hôte initie le cycle viral.

Les virus influenza induisent une réaction humorale spécifique principalement dirigée contre l'hémagglutinine. Ce sont les variations de la HA et de la NA (modification des sites antigéniques) qui sont à l'origine des réinfections lors des épidémies et des pandémies. L'infection conduit à la nécrose des cellules épithéliales ciliées de l'arbre respiratoire et des cellules à mucus favorisant les surinfections bactériennes. La forte réponse inflammatoire explique les symptômes généraux.

Mots clés : influenza, réaction humorale, réponse inflammatoire, neuraminidase, hémagglutinine.

Abstract

Influenza is an acute respiratory illness caused by infection with influenza viruses and represents a major public health problem. There are three types of viruses infecting humans: influenza virus A, B and C. In this work, we will study type A which is the most pathogenic variant. The viral genome consists of eight RNA segments of varying size; these genes code for 10 proteins: envelope glycoproteins, hemagglutinin (the attachment of the virus to the host cell) and neuraminidase (responsible for the release of newly formed virions), matrix proteins (M1), nucleocapsid proteins (NP), three polymerases (PB1, PB2 and PA), the ion channel protein (M2) and non-structural proteins (NS1 and NS2). Influenza viruses have the ability to replicate in the epithelial cells of the respiratory system. Recognition and then binding via HA surface proteins to the cell membrane of the host cell initiates the viral cycle.

Influenza viruses induce a specific humoral reaction mainly directed against hemagglutinin. Variations in HA and NA (modification of antigenic sites) are the cause of re-infections in epidemics and pandemics. The infection leads to the necrosis of the ciliated epithelial cells of the respiratory tree and of the mucus cells leading to secondary bacterial infections. The strong inflammatory response explains the general symptoms.

Keywords: influenza, humoral reaction, inflammatory response, neuraminidase, hemagglutinin.

الملخص

الإنفلونزا مرض تنفسي حاد تسببه الإصابة بفيروسات الإنفلونزا وتمثل مشكلة صحية كبرى. هناك ثلاثة أنواع من الفيروسات التي تصيب البشر: فيروسات الأنفلونزا A و B و C. في هذه الأطروحة سوف ندرس النوع A وهو أكثر الأنواع المسببة للأمراض. تتكون الطفرات الفيروسية من ثمانية أجزاء من الحمض النووي الريبي ذات الأحجام المختلفة. ترمز هذه الجينات لـ 10 بروتينات: البروتينات السكرية المغلفة، مُلزنة الدم (ارتباط الفيروس بالخلية المضيفة) وانزيمات (المسؤولة عن إطلاق الفيروسات حديثة التكوين) ، بروتينات المصفوفة (M1) ، البروتينات النووية (NP) ، ثلاثة انزيمات بوليميراز PB1 و PB2 و PA وبروتين القناة الأيونية (M2) والبروتينات غير الهيكلية (NS1) و (NS2). تمتلك فيروسات الإنفلونزا القدرة على التكاثف في الخلايا الظهارية للجهاز التنفسي. يبدأ التعرف ثم الارتباط عبر بروتينات سطح HA بغشاء الخلية للخلية المضيفة الدورة الفيروسية.

تُسبب فيروسات الإنفلونزا تفاعلًا خلطيًا محددًا موجهاً بشكل أساسي ضد مُلزنة الدم. إن الاختلافات في HA و NA (تعديل مواقع المستضدات) هي السبب في إعادة العدوى في الأوبئة. تؤدي العدوى إلى تدمير الخلايا الطلائية الهدبية في الجهاز التنفسي والخلايا المخاطية مما يؤدي إلى الإصابة بعدوى بكتيرية ثانوية. تفسر الاستجابة الالتهابية القوية الأعراض العامة.

الكلمات المفتاحية: إنفلونزا ، تفاعل خلطي ، استجابة التهابية ، نورامينيداز ، هيماجلوتينين



Remerciement

*Tous d'abord nous tenons à remercier le bon **Dieu** tout puissant et miséricordieux de nous avoir donné la force et le courage de mener à bien ce modeste travail.*

*Nous exprimons nos profondes gratitude et respectueuses reconnaissances à notre encadrant Monsieur **Oumeddour A.** pour son encadrement, conseils et sacrifices afin de donner le meilleur et pour son suivi durant la période de préparation de notre mémoire d'afin d'étude.*

*Nos remerciements vont aux membres du jury **Mr GUETTAF M.** et **Mme KAIDI S.** qui m'ont fait l'honneur d'accepter de jurer notre travail.*

Nous adressons nos sincère remerciements à tous les professeurs qui par leurs conseils et leurs efforts durant tous les années passées nous sommes là, vraiment un grand remerciement pour leurs qualité d'enseignement qui nous a été dispensé.





Dédicace

Je dédie ce modeste travail avec une grande fierté à tous ceux qui me sont chers :

Mes parents qu'Allah les garde

**Ma très chère mère, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie.*

** Mon très cher père, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie.*

***Que Dieu vous protège et que la réussite soit toujours à ma portée pour que je suis puisse vous combler de bonheur.*

Mon chère frère **AMMAR et mes belles sœurs **RIMA** et **FATIMA** et **MALEK** puisse Dieu vous donne santé, bonheur et réussite.*

*Dédicace spéciale à une personne proche à mon cœur: mon marie **TAREK** qui m'a soutenu dans la mise en place et le succès de ce travail.*

A mes meilleures amies, vous êtes comme ma famille: Meryem, Mona, Chahra et Lamis.

A tous les membres de ma famille petits et grands.

A toute personne qui m'a aidé à franchir un horizon dans ma vie.

Zahra





Dédicace

Je dédie ce modeste travail avec une grande fierté à tous ceux qui me sont chers :

Mes parents qu'Allah les garde

**Ma très chère mère, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie.*

** Mon très cher père, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie.*

***Que Dieu vous protège et que la réussite soit toujours à ma portée pour que je suis puisse vous combler de bonheur.*

Mon chère frère **FARES et mes belles sœurs **SAWSEN** et **SOFIA** et **ARWA** puisse Dieu vous donne santé, bonheur et réussite.*

*Dédicace spéciale à une personne proche à mon cœur: mon marie **HAMZA** qui m'a soutenu dans la mise en place et le succès de ce travail.*

A tous les membres de ma famille petits et grands.

A toute personne qui m'a aidé à franchir un horizon dans ma vie.

RIMA





Dédicace

Toutes les louanges sont dues à dieu inspiré avec qui nous a accordé le succès et nous a inspiré avec patience face aux difficultés que vous avez rencontrées pour accomplir cet humble travail J'offre cette dédicace

** **Ma très chère mère, Noura kaour** qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie.*

** **Mon très cher père, Bachir** qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie.*

***Que Dieu vous protège et que la réussite soit toujours à ma portée pour que je suis puisse vous combler de bonheur.*

Mon chère frère **Ilyess , Mohamed , Amine, mahdi et khalid et mes belles sœurs **Wissal et jontil Khouloud** puisse Dieu vous donne santé, bonheur et réussite.*

A mes tantes Mohamed Yakine et Fahime

Je n'oublie Pa mes chers tantes Samira Sabeh Saidaet Samia

Et mon amie de mon chemin Sourate Al-baqarah

A tous mes amis qui 'ont toujours encouragé et à souhaite plus de succès A tous les membres de ma famille petits et grands.

A toute personne qui m'a aidé à franchir un horizon dans ma vie.

Hadjer



Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
01	Fonction et rôle des protéines virales des virus influenza de type A	04
02	Principales protéines effectrices de la résistance antivirale médiée par les interférons chez l'homme	18

Liste des figures

Figure	Titre	Page
01	Structure du virus Influenza A.	03
02	Représentation du trimère d'hémagglutinine HA du virus influenza A.	05
03	Représente la structure des neuraminidase A.	06
04	Site d'action de la neuraminidase Liaison acide sialique-galactose (ici α 2-3).	07
05	Les fonctions associées aux sous-unités et sous-unités du complexe de l'ARN polymérase du virus de la grippe.	08
06	Cycle viral.	09
07	Induction des voies de signalisation des TLRs par l'infection avec le virus	14
08	La voie de signalisation de RIG-1 et NLRP3 lors d'infection par le virus influenza A	15
09	Barrière naturelles de l'organisme, muqueuse épithéliale des voies aériennes	16
10	Reconnaissance des virus influenza et induction de la réponse IFN-I et III entraînant la mise en place de mécanismes antiviraux	17
11	Cinétique de la réponse immunitaire lors d'une infection par le virus influenza CD4	20
12	Induction de l'immunité humorale et cellulaire par les DC contre la grippe	22
13	Transmission direct et indirect	23
14	Homologie de structure entre le zanamivir, l'oseltamivir et le substrat de la neuraminidase, l'acide sialique. Il est important de noter le bras hydrophobe lié au carbone C6 de l'oseltamivir	28

Liste des abréviations

AA: Acide aminée	NLR: <i>Nod-Like Receptor</i>
ADCC: <i>Antibody-Dependent Cell Cytotoxicity</i>	NLS: Signal de localisation nucléaire
AS: Acide sialique	NP: Nucléoprotéine
CARDs: <i>Capase activation and recruitment Domain</i>	OMA: Organisation mondiale de la santé
CD: Cellule dendritique	PA: Protéine acide
CRM: Chromosome region maintenance	PB1 et PB2: Protéine basique
É-U: États-Unis	PM1: Protéine de matrice
HA: Hémagglutinine	PM2: protéine du canal ionique
IRF: <i>Interferon reponse factor</i>	PNS1 et PNS2: Protéine non structurale
IRF3: <i>Interferon regulatory 3</i>	PRRs: <i>Pattern recognition Receptors</i>
LBA: Les Lavages Broncho-Alvéolaires	RBS: <i>Receptor Binding Site</i>
MAVS: <i>Mitochondrial antiviral signaling adaptator</i>	RIG-I: <i>Retinoic acid inducible gene I</i>
NA: Neuraminidase	RLR: <i>Rig-like receptor</i>
NF-B: <i>Nuclear factor-kappa B</i>	RNP: Ribonucléoprotéines
NK: <i>Natural killer</i>	TLR: <i>Toll-like Receptor</i>
	TRAIL: <i>TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand</i>
	VIA : Virus influenza A

Sommaire

Résumé	I
Remerciements	II
Liste des tableaux	III
Liste des figures	IV
Liste des abréviations	o

TABLE DES MATIERES

Introduction

Chapitre 1 : Généralité sur les virus influenza A

1. Génération sur les virus de la grippe.....	1
2. Historique de virus.....	1
3. Le virus de l'influenza de type A.....	2
3.1. Structure général du virus de l'influenza A.....	2
3.2. Le génome viral.....	3
4. Les protéines virales.....	4
4.1. L'hémagglutinine (HA).....	4
4.1.1. La structure de l'hémagglutinine.....	4
4.1.2. La fonction de l'hémagglutinine.....	5
4.2. La neuraminidase.....	5
4.2.1. La structure de la région globulaire.....	5
4.2.2. La fonction de la neuraminidase.....	6
4.3. La protéine de matrice M1.....	7
4.4. Le canal a proton M2.....	7
4.5. Le complexe polymérique du virus influenza A.....	7
4.6. Protéines non structurales (NS1 et NEP).....	8
4.7. La protéine d'export nucléaire (NEP, anciennement NS2).....	8

Chapitre 2 : Pathogenèse du virus de l'influenza et la réponse immunitaire

1. Le cycle viral.....	9
1.1. Attachement du virus a la sure face de cellule et endocytose.....	10

1.2. Import nucléaire des RNP.....	10
1.3. Transcription et réplication du génome viral.....	10
1.4. Exportation des complexes ribonucléoprotéines du noyau cellulaire.....	11
1.5. Le Bourgeonnement.....	11
2. La réponse immunitaire dirigée contre le virus influenza A.....	12
2.1. La reconnaissance du virus et réponse inflammatoire.....	12
2.2. Reconnaissance par les récepteurs innés.....	12
a) Reconnaissance des virus influenza A par les <i>Toll-Like Receptors (TLR3)</i>	12
b) Reconnaissance des virus influenza A par les <i>Toll-Like Receptors (TLR7-8)</i>	13
c) Reconnaissance des virus influenza A par les <i>Toll-Like Receptors (TLR4)</i>	13
d) Reconnaissance des virus influenza A par les (<i>RIG1</i>).....	14
e) Reconnaissance des virus influenza A par les NLR (récepteurs de type NOD)....	15
3. La réponse immunitaire innée.....	16
3.1. Détection du virus grippal par les récepteurs de l'immunité innée.....	16
3.2. Mise en place des mécanismes intracellulaires antiviraux.....	17
4. Recrutement séquentiel des cellules du système immunitaire au site d'infection.....	18
4.1. Les macrophages alvéolaires.....	18
4.2. Les neutrophiles.....	19
4.3. Cellules dendritiques.....	19
4.4. Cellules Natural killer.....	20
5. Les réponses immunitaires spécifiques.....	20
5.1. La réponse T spécifique.....	21
5.2. La réponse B spécifique.....	21
6. Epidémiologie.....	22
6.1. Réservoirs de virus.....	22
7. Diagnostic.....	23
8. Mode de transmission	23
9. Traitement et prévention.....	24
9.1. Les vaccins.....	24
9.2. Les vaccins inactivés.....	24
9.3. Vaccins vivants atténués.....	25
10. Immunité induite par les vaccins.....	26
10.1. La réponse humorale.....	26
10.2. La réponse cellulaire.....	26

11. Antiviraux	27
Conclusion	29
Référence bibliographiques.....	31

Introduction



Introduction

Les virus influenza sont d'importants pathogènes pour l'homme. Tous les ans dans le monde, les infections grippales saisonnières causent plusieurs millions de cas graves dont des centaines de milliers se concluent par des décès. De plus, certains sous-types émergents provenant du réservoir zoonotique présentent une sérieuse menace pour la santé humaine et pour l'économie de certains pays via les risques de zoonoses et dans de rares cas le risque pandémique. Les vingt dernières années ont vu émerger plusieurs virus influenza A antigéniquement uniques et potentiellement hautement pathogènes pour l'homme ou pour l'animal [1]. En effet l'agent infectieux de la grippe obtenu à partir de sécrétions nasales de patients infectés conserve son pouvoir infectieux lorsqu'Olitsky et Gates injectent au lapin le filtrat, obtenu après « passage » dans un filtre de Berkefeld (filtrant les bactéries) [2]. Mais c'est en 1931 que le physicien Richard Shope a démontré l'origine virale de la grippe après l'isolement du virus chez le porc. Le premier virus influenza chez les Humains a été isolé en 1933 par Wilson Smith [3]. La propagation rapide de ce virus au niveau mondial a conduit l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) à élever son niveau d'alerte pandémique en phase 6, officialisant la venue de la première pandémie grippale du XXI^e siècle. Cela remarque une apparition imprévisible de nouveaux virus de la grippe. Au niveau de la stratégie thérapeutique, la vaccination reste le meilleur moyen de lutte contre l'infection grippale. Le développement de nouvelles classes d'antiviraux contre la grippe est donc un objectif majeur des années à venir, afin d'étoffer la pharmacopée des produits pouvant être utilisés au cours d'une pandémie, ou au cours d'une grippe saisonnière particulièrement importante [4].

En effet, ces antiviraux sont des inhibiteurs compétitifs de la neuraminidase, empêchant notamment le relargage des nouveaux virions à la surface des cellules infectées. Les virus portant ces substitutions sont principalement sélectionnés par le traitement antiviral chez des patients immunodéprimés. La réaction immunitaire de l'hôte permet la production d'anticorps neutralisant contre la neuraminidase et l'hémagglutinine. Ces anticorps sont donc spécifiques de chaque variant de sous-type de virus. La population est donc immunisée à long terme et pour survivre le virus est obligé de s'adapter et donc de muter. Il existe deux niveaux de mutations : Les modifications radicales ou cassures (drift) des protéines de surface N ou H des virus de type A. Les glissements antigéniques (shift) entraînent des modifications légères de la neuraminidase et de l'hémagglutinine, tous les ans ou tous les deux ans. Il existe une immunité partielle à court terme malgré ces modifications [5].

Le but de ce mémoire est de faire la mise à jour des connaissances concernant le virus de la grippe A et sa réaction avec l'immunité. Ce mémoire se compose de deux chapitres, le premier concerne certaines généralités sur le virus de la grippe A, tandis que le second s'intéresse à la pathogenèse de l'infection virale et la réponse immunitaire.

Chapitre 1

Généralités sur les virus influenza A



1. Généralités

La grippe est une maladie respiratoire infectieuse causée par le virus influenza. Chez l'Homme, cette infection des voies respiratoires supérieures cause un ensemble de symptômes tels que la fièvre, les frissons, les douleurs musculaires et articulaires, la toux, le mal de gorge, la fatigue, le mal de tête, l'écoulement nasal et la congestion nasale [6]. Les virus influenza appartiennent à la famille des Orthomyxoviridae. C'est une maladie qui évolue sur un mode épidémique et qui a, chaque hiver, un impact socio-économique important. Parmi les trois types de virus influenza (A, B et C), ceux de type A (sous-type H1N1 ou H3N2) et ceux de type B sont responsables des épidémies de grippe saisonnière chez l'Homme [7].

Ce sont des virus enveloppés dont le génome est constitué de 8 segments d'ARN simple brin de sens négatifs (ARN⁻). Ces 8 segments encodent au moins 16 protéines dont certaines n'ont été découvertes que tout récemment. Selon la taille du génome et la nature des protéines de la matrice et de la surface, les virus influenza sont divisés en quatre genres : A, B, C et D [8]. Parmi la douzaine de protéines différentes codées par le génome viral, deux sont des glycoprotéines portées par l'enveloppe virale, essentielles tant pour la pénétration des virions dans les cellules cibles et la production de nouvelles particules en fin de cycle que pour les interactions avec le système immunitaire de l'hôte : l'hémagglutinine (H ou HA) et la neuraminidase (N ou NA) [9].

La classification de ces virus repose sur la taille de leur génome et les caractéristiques antigéniques de leurs protéines. Bien que les virus influenza A, B et C peuvent être isolés chez l'Homme, les virus de type C sont très faiblement pathogènes et ne causent que des infections asymptomatiques ou bénignes. En revanche, les virus de type A et B sont responsables tous les ans de centaines de millions d'infections au cours des épidémies saisonnières [10]. De plus, ces infections grippales saisonnières sont responsables de 3 à 5 millions de cas graves et 250 000 à 500 000 décès par an dans le monde. Outre le fait d'être une préoccupation de santé publique, la grippe est un problème médico-économique en raison du grand nombre de personnes pouvant être touchés lors d'une épidémie et du coût des soins résultants. Afin de diminuer l'impact de cette maladie, la vaccination reste le moyen prophylactique le plus efficace [11].

2. Historique de virus

Le terme « influenza » (de l'italien influence) est employé pour la première fois au XIV^{ème} siècle à Florence. Ce terme traduit l'influence des astres et du froid : le caractère

saisonnier de l'affection est déjà remarqué, où l'étymologie du mot français grippe vient, selon certains, de l'allemand « grippen » qui signifie saisir brusquement.

L'histoire des pandémies fut de mieux en mieux décrite au fil des années. La première s'est déroulée en 1850, 31 pandémies sont survenues depuis [12]. A partir de la fin du XVIIIe siècle, cinq pandémies grippales sont identifiées et décrites comme telles. Citons par exemple celle de 1729-1723 ou celle de 1781-1782. Enfin le XIXe siècle, connaît trois pandémies, en 1830-1833, 1889-1891 puis une particulièrement grave en 1898-1900. L'activité grippale s'atténue alors jusqu'à la tristement célèbre « grippe espagnole » en 1918 [13]. Au cours du XXe siècle, les connaissances sur la grippe se sont améliorées : distinction entre épidémies saisonnières et pandémies, description de l'agent étiologique d'origine virale par Richard E. Shope en 1920, puis isolement du virus influenza de type A Humain par Wilson Smith, Christopher Andrews et Patrick Laid Law en 1933. Les virus influenza de type B ont été isolés en 1940, de type C en 1947 et de type D plus récemment en 2011 [14].

Malgré l'avancée importante de nos connaissances sur les virus influenza, ils représentent toujours un coût humain important. Vient s'ajouter un coût économique non négligeable. Une étude a estimé qu'en moyenne par saison, les virus influenza coûteraient 87 milliards de dollars aux États-Unis (É.-U). Si l'on additionne les frais médicaux divers et jours d'absentéisme [15].

3. Le virus de l'influenza de type A

3.1. Structure général du virus de l'influenza A

Les virus influenza A sont des virus enveloppés, de forme sphérique, ovale ou allongée, possédant une nucléocapside à symétrie hélicoïdale. Le virion, observable en microscopie électronique, possède un diamètre moyen de 100 nm (Fig. 1). Le génome viral est un ARN monocaténaire, de polarité négative, segmenté comprenant huit segments correspondant chacun à un gène. Les segments d'ARN codent 8 ou 10 polypeptides dont la plupart sont des protéines structurales. Chaque segment d'ARN viral est associé au complexe de transcription et de réplication du virus constitué des protéines PB1, PB2 et PA (ou P3 pour les virus de type C) ainsi qu'à une nucléoprotéine NP majoritaire qui assure la cohésion de l'ensemble pour former la ribonucléoprotéines (RNP) [16].

En plus des glycoprotéines de surface, l'enveloppe virale comporte deux autres protéines virales : la protéine de matrice, M1, qui sous-tend l'ensemble de l'enveloppe virale et

tapisse la face interne de l'enveloppe virale, et la protéine transmembranaire M2 qui s'organise en tétramères formant un canal ionique [17].

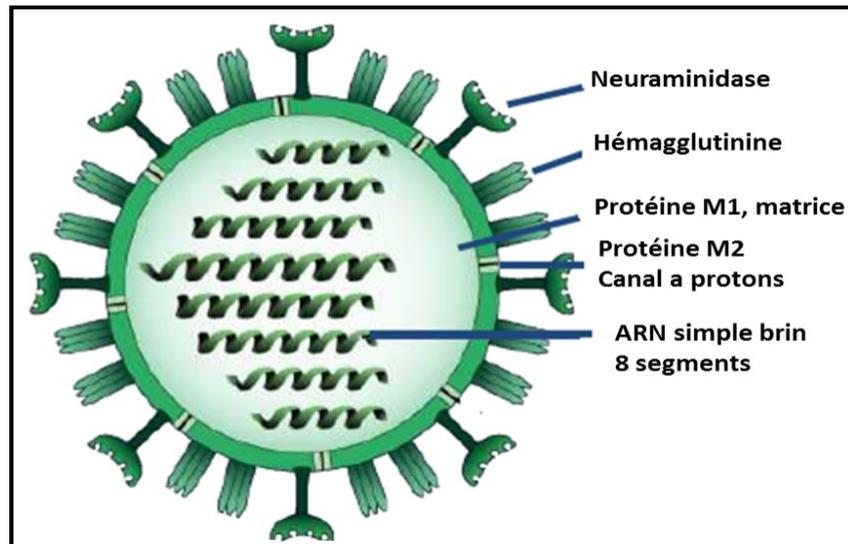


Figure 01 : Structure du virus Influenza A [18].

3.2. Le génome viral

Les virus influenza A possèdent un génome d'une longueur totale d'environ 13 600 nucléotides codant pour 17 protéines. Ces virus ont la particularité de pouvoir augmenter leur capacité de codage grâce à diverses stratégies comme l'épissage, l'utilisation de cadre de lecture alternatif ou alors, plus récemment découvert, le saut de cadre de lecture [19].

Les VIA possèdent un génome segmenté formé d'ARN monocaténaire de polarité négative. Comportent huit segments de taille variable. Chaque ARN viral (ARNv) est trouvé associé avec plusieurs monomères de nucléoprotéine (NP), et avec un complexe polymérasique composé de trois sous-unités (PB1, PB2 et PA) aux extrémités 5' et 3' [20]. L'ensemble interagissant avec les protéines du complexe de la polymérase virale (protéine acide ou PA, protéine basique 1 ou PB1 et protéine basique 2 ou PB2) pour former les ribonucléoprotéines virales. L'ensemble des segments codent jusqu'à 17 protéines virales présentant des fonctions variables [21].

Tableau 01 : Fonction et rôle des protéines virales des virus influenza de type A [22].

Segment	Taille Segment (nucléotides)	Protéines	Séquence protéique (aa)	Principales fonctions/rôles
1	2341	PB2	759	Reconnaissance et fixation de la coiffe
2	2341	PB1	757	Activité endonucléase, porte l'activité ARN polymérase
		PB1-F2	87	Protéine pro-apoptotique
		N40	718	Fonction inconnue
3	2233	PA	716	Capture de la coiffe
4	1778	HA	566	Attachement au récepteur cellulaire, fusion des membranes de l'endosome et du virus
5	1565	NP	498	Régulation Transcription/réplication, export nucléaire des RNPv
6	1413	NA	454	Destruction récepteur à la surface des cellules infectées, activité sialidase (propagation néo-virions)
7	1027	M1	252	Assure architecture interne virus, assure export nucléaire des RNPv
		M2	97	Acidification intérieur virion, canal à proton
8	890	NS1	230	Inhibition réponse antivirale
		NEP	121	Export nucléaire des RNPv

4. Les protéines virales

4.1. L'hémagglutinine

4.1.1. La structure

L'hémagglutinine (HA) est une protéine de 550 acides aminés, codée par le segment 4 se présentant sous la forme d'un homo-trimère. Cette glycoprotéine présente deux régions un domaine globulaire HA1 formé de feuillets antiparallèles contenant le site d'attachement au récepteur et les sites antigéniques ; et une tige HA2 constituée d'hélices permettant l'ancrage de la HA dans l'enveloppe virale et portant le peptide de fusion [23].

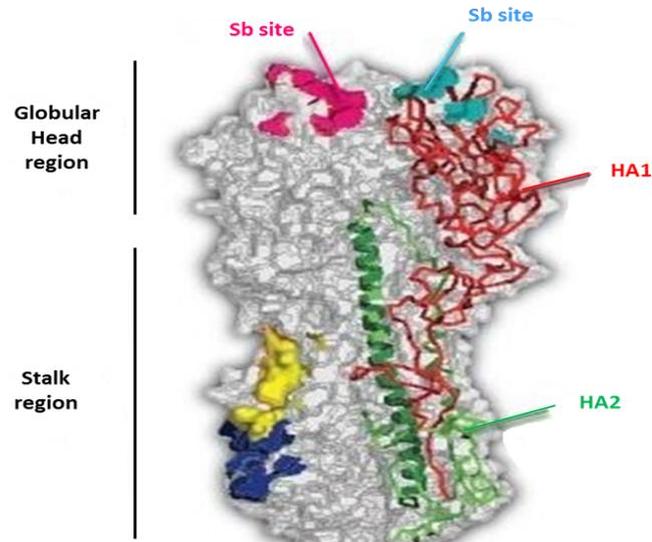


Figure 02 : Représentation du trimère d'hémagglutinine (HA) du virus influenza A [24].

4.1.2. La fonction

La HA joue deux rôles principaux lors de l'entrée du virus dans la cellule hôte. Son premier rôle est celui de la liaison aux récepteurs cellulaires qui sont les acides sialiques terminaux de glycoprotéines ou glycolipides. Le second rôle important de la HA est d'induire la fusion de l'enveloppe virale à la membrane endosomale grâce au peptide de fusion de la HA, permettant la libération des RNPV dans le cytoplasme. Le réarrangement structural qui permet la libération du peptide de fusion requiert le clivage préalable du précurseur HA0 en HA1 et HA2, lequel est réalisé au niveau d'un site particulièrement conservé. Ce site de clivage diffère entre les souches hautement pathogènes (HP, types H5 et H7) ou faiblement pathogènes (LP). De plus, la glycosylation module l'affinité de la HA pour les AS. En effet, les oligosaccharides ajoutés au niveau de l'Asn 131 sont toujours accompagnés d'une mutation compensatoire augmentant l'affinité de la HA pour son récepteur [25], et à la fin du cycle viral, HA participe également avec d'autres protéines virales au processus de bourgeonnement. Du fait de sa présence à la surface du virus, HA est le déterminant antigénique majeur reconnu par le système immunitaire de l'hôte [26].

4.2. La neuraminidase NA

4.2.1. La structure

Représentent environ 20% des glycoprotéines de surface des virus de type A. Elles sont isolées ou groupées à la surface du virus [27]. La NA est la deuxième glycoprotéine majeure présente à la surface du virion. Codée par le segment 6 est un homotétramère

(environ 240 kDa) sous forme d'un champignon. Chaque monomère est composé de 4 régions : une queue cytoplasmique conservée (184), un domaine transmembranaire (9), une région linéaire nommée « pied », et une région globulaire, nommée « tête ». La tête globulaire (~200 kDa) s'attache au pied qui s'insère dans la membrane virale via son extrémité N-terminale tandis que son extrémité C-terminale est extracellulaire et contient un site catalytique des résidus d'acides sialiques présents au niveau de l'épithélium respiratoire [28, 29].

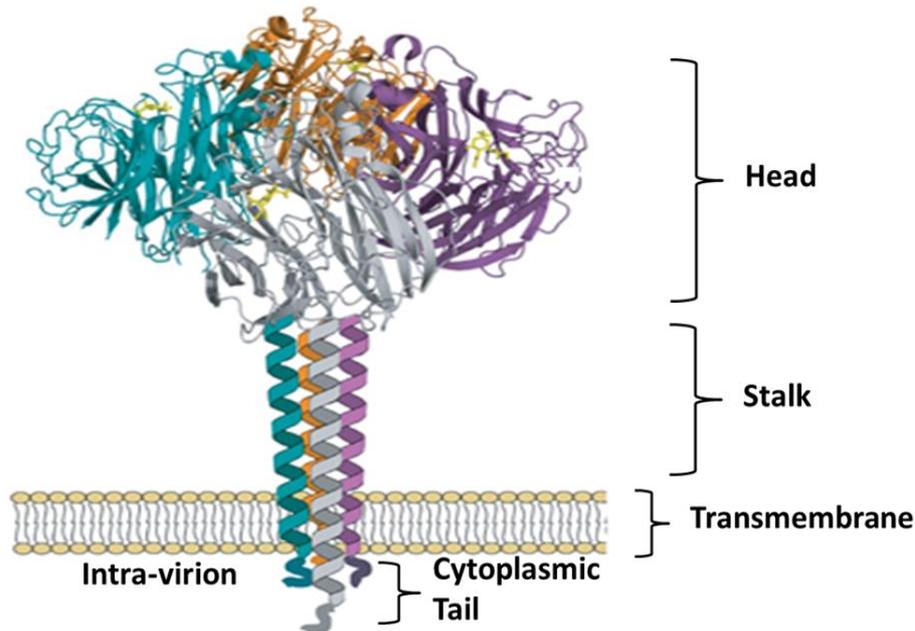


Figure 03 : représente la structure des neuraminidase A [30].

4.2.2. La fonction

La fonction de la partie globulaire est impliquée dans la phase finale du cycle viral, lors du relargage des virions. En clivant les acides sialiques, elle évite que les virions ne restent collés à la surface cellulaire à cause des interactions HA/acide sialique [31], alors l'hydrolyse des acides sialiques portés par les sécrétions muqueuses des voies respiratoires suggère un autre rôle facilitant l'infection des cellules par les virus. La spécificité de la neuraminidase pour les liaisons SA (2,6) Gal et SA (2,3) Gal en fonction de l'hôte est arrêté que celle de la protéine HA [32]. Alors que les virus humains se lient préférentiellement à de l'acide sialique couplé au galactose en position 2-6 (2,6-SA) [33]. Cette protéine est donc impliquée dans la propagation de l'infection virale. Contribuant donc à la mobilité des particules virales dans le mucus présent dans les voies respiratoires et joue également un rôle avec HA dans l'initiation du bourgeonnement des virions [34]. NA est la cible de principaux

antiviraux l'oseltamivir et le zanamivir, analogues des acides sialiques couramment utilisés contre le virus de la grippe [35].

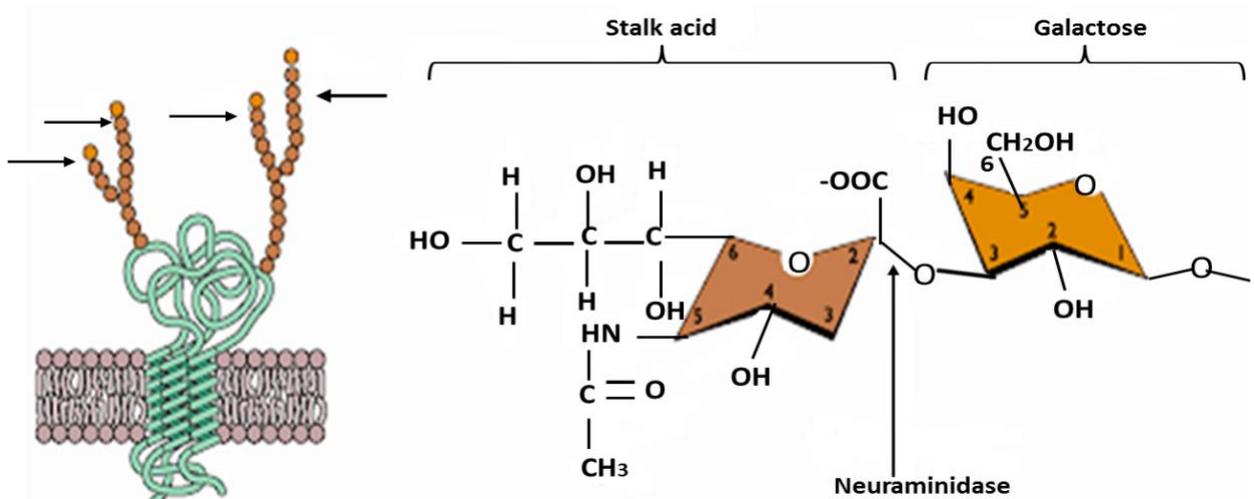


Figure 04 : Site d'action de la neuraminidase Liaison acide sialique-galactose (ici α 2-3) [36].

4.3. La protéine de matrice M1

La protéine M1 des virus est le composant le plus abondant au sein de la particule virale. Elle est constituée de 252 AA très conservés. La protéine M1 fait le lien entre la membrane lipidique, les queues cytoplasmiques des protéines membranaires, et les RNPv, en tapissant la face interne de la membrane des particules virales. La protéine M1 intervient à différents stades du cycle viral. Elle régule l'export nucléaire des RNPv néosynthétisés, en association avec la protéine NEP, prévenant également leur réentrée dans le noyau [37].

4.4. Le canal à proton M2

C'est l'une des deux protéines codées par le segment 7 grâce à un épissage alternatif du transcrit viral. Elle présente un poids moléculaire de 11 kDa et forme un homotétramère ; La protéine M2 est une protéine canal à protons jouant un rôle primordial lors de l'acidification de l'intérieur du virus en phase précoce d'infection [38].

4.5. Le complexe de la polymérase du virus influenza A

Le complexe de la polymérase de la grippe. La polymérase virale est composée de trois sous-unités : PB1, PB2 (protéines basiques toutes les deux) et PA (protéine acide). Chaque sous-unité possède une fonction bien précise. Brièvement, la sous-unité PB1, codée par le segment 2, possède l'activité de polymérase proprement dite et une activité d'endonucléase : elle clive les coiffes en 5' des ARNm cellulaires. PB1 serait également la

sous-unité de la polymérase permettant la discrimination des vRNP(-) des cRNP (+) qui sont des intermédiaires réplicatifs en reconnaissant les promoteurs des cRNP et des vRNP par deux domaines différents. PB2, codée par le segment, reconnaît les coiffes 5' m7Gppp et permet ainsi leur clivage par PB1. La sous-unité PA (segment 3) est une phosphoprotéine impliquée dans la dégradation de certaines protéines [39].

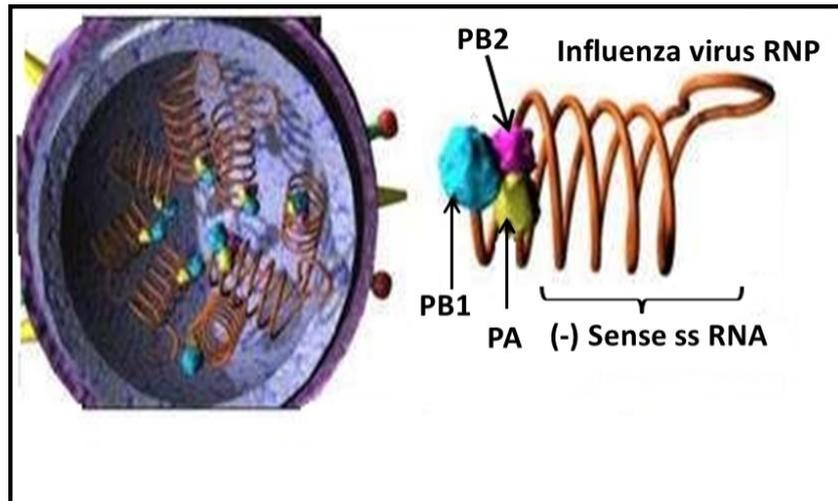


Figure 05 : Les fonctions associées aux sous-unités et sous-unités du complexe de l'ARN polymérase du virus de la grippe [40].

4.6. Les protéines non structurales (NS1 et NEP)

La protéine NS1 est une protéine non structurale du virion exprimée à de très fortes concentrations dans le noyau de la cellule infectée. Cette protéine est un facteur de virulence par ses fonctions de régulation de la synthèse d'ARNm cellulaires et d'inhibition du système IIFN et elle joue aussi un rôle dans la régulation de la morphologie du virion [41].

4.7. La protéine d'export nucléaire (NEP, anciennement NS2)

Traduite du segment 8, avec la protéine NS1 ; cette protéine est dû à son rôle indispensable dans l'export nucléaire du complexe RNP virale. Elle possède un motif d'export nucléaire (NES) permettant sa liaison avec le facteur cellulaire d'export nucléaire CRM1 (Chromosome Région Maintenance protéine 1) par la région N-terminale (197). D'autre part, la protéine NEP interagit aussi avec la protéine M1, qui se lie au RNPv, par la région C-terminale (3). Le complexe entre NEP, M1, RNPv, et CRM1 joue coopérative ment afin de conduire le processus d'export nucléaire des RNPv [42].

Chapitre 2

Pathogenèse du virus de l'influenza et sa réponse immunitaire



1. Le cycle viral

La prolifération du virus de la grippe se fait en plusieurs étapes au cours desquelles celui-ci prend le contrôle de la cellule à son profit. Le virus initie l'infection en se fixant aux acides neuraminique (acides sialiques) situés à la surface des cellules. Alors que certains virus peuvent entrer directement en traversant la membrane plasmique par un processus de fusion, les virus influenza pénètrent dans la cellule par un mécanisme d'endocytose et requièrent un faible pH pour activer la fusion de la membrane virale à celle de l'endosome. Ce processus d'entrée est retrouvé chez d'autres virus enveloppés. Après adsorption, la majorité des virus affiche un temps moyen de 25 minutes pour la pénétration dans la cellule. 10 minutes après pénétration (environ 35 min après adsorption), les RNP du virus influenza sont retrouvées dans le noyau [43].

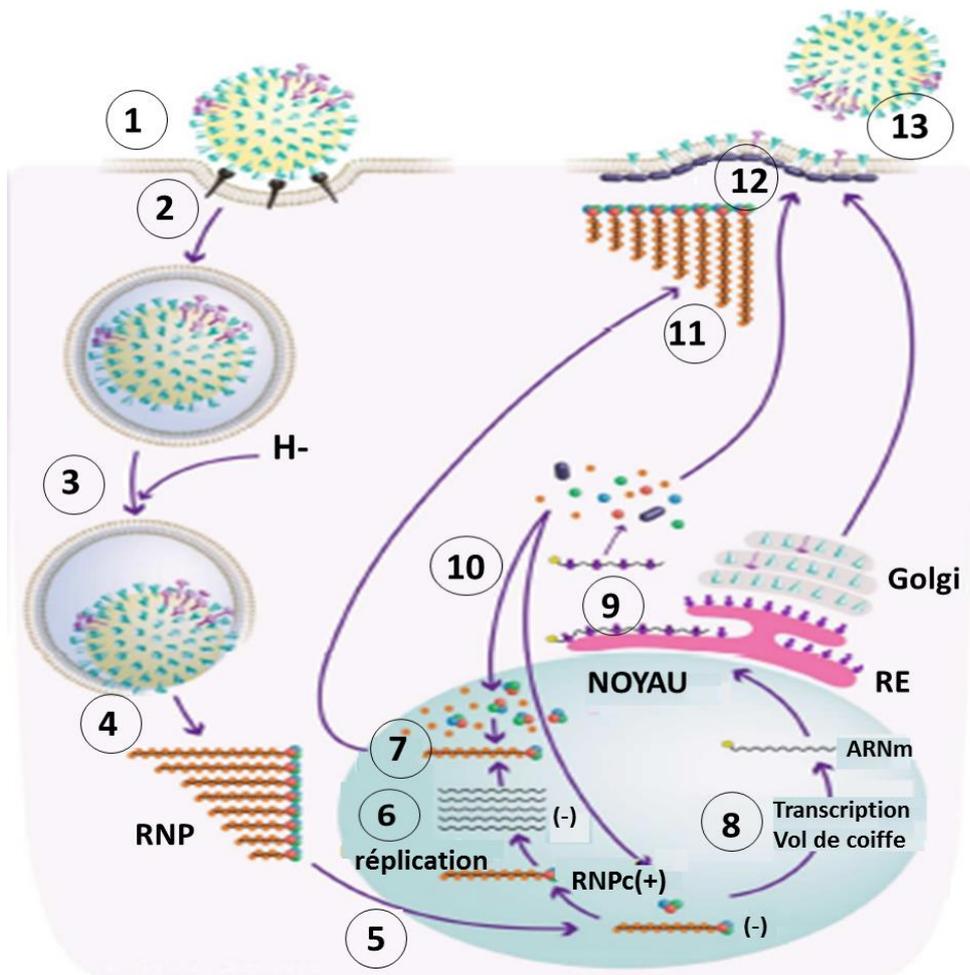


Figure 06 : Cycle viral. [44].

1.1. Attachement du virus à la surface de cellule et endocytose

Le glycocalix des cellules cibles des virus Influenza (couche de polyholosides présents à la surface des cellules eucaryotes) est composé de glycoprotéines dont le sucre terminal est l'acide sialique. La particule virale initie son cycle viral en se fixant par ses HA sur les acides sialiques cellulaires présents à la surface du pôle apical des cellules cibles. La région responsable de l'interaction HA-récepteur s'appelle le RBS (*Receptor Binding Site*) [45]. L'acidification de l'endosome active le canal à protons M2. L'acidification permet : la dissociation des interactions entre la protéine M1 et les ribonucléoprotéines virales (RNPv), assurant la décapsidation ; et le réarrangement conformationnel de l'HA et la fusion des membranes virales et endosomale grâce au peptide de fusion HA2. Les RNPv sont alors libérés dans le cytoplasme [46].

1.2. Import nucléaire des RNP

La totalité de la synthèse des ARN a lieu dans le noyau. Les RNP étant de taille trop importante pour diffuser de façon passive dans le noyau, alors Les ARN viraux sont transportés dans le noyau par les signaux de localisation nucléaire [47] ; en effet chacune des protéines les constituant possède un signal de localisation nucléaire (NLS). Les NLS leur permettent d'interagir avec la machinerie d'import nucléaire pour leur entrée dans le noyau [48].

1.3. Transcription et réplication du génome viral

Le génome viral va être transcrit et répliqué dans le noyau par l'intermédiaire des protéines du complexe polymérasique (PB1, PB2 et PA) La première étape de la réplication du génome viral est la transcription de l'ARNv de polarité négative en ARN messager (ARNm) de polarité positive [49]. C'est un processus dépendant de l'amorce d'oligonucléotide dérivée de la coiffe de l'ARNm cellulaire. La structure de cette coiffe (5'-m⁷GpppNm) est reconnue et clivée par les protéines PB2 et PB1 respectivement. L'élongation est suivie par la protéine PB1 possédant l'activité d'ARN polymérase ARN dépendante. Les ARNm viraux sont maturés par addition d'une queue poly A en 3'[50]. Ces ARNm exportés vers le cytoplasme pour être traduits en protéines. La synthèse de PB2, PB1, PA, NP, M1, NS1 et NEP se fait directement dans le cytoplasme, tandis que celle des protéines ancrées dans l'enveloppe virale (HA, NA et M2) se fait dans le réticulum endoplasmique. Ces protéines membranaires subissent ensuite des modifications post-traductionnelles puis sont transportées via l'appareil de Golgi vers la membrane cellulaire [51].

La deuxième étape de la réplication virale est synthèse de nouvelles et grand nombre de copies d'ARNv de polarité négative ce dernier passe par synthèse d'ARNc polarité positive. La synthèse de *novo* d'ARNc a lieu à partir du premier nucléotide 3' de la matrice ARNv et ne nécessiterait pas d'amorce. Contrairement aux ARNm, les ARNc sont en capsides par la NP de manière co-transcriptionnelle pour former des RNPc (nombre de copies d'ARNc reste faible tout au long du cycle viral) qui seront ensuite utilisés comme matrice pour la synthèse de copies d'ARNv [52]. Les ARN messagers viraux peuvent ensuite subir des étapes de maturation et d'épissage, puis sont exportés vers le cytoplasme La protéine NP semble être essentielle pour l'élongation de l'ARNc mais pas pour l'initiation de la réplication [53].

1.4. Exportation des complexes ribonucléoprotéines du noyau cellulaire

Les nouvelles RNPv sont transportées du noyau par un processus dépendant de l'interaction entre le facteur cellulaire d'export nucléaire CRM1 (*Chromatine Maintenance Protéine 1*) et les protéines M1, NEP les RNPv interagissent entre elles pour former le complexe RNPv-M1-NEP. Le motif d'export nucléaire situé sur la protéine NEP lui permet de se lier avec le facteur cellulaire d'export nucléaire CRM1. Les RNPv sont transportées par le pore nucléaire et orientées vers la membrane cellulaire où se trouvent les HA, NA, et M2 nouvellement synthétisées [54].

1.5. Le Bourgeonnement

La dernière étape, le bourgeonnement, est initiée par HA et NA, leur accumulation au niveau de la membrane plasmique des cellules infectées entraîne la formation de radeaux lipidiques, sites d'assemblage de virions en cours de formation. Les radeaux provoquent une altération de la courbe de la membrane plasmique, ce qui induit le processus de bourgeonnement. Les extrémités intra-cytoplasmiques de HA et NA recrutent M1, cela offre une structure à la nouvelle membrane virale, cet arrangement déterminerait la future morphologie des virions, filamenteux ou sphériques [55]. En effet, le relarguage des particules virales néosynthétisés est effectué grâce à l'activité sialidase de la NA. En hydrolysant les liaisons entre les acides sialiques et les HA, la neuraminidase va empêcher l'agrégation des particules virales à la surface des cellules infectées mais aussi favoriser leurs disséminations dans le mucus respiratoire [56].

2. La réponse immunitaire dirigée contre le virus influenza A

2.1. La reconnaissance du virus et réponse inflammatoire

Une des caractéristiques principales du système immunitaire et sa capacité à reconnaître et à détruire le virus et les cellules infectées par le virus, d'où les importances considérables du système immunitaire dans les défenses antigrippales. Les trois étapes critique de la défense immunitaire sont : la reconnaissance du pathogène, l'induction de la réponse immunitaire et son amplification et la résolution inflammatoire. Lorsque le pathogène est éliminé, l'inflammation doit retourner à l'état basal. La réponse immunitaire consiste en une réponse immunitaire innée, non spécifique du pathogène et en une réponse adaptative, spécifique du pathogène. Nous allons ici développer la reconnaissance du virus influenza A et l'induction de l'inflammation, étape initiale de la réponse immunitaire [57].

2.2. Reconnaissance par les récepteurs innés

L'infection initiale par le virus influenza A s'effectue au niveau des cellules épithéliales du tractus respiratoire. En ce lieu, le virus est reconnu par un grand nombre de récepteurs de l'immunité innée. La reconnaissance de composants de la particule virale engendre alors une forte production de cytokines, de facteurs chimio-attractants, mais également des composés pro-apoptotiques. Parmi les récepteurs capables de reconnaître le virus, on retrouve les *Toll-Like Receptor* (TLR), *Nod-Like Receptors* (NLR) et les *Rig-Like Receptors* (RLR) [58].

a) Reconnaissance des virus influenza A par les Toll-Like Receptors (TLR3)

Il est déjà connu que le TLR3 reconnaît l'ARN simple brin au niveau de l'endosome étant donné que les cellules infectées par le virus de la grippe ne génèrent pas d'ARN double brin, il est probable que le TLR3 reconnaisse des structures d'ARN non identifiées actuellement, présentes dans les cellules pulmonaires infectées et dérivées de la phagocytose. TLR3 déclenche la signalisation via la voie indépendante de MyD88 en utilisant TRIF comme protéine adaptatrice, cette reconnaissance dans l'endosome va recruter l'adaptateur TRIF (*TIR-Domain-containing adapter-inducing IFN- β*), amenant à l'activation des transducteurs TRAF3 et TRAF6. Le transducteur TRAF3 via les kinases IKK ϵ et TBK1 permet la phosphorylation du facteur de transcription IRF3 (*IFN regulatory factors 3*) [59]. La molécule TRIF 3 sont ensuite identiques à ceux générés par l'activation de TLR7-8 [60]. A noter que les cellules épithéliales respiratoires humaines expriment principalement le TLR3 dont l'activation par le virus de la grippe induit la production de cytokines pro-inflammatoires,

notamment les interférons de type I (IFN-I) α et β . Les IFN-I sont capables de contrôler la réplication virale mais peuvent également entraîner des pathologies pulmonaires importantes [61].

b) Reconnaissance des virus influenza A par TLR7-8

Le récepteur TLR7 utilise la voie dépendante de MyD88 pour induire l'expression de cytokines pro-inflammatoires et des IFNs. Les TLR 7-8 reconnaissent des ARNs_b (ARN simple brins) et sont, de part le génome ARNs_b des VIA, les récepteurs privilégiés de ces virus. Ainsi la réplication du virus n'est pas nécessaire, la signalisation induite par l'activation des TLR-7-8 [62]. Cette reconnaissance du motif ARN simple brin par TLR7 permet essentiellement l'expression des gènes de l'IFN-I et de cytokines pro-inflammatoires chez les mammifères. Ce récepteur recrute un adaptateur appelé MyD88 (Myéloïde Différentiation primaire réponse gène 88) qui va activer les transducteurs TRAF3 et TRAF6 via les kinases IRAK1 et IRAK4. Comme précédemment, le signal passant par TRAF6 amène à l'activation de NF- κ B et AP-1, et celui de la kinase TRAF3 permet la phosphorylation d'IRF7 [63] après infection par VIA induit des facteurs de transcription qui stimulent l'expression des gènes codant des cytokines et des chimiokines, via le signal adaptateur MYD88. Les facteurs de transcription activés par les TLR-7-8 sont NF-KB (nuclearfactor KB) et IRF-3-7 (interféron réponse factor-3-7 [64].

c) Reconnaissance des virus influenza A par TLR4

Le TLR4 qui est présent à la surface de la cellule va reconnaître des glycoprotéines virales comme l'hémagglutinine (HA) et la neuramidase (NA) [65]. Contrairement aux autres TLRs, TLR4 est unique quant à sa capacité à signaler à la fois par la voie dépendante et indépendante de MyD88. Une fois TLR4 activé, il recrute TRIF via l'adaptateur TRAM ce qui induit l'expression des réponses antivirales et anti-inflammatoires par la voie indépendante de MyD88 (tel que décrit précédemment pour TLR3). De plus, TLR4 utilise également la protéine adaptatrice TIRAP pour recruter MyD88 à son domaine TIR. Cette stimulation passant par la voie dépendante de MyD88 initie la cascade de signalisation impliquant l'activation séquentielle de kinases conduisant à l'activation des facteurs NF- κ B et AP-1 (comme pour TLR7/8) [66].

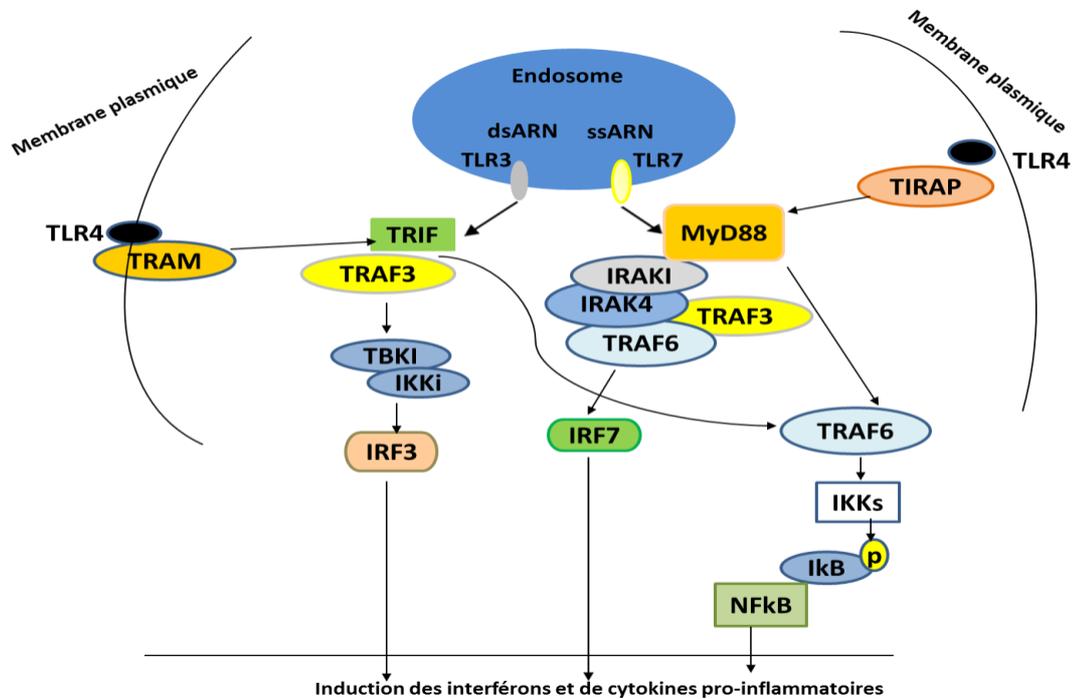


Figure 07 : Induction des voies de signalisation des TLRs par l'infection avec le virus [67].

d) Reconnaissance des virus influenza A par RIG1

A un stade plus avancé de l'infection, RIG-1 va reconnaître aussi les ARN viraux simple brin ou double brin ayant un triphosphate en 5' généré durant la réplication dans le cytoplasme. L'activation de RIG-1 par ces ARN va entraîner un changement de conformation de ce PRR par ubiquitination par la protéine tripartite motif 25 (TRIM 25). Ainsi, les domaines CARDs (*capasse activation and recrutement Domain*) de RIG-1 vont s'associer aux protéines mitochondriales MAVS (*mitochondrial antiviral signaling adaptor*) ce qui va aboutir en fin à l'activation d'IRF3 (*interferon regulatory 3*) et de NF- κ B (*nuclear factor-kappa B*) et donc la production d'interférons de type I A un stade plus avancé de l'infection, RIG-1 va reconnaître aussi les ARN viraux dans le cytoplasme. L'activation de RIG-1 par ces ARN va entraîner un changement de conformation de ce PRR par ubiquitination par la protéine tripartite motif 25 (TRIM 25). Ainsi, les domaines CARDs (*capasse activation and recrutement Domain*) de RIG-1 vont s'associer aux protéines mitochondriales MAVS (*mitochondrial antiviral signaling adaptor*) ce qui va aboutir en fin à l'activation d'IRF3 (*interferon regulatory 3*) et de NF- κ B (*nuclear factor-kappa B*) et donc la production d'interférons de type I [68].

e) Reconnaissance des virus influenza A par NLR (récepteurs de type NOD)

Impliqués dans la reconnaissance des motifs viraux ADN et ARN, il fait partie de l'inflammasome NLRP. Les inflammasomes sont des complexes cytoplasmiques qui jouent un rôle fondamental dans la reconnaissance et la défense contre les infections virales et notamment l'infection par le virus influenza. Ce sont des complexes multi-protéiques qui agissent comme des plateformes d'activation de la caspase-1, qui est impliquée dans la maturation et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL1 β et l'IL18 dans l'espace extracellulaire [69]. L'activation de l'inflammasome et la sécrétion d'IL1 β conduit à la production de chimiokines intervenant dans le recrutement et le maintien dans le poumon de cellules inflammatoires comme les neutrophiles et les monocytes. Thomas et collaborateurs [70] ont montré que l'absence de l'activité de NLRP3/caspase-1 dans la production de cytokines et chimiokines augmente la nécrose pulmonaire et réduit la capacité respiratoire, compliquant l'évolution de la maladie dans les premiers jours de l'infection. L'activation de l'inflammasome, augmente le recrutement de neutrophiles et de monocytes par la production de davantage de chimiokines, ce qui améliore la réponse antivirale et contribue à réparer le tissu pulmonaire endommagé [70].

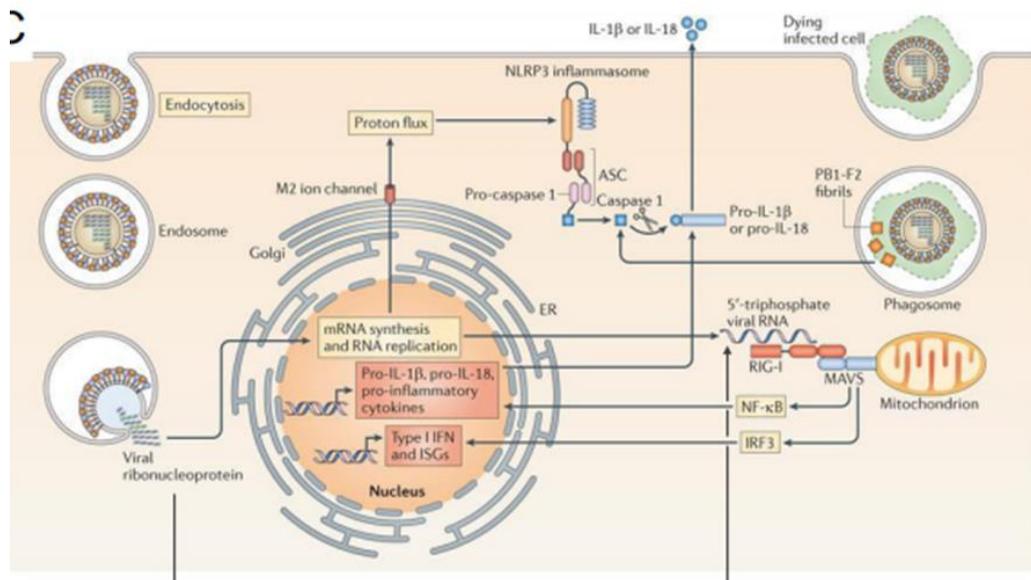


Figure 08 : Voie de signalisation de RIG-1 et NLRP3 lors d'infection par le virus influenza A [71].

3. La réponse immunitaire innée

Dans le tractus respiratoire, il existe plusieurs lignes de défenses non-spécifiques telles que les barrières naturelles (physiques et chimiques), qui empêchent le virus de disséminer dans les voies respiratoires. Ces barrières comprennent le mucus, les peptides antimicrobiens,

les surfactants et le mouvement des cils au niveau de l'épithélium pulmonaire. La muqueuse épithéliale des voies aériennes ne représente pas seulement une barrière physique. Elle est également considérée comme un site de détection virale et une source de médiateurs inflammatoires [72].

Muqueuses des voies aériennes

- **Protection mécanique:**

Présence de cils et de mucus: piégeage et élimination des agents pathogènes

- **Protection biochimique:**

Présence d'enzymes (lysozymes) et d'anticorps (immunoglobulines A): rôle antiseptique

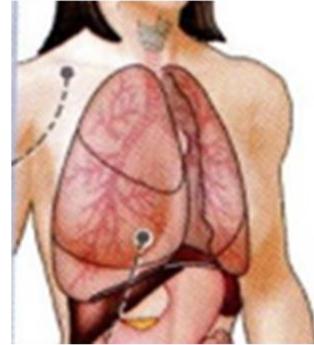


Figure 09 : Barrière naturelles de l'organisme, muqueuse épithéliale des voies aériennes [73].

3.1. Détection du virus grippal par les récepteurs de l'immunité innée

La première étape de défense consiste à détecter la présence du virus par les PRRs, qui sont les récepteurs de l'immunité innée qui reconnaissent des motifs antigéniques associés aux pathogènes (PAMPs). Pour les virus influenza, ces récepteurs reconnaissent des motifs moléculaires tels que les acides ribonucléiques des virus. La détection de ces motifs par les récepteurs cellulaires PRRs active des signaux amenant à la production de cytokines (interférons, chimio kinés et cytokine pro-inflammatoires). Parmi ces récepteurs, il y a les TLRs, les *Nucleotide-binding Oligomerization Domain (NOD)-Like-Receptor (NLR)* et les *Rétinoïques acids-Indicible Gene I ; RIG-Like-Receptor (RLR)*. Ces récepteurs sont exprimés par les cellules immunitaires dans le poumon et par les cellules non immunitaires (cellules de l'épithélium pulmonaire) [74].

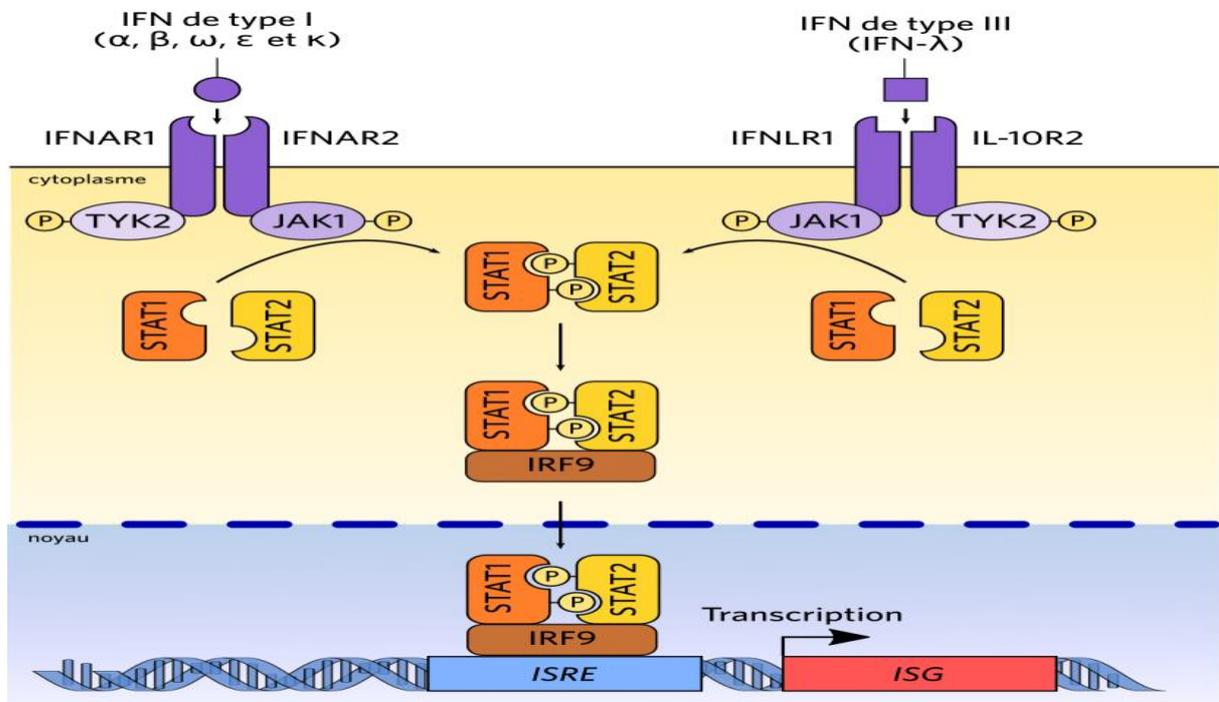


Figure 10 : Reconnaissance des virus influenza et induction de la réponse IFN-I et III entraînant la mise en place de mécanismes antiviraux [75].

3.2. Mise en place des mécanismes intracellulaires antiviraux

Les mécanismes antiviraux induits par les interférons sont nombreux, présents dans différents compartiments cellulaires et agissent à différentes étapes du cycle viral (Tableau 2). Il a été montré que certains effecteurs sont essentiels dans le contrôle de la réplication virale *in vivo*. Par exemple, la lignée de souris C57BL/6 est déficiente dans l'expression des gènes Mx1 et 2 (délétion ou mutation non-sens). Des études ont démontré que la restauration de l'expression de Mx1 chez ces souris permet de les rendre résistantes à des infections létales par des IA [76].

Tableau 2 : Principales protéines effectrices de la résistance antivirale médiée par les interférons chez l'homme [77].

ISG	Localisation	Mode d'action
MxA	Cytosol	Liaison à NP entraînant une rétention du génome viral entrant dans le cytoplasme.
2'5' OAS	Cytosol	Production de 2'-5' oligoadenylate permettant l'activation de la RNase L qui va cliver les ARN viraux
PKR	Cytosol	Phosphoryle EIF2 α permettant l'arrêt de la traduction des ARN viraux et cellulaires. Stabilise les ARNm des gènes IFNA et IFNB.
IFITM	Endosome	Inhibe la fusion membranaire au niveau de l'endosome.
Vipérin	RE et cytosol	Inhibe le bourgeonnement en interférant avec la formation des radeaux lipidiques.
CH25H	Cytosol	Inhibe la fusion membranaire.
TRIM22	Noyau	Cible la protéine NP afin de permettre sa dégradation par le Proteosome.
ISG15	Cytosol	Entraine la dégradation des protéines virales nouvellement traduites affectant ainsi la réplication virale.

4. Recrutement séquentiel des cellules du système immunitaire au site d'infection

4.1. Les macrophages alvéolaires

Les macrophages alvéolaires représentent la première ligne de défense pulmonaire. De nombreuses études ont montré que ces cellules jouent un rôle clé dans la réponse initiale à l'infection par le virus de la grippe. Les macrophages alvéolaires recrutés à l'endroit de l'attaque vont être activés et vont phagocyter les cellules infectées dans le but de limiter la propagation du virus vers d'autres populations cellulaires [78]. En effet, l'absence de macrophages alvéolaires chez des souris infectées conduit à des pathologies pulmonaires plus graves et à une diminution de la survie. Les macrophages alvéolaires constituent une source d'oxyde nitrique synthase 2 (NOS2), de TNF- α , et d'IFN- γ et ont une expression importante de TRAIL (*TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand*) qui est associée à la pathologie pulmonaire induite par le virus en induisant l'apoptose des cellules épithéliales alvéolaires. Le virus grippal se réplique au sein des macrophages dérivés des monocytes sanguins en induisant une production importante de cytokines pro-inflammatoires tels le TNF- α et l'IFN- β

principalement, celle-ci étant impliquée dans le développement de la pathologie [79]. Les macrophages vont présenter des antigènes viraux aux cellules de la réponse immune adaptative et d'autre part, ils vont être aussi impliqués dans l'activation des cellules NK, la régulation de la réponse Th1, la survie des cellules B et la production des anticorps par la production d'IL12 et d'IL10 [80].

4.2. Les neutrophiles

Les neutrophiles constituent une population effectrice importante. Ces cellules sont rapidement recrutées dans les poumons et les Lavages Broncho-Alvéolaires (LBA) après l'infection par le virus Influenza A. Néanmoins, ce recrutement rapide et l'activation de ces cellules contribuent au développement d'une forte inflammation pulmonaire. La déplétion de ces cellules induit une diminution du contrôle de la charge virale dans les poumons et aggrave ainsi la pathologie. Par ailleurs, il est important de noter que l'utilisation de différents anticorps neutralisants (anti-GR1 ou anti-Ly6G) induit des effets différents. De plus, les neutrophiles peuvent avoir un rôle différent selon la souche virale utilisée. Le virus Influenza A est capable d'infecter les neutrophiles et ceux-ci sont capables d'initier une activation des cellules T CD8+. Cependant l'infection des neutrophiles par le virus induit une mort cellulaire plus rapide de ceux-ci [81].

4.3. Cellules dendritiques

Localisées en-dessous de la barrière épithéliale et au-dessous de la membrane basale, les cellules dendritiques (CD) surveillent la lumière du tractus respiratoire grâce à leurs dendrites qui passent à travers les jonctions serrées entre les cellules épithéliales. En présence de cellules infectées, de virions ou de corps apoptotiques, les CD exercent leur activité de détection et de neutralisation par opsonisation. Les CD migrent ensuite via le système lymphatique afférent vers le ganglion. Les CD y dégradent les protéines virales et les immuno-peptides résultants sont présentés. Dans le ganglion, les CD peuvent présenter les antigènes viraux grâce au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) aux cellules T et les activer [82]. Pour la présentation de molécules via le CMH de type I, les peptides dérivés du virus seront libérés dans le cytosol et transportés vers le réticulum endoplasmique où ils sont associés aux molécules CMH de type I et forment ainsi les complexes CMH/antigène. Ultérieurement, les complexes sont transportés via l'appareil de Golgi vers la membrane plasmique où ils sont reconnus par les cellules T cytotoxiques CD8+. Lors de la présentation des molécules via le CMH de type II, les protéines virales sont dégradées au niveau des

endosome/lysosomes où elles libèrent des peptides qui s'associent aux molécules CMH de type II. Les complexes résultants sont ensuite transportés vers la membrane plasmique où ils sont reconnus par les cellules T helper CD4 [83].

4.4. Cellules Natural killer

Les cellules *Natural killer* (NK) sont des effecteurs majeurs de la réponse immune innée qui se retrouvent dans l'ensemble des tissus lymphoïdes et non lymphoïdes de l'organisme. La cytotoxicité et la production des cytokines/chimiokines (INF de type II) sont les principales fonctions de cette population cellulaire. Ces fonctions sont régulées par le récepteur d'activation NKG2D et le récepteur d'inhibition Ly49. Les cellules NK peuvent reconnaître des ligands non liés au CMH grâce à leurs récepteurs de cytotoxicité NKp30, NKp44, NKp46 et CD16. Pendant l'infection par le virus influenza, les cellules NK peuvent reconnaître HA avec leurs récepteurs NKp44 et NKp46 et induire la lyse cellulaire par un processus appelé antibody-dependent cell cytotoxicity (ADCC) [84].

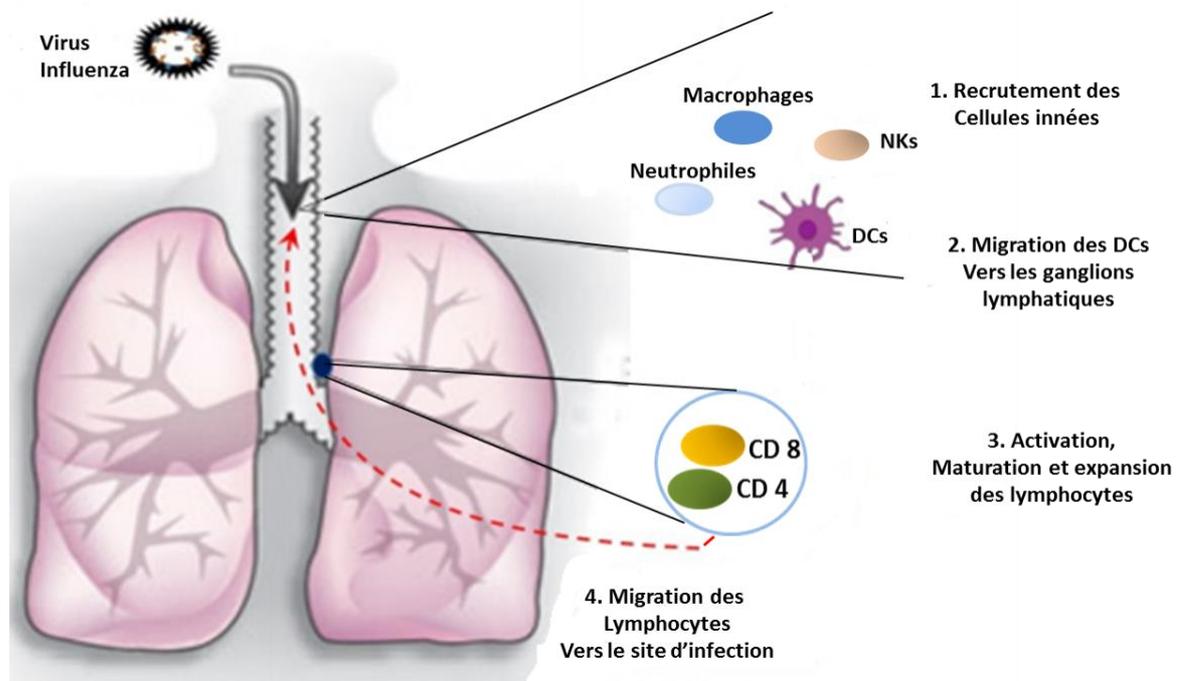


Figure 11 : Cinétique de la réponse immunitaire lors d'une infection par le virus influenza CD4 [85].

5. Les réponses immunitaires spécifiques (numérotation)

Comme tous les virus, l'VIA est un parasite intracellulaire obligatoire : les mécanismes immunitaires spécifiques de l'VIA dépendent de cette caractéristique.

5.1. La réponse T spécifique

Après la capture des antigènes viraux, les DCs migrent vers les ganglions drainants et présentent ceux-ci aux lymphocytes T spécifiques naïfs. Ce contact est rendu possible grâce aux différentes molécules telles que le TCR de la cellule T et les molécules de co-stimulation menant au « priming » du lymphocyte T. Le « priming » initial des lymphocytes T se fait dans les 30h après l'infection. Les instructions données par les DCs ont un impact sur le devenir des lymphocytes T spécifiques générés. En effet, l'expression de la molécule FasL sur les DCs après infection par le virus influence l'intensité de la réponse T CD8+ [86] et induit l'activation des lymphocytes T CD8+ (lymphocytes T cytotoxiques [CLT]), des lymphocytes T CD4+ (lymphocytes T auxiliaires ou T helper cells [Th]) ainsi que des lymphocytes T régulateurs. Les lymphocytes T cytotoxiques spécifiques du virus sont activés dans les organes lymphoïdes secondaires et sont recrutés au site d'infection dans les jours cinq à sept suivant l'infection. Ces lymphocytes disparaissent, en grande partie, 21 jours après l'infection. Les lymphocytes T cytotoxiques peuvent éliminer une cellule infectée grâce à la libération des perforines et des granzymes qui induisent la lyse des cellules infectées [87]. Les lymphocytes TCD8+ naïfs se différencient, suite à la reconnaissance antigénique, en lymphocytes T mémoires et en lymphocytes T effecteurs ou cytotoxiques. Ces derniers, détruisent les cellules exprimant sur leur surface un CMH de type I associé à un antigène.

5.2. La réponse B spécifique

Les lymphocytes B sont capables de capturer des antigènes viraux. Par ailleurs, les DCs favorisent la production d'anticorps par les lymphocytes B en leur présentant des antigènes viraux au niveau des ganglions [88]. L'infection par le virus influenza conduit finalement à la production d'anticorps spécifiques (IgM, IgG et IgA essentiellement) dirigés principalement contre les glycoprotéines de surface, notamment HA. Les anticorps spécifiques de l'HA se fixent à la tête trimérique globulaire de celle-ci et empêchent l'attachement et l'entrée du virus dans la cellule hôte. Par ailleurs, ces anticorps facilitent la phagocytose des particules virales par les cellules exprimant le récepteur FC déclenchant et l'élimination des cellules infectées. Les anticorps dirigés contre la NA inhibent l'activité enzymatique de celle-ci et empêchent le clivage des acides sialiques présents à la surface cellulaire évitant ainsi la propagation du virus [89]. Les anticorps IgA muqueux ou sécrétoires sont produits localement et transportés le long des muqueuses des voies respiratoires par un transport trans-épithélial et peuvent fournir une protection locale. Ces anticorps empêchent l'interaction entre le virus et les cellules et assure ainsi la protection notamment pour les voies

respiratoires supérieures. Les IgA sériques sont produits rapidement après l'infection par le virus de la grippe. La présence de ces anticorps dans les sérums est révélatrice d'une infection. Les IgM déclenchent la neutralisation du virus grippal en activant le système de complément [90]. Les anticorps sériques du sous-type d'IgG sont présents principalement dans les voies respiratoires inférieures et assurent une protection de longue durée en empêchant l'entrée de virus dans les cellules par bloquer l'interaction avec son récepteur [91].

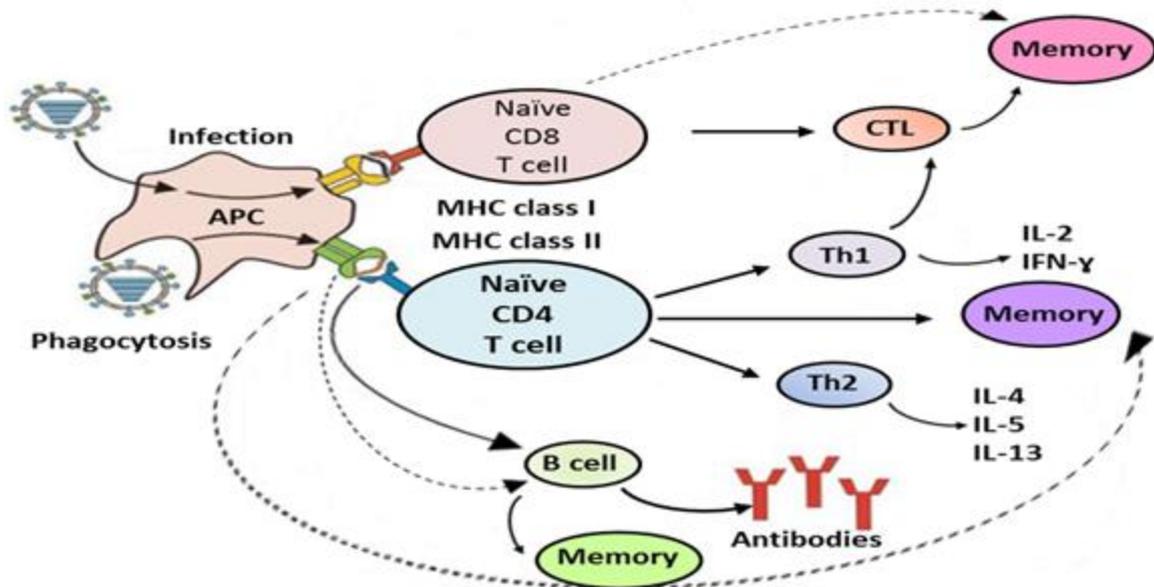


Figure 12 : Induction de l'immunité humorale et cellulaire par les DC contre la grippe [92].

6. Epidémiologie

6.1. Réservoirs de virus

Les oiseaux sauvages sont considérés comme le réservoir naturel majeur des virus influenza A. Ils hébergent des virus porteurs de tous les types d'HA et de NA connus, même si l'on n'a pu isoler toutes les combinaisons possibles de sous-types. La plupart de ces virus se répliquent principalement dans le tractus intestinal, ils apparaissent adaptés à leurs hôtes naturels et sont rarement responsables d'infections dans les populations aviaires sauvages ; ils peuvent par contre disséminer à grande échelle dans l'environnement (excréments, sécrétions respiratoires, lacrymales, etc...). On suppose qu'en raison de leur large distribution, les virus influenza A quittent de façon ponctuelle cet état d'équilibre et vont coloniser d'autres espèces de vertébrés. L'hypothèse selon laquelle les virus influenza aviaires sont les précurseurs des virus grippaux adaptés et circulants surtout chez l'homme, prévaut actuellement [93].

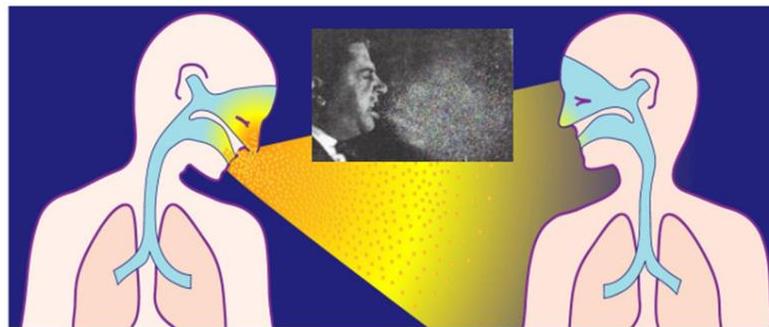
7. Diagnostic

De façon générale, le diagnostic d'une infection virale repose sur le diagnostic direct qui permet de mettre en évidence le virus (microscopie électronique, culture cellulaire) ou un de ses constituants (antigènes viraux, ARN viral) et le diagnostic sérologique réalisé sur une paire de sérums prélevés à deux semaines d'intervalle. Nous avons le diagnostic moléculaire qui comporte : Les méthodes de biologie moléculaire par PCR. Diagnostic immunologique (Tests rapides immunochromatographiques et immunoenzymatiques et les méthodes d'immunofluorescence) - Diagnostic par isolement en culture cellulaire, s'agissant du diagnostic indirect nous avons le diagnostic sérologique [94].

8. Mode de transmission

Le virus de la grippe se transmet efficacement par la voie aérienne, au moyen des microgouttelettes et des particules excrétées par les sujets infectés de toux ou d'éternuement. Il s'agit donc d'une maladie virale à transmission inter humaines très active. Le virus peut également se transmettre par manuportagé après contact avec des objets ayant été manipulés ou contaminés par une personne grippée [95].

Transmission directe par gouttelettes



Le virus se propage par les gouttelettes de salive émises lors de la toux, des éternuements ou de la parole

Le virus entre par les muqueuses respiratoires : nez, bouche, conjonctive ...



Transmission indirecte par les mains

Figure 13 : Transmission direct et indirect [96].

9. Traitement et prévention

9.1. Les vaccins

Le principe des vaccins est d'induire une protection contre un agent pathogène en mimant son interaction naturelle avec le système immunitaire humain. Il permet ainsi d'induire une mémoire immunitaire qui nécessite plusieurs acteurs pour être mise en place. Les deux principaux compartiments sont l'immunité innée et l'immunité adaptative au sein desquels de nombreux acteurs jouent un rôle important [97].

Pour le contrôle des infections causées par les virus influenza, la vaccination est un outil essentiel permettant de réduire la morbidité et la mortalité pendant les saisons grippales. Le premier vaccin a été mis au point en 1942 puis a été approuvé en 1946. L'efficacité des vaccins est étroitement liée à sa composition en souches virales. En effet, à cause de la grande variabilité antigénique des virus influenza, les vaccins doivent constamment être mis à jour afin d'éviter les mésappariements entre les souches vaccinales et circulante. Chaque année, l'organisation mondiale de la santé l'OMS fait deux recommandations (une pour chaque hémisphère) pour la composition des vaccins de l'année suivante en se basant sur les souches circulantes de la saison en cours. De plus, elle recommande une vaccination annuelle pour tous avec en priorité les personnes les plus à risque. De nos jours, il existe deux types de vaccins qui ont prouvé leur efficacité et sont approuvés dans le monde, les vaccins inactivés et les vaccins vivants atténués. Ces vaccins contiennent tous au minimum trois souches épidémiques (A/H3N2, A/H1N1 et IB d'une seule lignée), on parle d'un vaccin « trivalent ». Certains vaccins contiennent en plus une souche de la deuxième lignée d'IB, on parle alors d'un vaccin « quadrivalent » [98].

9.2. Les vaccins inactivés

La majorité des souches vaccinales sont générées par génétique inverse puis cultivée dans la cavité allantoïque d'œufs embryonnés. L'avantage de cette technique est qu'elle permet une production de virions élevée. Néanmoins, elle a aussi un désavantage majeur, elle peut introduire des mutations HA d'adaptation aux œufs altérant l'immunogénicité. De plus, il peut rester des traces de protéines d'œufs pouvant provoquer des réactions allergiques. Afin de pallier à ce problème, de nouvelles méthodes de production ont été mises au point. Les vaccins inactivés représentent l'essentiel des doses vaccinales utilisées durant les campagnes de vaccinations. Bien que critiqués pour leur efficacité variable d'année en année, ils restent un outil sûr et efficace pour contrôler les infections causées par les virus influenza. Toutefois,

leur mode d'administration (injection intramusculaire) ne permet pas de simuler une infection naturelle et n'induit qu'une réponse humorale forte, dirigée essentiellement contre la HA [99].

On constate que l'efficacité des vaccins inactives vis-à-vis du virus grippal de type A chez les sujets placés en établissement de gériatrie oscille entre 0 et 80%. On a émis l'idée que l'efficacité plutôt faible du vaccin que l'on observe parfois pourrait s'expliquer de façons diverses, notamment par la faiblesse relative des réponses en anticorps que l'on observe chez les personnes âgées après vaccination. On peut apparemment obtenir l'induction d'une immunité de groupe dans les établissements de soins lorsque le pourcentage de pensionnaires vaccinés est élevé (supérieur à 70%) [100].

9.3. Vaccins vivants atténués

Les vaccins vivants atténués (LAIV) ont pour objectif de mimer une infection naturelle afin de stimuler tous les acteurs de l'immunité. Ainsi, contrairement au vaccin inactivé, les virus influenza atténués, administrés par voie nasale, vont permettre d'induire une réponse mucorale forte au niveau de l'appareil respiratoire. De plus, ce type de vaccin va permettre de stimuler la réponse cellulaire cytotoxique afin de protéger le patient contre de futures infections. Le processus de production de ce vaccin est assez similaire à celui employé pour les vaccins inactivés produits sur œufs. Cependant, l'atténuation nécessite l'usage de la génétique inverse pour produire des IA. Les vaccins vivants atténués, recommandés pour les personnes de 2 à 49 ans, ont montré une grande efficacité chez les enfants en bas âge ou d'âge scolaire, mais sont contre-indiqués pour les personnes immunosupprimés [101].

Dans les études signalées, les souches vaccinales atténuées du virus grippal A adapté au froid ont entraîné des symptômes respiratoires bénins (affection de type rhinite banale) chez 5 à 15% des sujets vaccinés réceptifs. On a décelé une réponse immunitaire chez un pourcentage élevé de sujets après administration intra nasale de doses élevées de vaccin. La réponse en anticorps circulants secondaire à l'administration d'une dose unique de vaccin s'est montrée variable et en général peu fréquente chez l'enfant de 1 à 12 ans mais renforcée, dans certaines études, après une deuxième prise de vaccin. On n'a pas observé de transmission du virus vaccin adapté au froid, des personnes vaccinées à leurs contacts sensibles. Des vaccins divalents ont été étudiés [102].

10. Immunité induite par les vaccins

10.1. La réponse humorale

La vaccination par un vaccin inactivé contre le virus de l'influenza va induire une production, d'anticorps contre les protéines de surfaces, HA et NA, et dans certains cas contre les protéines NP et M1. La robustesse de la réponse humorale sérique dépend de l'âge, ainsi que du niveau d'anticorps préexistants. Chez les individus préalablement vaccinés ou infectés, on observe une réponse majoritairement de type IgG (IgG1) avec un pic d'anticorps sériques atteint entre deux et quatre semaines après la vaccination. Par contre, chez les personnes âgées ou naïves, le pic d'anticorps est atteint après plus de quatre semaines [103].

Les vaccins vivants atténués induisent des réponses immunitaires systémiques et des muqueuses qui sont semblables à celles induites par une infection nature. Les anticorps sériques IgA et IgM vont atteindre leur pic environ deux semaines après la vaccination, tandis que pour les IgG ceux-ci vont y arriver entre quatre à 12 semaines. Pour les différents types d'anticorps, cette présence perdure jusqu'à un an. Dans les lavages nasaux, on observe la production d'IgA, lesquelles atteignent leur apogée entre deux et 11 semaines post-vaccination et décline ensuite graduellement pendant six mois [104].

10.2. La réponse cellulaire

Les lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ ont un rôle important dans l'immunité à l'influenza. En contraste à la réponse souche spécifique des anticorps, la réponse immunitaire des lymphocytes T semble être contre des épitope plus conservés, et ce, autant pour les glycoprotéines de surface que pour les protéines internes. Chez les personnes vaccinées, avec un vaccin entier contre l'influenza, on remarque une production de lymphocytes T cytotoxiques tandis qu'une immunisation avec un vaccin sous-unitaire engendre une faible induction de ceux-ci. Pour ce qui est de la réponse cellulaire induite par les vaccins vivants atténués, une production de lymphocytes T cytotoxiques est observée. Face à ces observations, une corrélation a été établie entre l'efficacité de la réponse CTL induite suite à la vaccination et la diminution de la morbidité associée au virus de l'influenza. Il est à noter qu'une production de lymphocytes T CD4⁺ est induite et ce peu importe le type de vaccin inoculé [105].

11. Antiviraux

Il existe quatre médicaments qui sont utilisés pour le traitement et la prévention de la grippe : l'amantadine, la rimantadine, le zanamivir et l'oseltamivir. Il est important de noter qu'un individu immunocompétent va sans aucun traitement rapidement limiter la réplication de ces virus. Ainsi, l'opportunité d'avoir un impact significatif sur la réplication virale est restreint et aucune étude n'a pu montrer l'efficacité du traitement lorsqu'il fut mis en place après 48h suivant l'apparition des symptômes. Typiquement, le traitement doit être mis en place dans les 24h qui suivent l'apparition des symptômes [106].

L'amantadine et la rimantadine sont des inhibiteurs des protéines M2 (canaux ioniques) qui permettent la décapsidation du virus grâce à l'acidification de l'intérieur du virion. Ils ne sont actifs que sur les virus grippaux A [107].

Ces deux molécules, mais surtout l'amantadine peuvent induire des troubles du système nerveux central mineurs (insomnies, vertiges et troubles de la concentration) voire plus graves (confusion, crises d'épilepsie chez les individus ayant des antécédents de crises d'épilepsie). L'administration de ces molécules chez des sujets malades sans complication induit une diminution de la durée des symptômes (fièvre, toux, etc.) et une diminution de la durée d'excrétion du virus. Le plus gros problème de ces deux antiviraux est qu'ils induisent très rapidement l'émergence de mutants résistants transmissibles (leur capacité répliquative semble identique). Une seule mutation confère une résistance simultanée à ces deux traitements. Cet inconvénient majeur a fortement limité l'usage de ces molécules. Le zanamivir et l'oseltamivir disponible depuis 1999. Sont des inhibiteurs de la NA désignés grâce à la découverte de la structure cristalline de cette protéine. Elles miment le substrat de la neuraminidase (l'acide sialique) et lui font compétition pour se lier dans le site actif de l'enzyme. La figure 16 montre les similitudes de structures entre le zanamivir, l'oseltamivir et CAS [108].

Ces deux molécules sont bien tolérées et leur effet indésirable le plus fréquent est la survenue de troubles gastro-intestinaux. L'administration de ces molécules permet également une diminution de la durée des symptômes et de la durée d'excrétion du virus. Lorsqu'administré dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes, il permet de réduire de 1 à 2 jours les symptômes de la grippe. Un traitement précoce permet également un retour au travail (ou autre activité normale) plus précoce. Plusieurs études ont également montré que

les patients avec ou sans facteurs de risque ont un risque diminué de déclarer une pneumonie, d'être traités par des antibiotiques ou d'être hospitalisés symptômes [109].

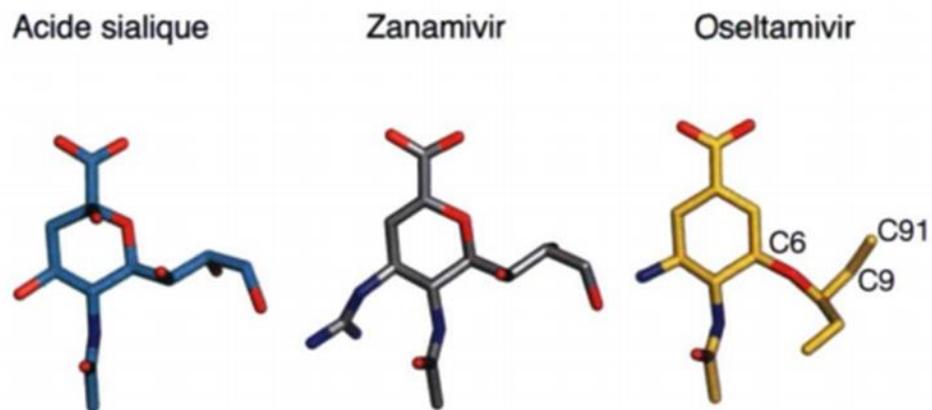


Figure 14 : Homologie de structure entre le zanamivir, l'oseltamivir et le substrat de la neuraminidase, l'acide sialique. Il est important de noter le bras hydrophobe lié au carbone C6 de l'oseltamivir [110].

Conclusion



Conclusion

Le virus de influenza A est un virus à ARN monocaténaire de polarité négative à génome segmenté (8 segments) qui appartient au genre *Alphainfluenzavirus* de la famille des *Orthomyxoviridae*. Il présente un grand nombre de sous-types identifiés par deux antigènes présents à sa surface, l'hémagglutinine et la neuraminidase.

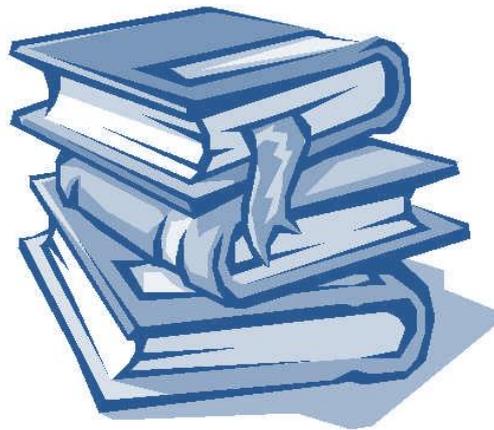
La grippe a développé diverses stratégies pour maintenir dans la population et d'échapper à la réponse immunitaire de l'hôte par dérive antigénique impliquant une série de mutations ponctuelles et spontanées qui apparaissent graduellement et qui conduisent à des changements mineurs dans le HA et le NA. Ces mutations ponctuelles sont induites par l'ARN polymérase virale qui ne contient pas des mécanismes de correction de la transcription, ou par réassortiment antigénique se produit seulement chez les virus de l'influenza de type A et résulte en le remplacement du sous-type du HA et moins fréquemment du NA avec un nouveau sous-type, et ce, lorsque deux virus infectent la même cellule. De plus, des remplacements dans les protéines internes du virus sont aussi possibles. Un réassortiment antigénique apparaît grâce à des réassortiments génétiques de segments homologues entre les virions de l'influenza humain et ceux animaux. Ceci est possible en raison de la nature segmentée du génome viral, pouvant se solder par combinaisons théoriquement possibles pouvant mener à la génération d'un nouveau virus comme dans le cas de la grippe Espagnole H1N1 de 1918 (20 à 100 millions de décès), la grippe Asiatique H2N2 de 1952 (environ 1,5 millions de décès), la grippe de Hong Kong H3N2 de 1968 (environ 1 million de décès) et la grippe pandémique A (H1N1). Il est estimé qu'un réassortiment antigénique peut se produire trois fois par siècle et engendre une plus grande morbidité ainsi que des pandémies.

Les virus saisonniers s'attaquent gravement aux personnes qui ont un système immunitaire faible ou déficient, telles les personnes âgées, les enfants en très bas âge et les patients immunosupprimés. Cela s'explique par le fait que le système immunitaire de ces personnes n'est pas assez fort pour combattre le virus. Les interférons de type I sont essentiels à la réponse contre le virus influenza puisqu'ils sont les premières cytokines à être produites pour signaler la présence du virus et recruter rapidement les cellules de l'immunité innée. La réponse immunitaire innée est la première ligne de défense contre l'infection. Elle se met en place quelques heures après l'inoculation au virus et est essentielle pour initier la réponse adaptative permettant de contrôler efficacement l'infection virale. Les cellules infectées répondent à l'infection par la production de chimiokines, de médiateurs pro inflammatoires

(IL-1, IL-6 ou TNF α) et immuno-régulateurs (IFN α/β). Ces molécules vont activer les leucocytes circulants qui migrent vers le site de l'inflammation. Les macrophages recrutés vont éliminer les cellules infectées de concert avec les cellules NK (*Natural Killer*) pour limiter la propagation du virus. Par ailleurs, les cellules dendritiques « surveillant » la lumière des voies respiratoires vont opsoniser les virions et les cellules infectées. Elles vont ensuite présenter les antigènes viraux aux lymphocytes T naïfs et mémoires, qui vont participer à la réponse humorale. Les réactions liées aux lymphocytes T sont détectables à partir du 7ème jour post-inoculation. Les anticorps contribuent à la protection de l'hôte en se liant aux cellules infectées et en facilitant leur élimination. Ils peuvent également se fixer aux virus néoformés inhibant ainsi la propagation de l'infection.

En conclusion, La diminution de la circulation du virus dans l'environnement des personnes à risque, par la vaccination des soignants qui réagissent beaucoup plus efficacement au vaccin, est probablement la mesure de prévention la plus efficace. Il est important d'en être conscient quand on travaille dans le secteur médical. Les vaccins saisonniers actuels contiennent des hémagglutinines et des neuraminidase purifiées à partir de deux souches d'influenza A (H3N2 et H1N1).

Références bibliographiques



1. Alexandre Gaymard. (8 Nov 2019). Étude et suivi de la résistance des virus influenza A aux inhibiteurs de la neuraminidase. [Doctoral dissertation, Université de Lyon]. HAL archives-ouvertes.fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02356404> p 2.
2. Boris Essere. (30 Sep 2013). Étude des mécanismes moléculaires gouvernant le réassortiment génétique des virus Influenza de type A. [Doctoral dissertation, Université Claude Bernard-Lyon I]. HAL archives-ouvertes.fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00867756> p 18.
3. Zeineb Mhamdi. (avril, 2016). Variations génomiques et antigéniques du virus de la grippe porcine (influenza virus porcine) sur le territoire québécois. [Mémoire, université de Montréal]. P 1.
4. Ho Hong Hai Vo. (12 Nov 2013). Élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques à l'encontre du virus de la grippe. [Doctoral dissertation, Université Claude Bernard-Lyon I]. HAL archives-ouvertes.fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00903685> p 16.
5. Clément Fage. (2019). Étude de la résistance des virus influenza B contemporains aux inhibiteurs de la neuraminidase et son impact sur le fitness viral. [Thèse doctorat, université Laval].
6. Hussein Traboulsi. (Juillet, 2016). Étude des rôles de la voie antioxydante Nrf2 et la voie anti-inflammatoire PPAR γ dans le contrôle de l'inflammation lors d'infections sévères par l'influenza. [Doctoral dissertation, Université de Sherbrooke]. P 1.
7. Ho Hong Hai Vo. (12 Nov 2013). Élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques à l'encontre du virus de la grippe. [Doctoral dissertation, Université Claude Bernard-Lyon I]. HAL archives-ouvertes.fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00903685> p 16.
8. Hussein Traboulsi. (Juillet, 2016). Étude des rôles de la voie antioxydante Nrf2 et la voie anti-inflammatoire PPAR γ dans le contrôle de l'inflammation lors d'infections sévères par l'influenza. [thèse, Université de Sherbrooke]. P 1.
9. EL HAMDANI, Mohamed. (2013). la grippe est-elle encore le modèle des infections virales émergentes? [Doctoral dissertation, université Mohammed V-Souissi]. P 34.
10. Alexandre Gaymard. (8 Nov 2019). Étude et suivi de la résistance des virus influenza A aux inhibiteurs de la neuraminidase. [Doctoral dissertation, Université de Lyon]. HAL archives-ouvertes.fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02356404> p 6.
11. Ho Hong Hai Vo. (12 Nov 2013). Élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques à l'encontre du virus de la grippe. [Doctoral dissertation, Université Claude Bernard-Lyon I]. HAL archives-ouvertes.fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00903685> p19.
12. Melle pauline canavaggio. (11/10/2011). Profil clinique d'une cohorte de patients ayant bénéficié d'une recherche de virus A (H1N1) 2009 au SAU d'un hôpital référent au cours

- de la pandémie 2009. [Thèse de doctorat en médecine, université paris diderot-paris 7]. P 15.
13. Stéphane Barry, Luc Hessel et Norbert Gualde. (2007). La grippe, une menace éternelle. [Canadian Bulletin of Médical Historie, Université Michel de Montaigne-Bordeaux 3 et Université Victor Segalen bordeaux2].
<https://www.utpjournals.press/doi/pdf/10.3138/cbmh.24.2.445> p 452.
14. Alexandre Gaymard. (8 Nov 2019). Étude et suivi de la résistance des virus influenza A aux inhibiteurs de la neuraminidase. [Doctoral dissertation, Université de Lyon]. HAL archives-ouvertes.fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02356404> p 564.
15. Clément Fage. (2019). Étude de la résistance des virus influenza B contemporains aux inhibiteurs de la neuraminidase et son impact sur le fitness viral. [thèse doctorat, université Laval]. p 2.
16. A. Beby-Defaux, G. Giraudeau, S. Bouguermouh et G. Agius. (2003). La grippe humaine : aspects virologiques, épidémiologie et diagnostic virologique Influenza: virological aspects, epidemiology and virological diagnosis. [articles, universitaire Poitiers, France]. Médecine et maladies infectieuses. www.elsevier.com/locate/medmal p 135.
17. Boris Essere. (30 Sep 2013). Étude des mécanismes moléculaires gouvernant le réassortiment génétique des virus Influenza de type A. [Doctoral dissertation, Université Claude Bernard-Lyon I]. HAL archives-ouvertes.fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00867756> p 21.
18. Boris Essere. (30 Sep 2013). Étude des mécanismes moléculaires gouvernant le réassortiment génétique des virus Influenza de type A. [Doctoral dissertation, Université Claude Bernard-Lyon I]. HAL archives-ouvertes.fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00867756> p 21.
19. Clément Fage. (2019). Étude de la résistance des virus influenza B contemporains aux inhibiteurs de la neuraminidase et son impact sur le fitness viral. [thèse doctorat, université Laval]. P 8.
20. Ho Hong Hai Vo. (12 Nov 2013). Élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques à l'encontre du virus de la grippe. [Doctoral dissertation, Université Claude Bernard-Lyon I]. HAL archives-ouvertes.fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00903685> p 23.
21. Alexandre Gaymard. (8 Nov 2019). Étude et suivi de la résistance des virus influenza A aux inhibiteurs de la neuraminidase. [Doctoral dissertation, Université de Lyon]. HAL archives-ouvertes.fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02356404> p 566.

22. Boris Essere. (30 Sep 2013). Étude des mécanismes moléculaires gouvernant le réassortiment génétique des virus Influenza de type A. [Doctoral dissertation, Université Claude Bernard-Lyon I]. HAL archives-ouvertes.fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00867756> p 23.
23. Nolwenn Le Briand, Jean-Sébastien Casalegno, Vanessa Escuret, Alexandre Gaymard, Bruno Lina, Michèle Ottmann et Emilie Frobert. (2016). La balance HA-NA des virus influenza A(H1N1). [thèse, Université Claude-Bernard Lyon1]. Virologie. p 49-50.
24. Zeineb Mhamdi. (avril, 2016). Variations génomiques et antigéniques du virus de la grippe porcine (influenza virus porcine) sur le territoire québécois. [Mémoire, université de Montréal]. P 8.
25. Nolwenn Le Briand, Jean-Sébastien Casalegno, Vanessa Escuret, Alexandre Gaymard, Bruno Lina, Michèle Ottmann et Emilie Frobert. (2016). La balance HA-NA des virus influenza A(H1N1). [thèse, Université Claude-Bernard Lyon1]. Virologie. P 50.
26. Alexandre Monod. (10 Juil 2016). Etude structurale et fonctionnelle de l'ARN-polymérase du virus de la grippe. [Doctoral dissertation, Université de Grenoble]. HAL. archives-ouvertes.fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01343874> p 12.
27. Alexandre Gaymard. (8 Nov 2019). Étude et suivi de la résistance des virus influenza A aux inhibiteurs de la neuraminidase. [Doctoral dissertation, Université de Lyon]. HAL archives-ouvertes.fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02356404> p 567.
28. Ho Hong Hai Vo. (12 Nov 2013). Élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques à l'encontre du virus de la grippe. [Doctoral dissertation, Université Claude Bernard-Lyon I]. HAL archives-ouvertes.fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00903685> p 33.
29. Zeineb Mhamdi. (avril, 2016). Variations génomiques et antigéniques du virus de la grippe porcine (influenza virus porcine) sur le territoire québécois. [Mémoire, université de Montréal]. P 9.
30. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2019.00039/full>
31. Hatice Akarsu. (29 Nov 2005). Etudes structurales et fonctionnelles des protéines virales impliquées dans le trafic intracellulaire du génome du virus de la grippe. [Doctoral dissertation, Université Joseph-Fourier-Grenoble I]. HAL.archives-ouvertes.fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00011131> p 28.
32. Ho Hong Hai Vo. (12 Nov 2013). Élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques à l'encontre du virus de la grippe. [Doctoral dissertation, Université Claude Bernard-Lyon I]. HAL archives-ouvertes.fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00903685> p 35.

33. Ho Hong Hai Vo. (12 Nov 2013). Élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques à l'encontre du virus de la grippe. [Doctoral dissertation, Université Claude Bernard-Lyon I]. HAL archives-ouvertes.fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00903685> p 35.
34. Hussein Traboulsi. (Juillet, 2016). Étude des rôles de la voie antioxydante Nrf2 et la voie anti-inflammatoire PPAR γ dans le contrôle de l'inflammation lors d'infections sévères par l'influenza. [thèse, Université de Sherbrooke]. P 6.
35. Hatice Akarsu. (29 Nov 2005). Etudes structurales et fonctionnelles des protéines virales impliquées dans le trafic intracellulaire du génome du virus de la grippe. [Doctoral dissertation, Université Joseph-Fourier-Grenoble I]. HAL.archives-ouvertes.fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00011131> p 28.
36. <http://accs.ens-lyon.fr/accs/thematiques/sante/epidemies-et-agents-infectieux/comprendre/grippe-aviaire/lhemagglutinine>
37. Corinne Bergeron. (21 Sept 2011). Composition génétique de sémences vaccinales H3N2 et construction d'un virus vecteur : une histoire d'encapsidation de segments chez les virus influenza de type A. [Doctoral dissertation, Université Claude Bernard-Lyon I]. HAL.archives-ouvertes.fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00625467> p 49.
38. Sébastien Boulo. (27 Jan 2009). Etudes structurales et fonctionnelles de la nucléoprotéine et de la polymérase du virus de la grippe en association avec leur transporteur nucléaire humain. [Doctoral dissertation, Université Claude Bernard - Lyon I]. HAL.archives-ouvertes.fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00356602> p 24.
39. Hatice Akarsu. (29 Nov 2005). Etudes structurales et fonctionnelles des protéines virales impliquées dans le trafic intracellulaire du génome du virus de la grippe. [Doctoral dissertation, Université Joseph-Fourier-Grenoble I]. HAL.archives-ouvertes.fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00011131> p 31.
40. <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-grippe-aviaire-virus-influenza-647/page/2/>
41. Alexandre Gaymard. (8 Nov 2019). Étude et suivi de la résistance des virus influenza A aux inhibiteurs de la neuraminidase. [Doctoral dissertation, Université de Lyon]. HAL archives-ouvertes.fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02356404> p 569.
42. Alexandre Gaymard. (8 Nov 2019). Étude et suivi de la résistance des virus influenza A aux inhibiteurs de la neuraminidase. [Doctoral dissertation, Université de Lyon]. HAL archives-ouvertes.fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02356404> p 569.
43. Alexandre Monod. (10 Juil 2016). Etude structurale et fonctionnelle de l'ARN-polymérase du virus de la grippe. [Doctoral dissertation, Université de Grenoble]. HAL.archives.ouvertes.fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01343874> p 18.

44. Alexandre Monod. (10 Juil 2016). Etude structurale et fonctionnelle de l'ARN-polymérase du virus de la grippe. [Doctoral dissertation, Université de Grenoble]. HAL.archives.ouvertes.fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01343874> p 19.
45. Boris Essere. (30 Sep 2013). Étude des mécanismes moléculaires gouvernant le réassortiment génétique des virus Influenza de type A. [Doctoral dissertation, Université Claude Bernard-Lyon I]. HAL archives-ouvertes.fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00867756> p 40-41.
46. Vanessa Escuret, Maude Bous Cambert-Duchamp et Bruno Lina. (2010). Les virus de la grippe ; peste aviaire, grippe porcine et risques humains. [Université Lyon 1]. ACADEMIA. Accelerating the world's research. bruno.lina@chu-lyon.fr
47. Vanessa Escuret, Maude Bous Cambert-Duchamp et Bruno Lina. (2010). Les virus de la grippe ; peste aviaire, grippe porcine et risques humains. [Université Lyon 1]. ACADEMIA. Accelerating the world's research. bruno.lina@chu-lyon.fr
48. Lamouille-Hébert Marie. (14 décembre 2020).ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche école pratique des hautes études impact du changement climatique sur la future distribution des espèces d'odonates boreo-alpins. [mémoire, université paris].école pratique des hautes études. psl. research university paris.
49. Maude Bous Cambert-Duchamp. (19 Sep 2012). Étude du réassortiment génétique des virus influenza d'origines et de sous-types différents. [Doctoral dissertation, Université Claude Bernard - Lyon I]. HAL. archives-ouvertes.fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00733681>
50. Ho Hong Hai Vo. (12 Nov 2013). Élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques à l'encontre du virus de la grippe. [Doctoral dissertation, Université Claude Bernard-Lyon I]. HAL archives-ouvertes.fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00903685>
51. Alexandre Gaymard. (8 Nov 2019). Étude et suivi de la résistance des virus influenza A aux inhibiteurs de la neuraminidase. [Doctoral dissertation, Université de Lyon]. HAL archives-ouvertes.fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02356404>
52. Boris Essere. (30 Sep 2013). Étude des mécanismes moléculaires gouvernant le réassortiment génétique des virus Influenza de type A. [Doctoral dissertation, Université Claude Bernard-Lyon I]. HAL archives-ouvertes.fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00867756>
53. Boris Essere. (30 Sep 2013). Étude des mécanismes moléculaires gouvernant le réassortiment génétique des virus Influenza de type A. [Doctoral dissertation, Université Claude Bernard-Lyon I]. HAL archives-ouvertes.fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00867756>

54. Ho Hong Hai Vo. (12 Nov 2013). Élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques à l'encontre du virus de la grippe. [Doctoral dissertation, Université Claude Bernard-Lyon I]. HAL archives-ouvertes.fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00903685>
55. Lamouille-Hébert Marie. (14 décembre 2020). ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche école pratique des hautes études impact du changement climatique sur la future distribution des espèces d'odonates boreo-alpins. [mémoire, université paris]. école pratique des hautes études. psl. research university paris
56. Boris Essere. (30 Sep 2013). Étude des mécanismes moléculaires gouvernant le réassortiment génétique des virus Influenza de type A. [Doctoral dissertation, Université Claude Bernard-Lyon I]. HAL archives-ouvertes.fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00867756>
57. fatma Berri. (17 déc 2014). Rôle de l'hémostase dans l'inflammation induite par les virus influenza A. [Doctoral dissertation, université Claude Bernard-Lyon 1].
58. Adeline BARTHELEMY. (11 Mars 2016). Rôle des cellules T Natural Killer invariantes (iNKT) dans la surinfection bactérienne de la Grippe. [Doctoral dissertation, UNIVERSITE DE LILLE II].
59. Adrien lion. (4 juillet 2017). Etude de la réponse immunitaire innée induite par les virus de la grippe aviaire dans les cellules épithéliales pulmonaires et les cellules endothéliales de poulets. [Doctoral dissertation, université François Rabelais de tours]. Université d'orleans.
60. fatma Berri. (17 déc 2014). Rôle de l'hémostase dans l'inflammation induite par les virus influenza A. [Doctoral dissertation, université Claude Bernard-Lyon 1].
61. Ranin Beshara. (12 Feb 2019). Impact d'une infection par le virus grippal de type A sur la myélopoïèse. [Doctoral dissertation, Université du Droit et de la Santé - Lille II; Université libanaise]. HAL. archives-ouvertes.fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02016556>
62. fatma Berri. (17 déc 2014). Rôle de l'hémostase dans l'inflammation induite par les virus influenza A. [Doctoral dissertation, université Claude Bernard-Lyon 1].
63. Adrien lion. (4 juillet 2017). Etude de la réponse immunitaire innée induite par les virus de la grippe aviaire dans les cellules épithéliales pulmonaires et les cellules endothéliales de poulets. [Doctoral dissertation, université François Rabelais de tours]. Université d'orleans.
64. fatma Berri. (17 déc 2014). Rôle de l'hémostase dans l'inflammation induite par les virus influenza A. [Doctoral dissertation, université Claude Bernard-Lyon 1].
65. Soulié, Dimitri. (2017). Contribution des réactifs oxygénés à la réponse immunitaire innée contre le virus Influenza. [Doctoral dissertation, Université Paul-Sabatier de Toulouse]. Ecole nationale veterinaire toulouse

66. Hussein Traboulsi. (Juillet, 2016). Étude des rôles de la voie antioxydante Nrf2 et la voie anti-inflammatoire PPAR γ dans le contrôle de l'inflammation lors d'infections sévères par l'influenza. [Doctoral dissertation, Université de Sherbrooke].
67. Hussein Traboulsi. (Juillet, 2016). Étude des rôles de la voie antioxydante Nrf2 et la voie anti-inflammatoire PPAR γ dans le contrôle de l'inflammation lors d'infections sévères par l'influenza. [Doctoral dissertation, Université de Sherbrooke].
68. Soulié, Dimitri. (2017). Contribution des réactifs oxygénés à la réponse immunitaire innée contre le virus Influenza. [Doctoral dissertation, Université Paul-Sabatier de Toulouse]. Ecole nationale vétérinaire toulouse.
69. Briec Pierre François Pérot. (30 Sep 2017). Deciphering the impact of macro autophagy perturbation by influenza A virus on virus replication and host cell response to infection. [Doctoral dissertation, Université Pierre et Marie Curie - Paris VI]. HAL. archives-ouvertes.fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01598876>
70. Mario Delgado-Ortega. (6 janvier 2014). Etude comparative de la réponse immune innée à une souche porcine d'influenza de sous-type H3N2 et implication potentielle des protéines SOCS. [Doctoral dissertation, université François Rabelais Tours].
71. Briec Pierre François Pérot. (30 Sep 2017). Deciphering the impact of macro autophagy perturbation by influenza A virus on virus replication and host cell response to infection. [Doctoral dissertation, Université Pierre et Marie Curie - Paris VI]. HAL. archives-ouvertes.fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01598876>
72. Ranin Beshara. (12 Feb 2019). Impact d'une infection par le virus grippal de type A sur la myélopoïèse. [Doctoral dissertation, Université du Droit et de la Santé - Lille II; Université libanaise]. HAL. archives-ouvertes.fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02016556>
73. Ranin Beshara. (12 Feb 2019). Impact d'une infection par le virus grippal de type A sur la myélopoïèse. [Doctoral dissertation, Université du Droit et de la Santé - Lille II; Université libanaise]. HAL. archives-ouvertes.fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02016556>
74. Adrien lion. (4 juillet 2017). Etude de la réponse immunitaire innée induite par les virus de la grippe aviaire dans les cellules épithéliales pulmonaires et les cellules endothéliales de poulets. [Doctoral dissertation, université François Rabelais de tours]. Université d'orleans.
75. <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/animaux/systeme-immunitaire/les-interferons-de-type-i-et-iii-des-effecteurs-de-l>
76. Clément Fage. (2019). Étude de la résistance des virus influenza B contemporains aux inhibiteurs de la neuraminidase et son impact sur le fitness viral. [Doctoral dissertation, université LAVAL].

77. Clément Fage. (2019). Étude de la résistance des virus influenza B contemporains aux inhibiteurs de la neuraminidase et son impact sur le fitness viral. [Doctoral dissertation, université LAVAL].
78. Charlie Cador. (29 May 2018). Modélisation de la propagation et de la persistance des virus influenza enzootiques. [Doctoral dissertation, Agro campus Ouest]. HAL. archives-ouvertes.fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01802755>
79. Ranin Beshara. (12 Feb 2019). Impact d'une infection par le virus grippal de type A sur la myélopoïèse. [Doctoral dissertation, Université du Droit et de la Santé - Lille II; Université libanaise]. HAL. archives-ouvertes.fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02016556>
80. Mario Delgado-Ortega. (6 janvier 2014). Etude comparative de la réponse immune innée à une souche porcine d'influenza de sous-type H3N2 et implication potentielle des protéines SOCS. [Doctoral dissertation, université François Rabelais Tours].
81. Adeline Barthélémy. (12Mar2017). Rôle des cellules T Natural killer invariants (iNKT) dans la surinfection bactérienne post-grippale. [Doctoral dissertation, Université du Droite de la Santé-Lille II]. HAL. Archives. Ouvertes. fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01487426>
82. Mario Delgado-Ortega. (6 janvier 2014). Etude comparative de la réponse immune innée à une souche porcine d'influenza de sous-type H3N2 et implication potentielle des protéines SOCS. [Doctoral dissertation, université François Rabelais Tours].
83. Hussein Traboulsi. (Juillet, 2016). Étude des rôles de la voie antioxydante Nrf2 et la voie anti-inflammatoire PPAR γ dans le contrôle de l'inflammation lors d'infections sévères par l'influenza. [Doctoral dissertation, Université de Sherbrooke].
84. Adeline Barthélémy. (12Mar2017). Rôle des cellules T Natural killer invariants (iNKT) dans la surinfection bactérienne post-grippale. [Doctoral dissertation, Université du Droite de la Santé-Lille II]. HAL. Archives. Ouvertes. fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01487426>
85. Hussein Traboulsi. (Juillet, 2016). Étude des rôles de la voie antioxydante Nrf2 et la voie anti-inflammatoire PPAR γ dans le contrôle de l'inflammation lors d'infections sévères par l'influenza. [Doctoral dissertation, Université de Sherbrooke].
86. Adeline Barthélémy. (12Mar2017). Rôle des cellules T Natural killer invariants (iNKT) dans la surinfection bactérienne post-grippale. [Doctoral dissertation, Université du Droite de la Santé-Lille II]. HAL. Archives. Ouvertes. fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01487426>
87. Bélanger, Benoit. (2014). La protection naturelle contre une infection par le virus de l'influenza et celle induite par un vaccin combiné à l'adjuvant Proteosome est

- indépendante de l'IL-17A et de l'IL-17F. [Doctoral dissertation, Université du Québec, Institut National de la Recherche Scientifique]. p 144
88. Adeline Barthélémy. (12Mar2017). Rôle des cellules T Natural killer invariants (iNKT) dans la surinfection bactérienne post-grippale. [Doctoral dissertation, Université du Droit de la Santé-Lille II]. HAL. Archives. Ouvertes. fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01487426>
89. Charlie Cador. (29 May 2018). Modélisation de la propagation et de la persistance des virus influenza enzootiques. [Doctoral dissertation, Agro campus Ouest]. HAL. archives-ouvertes.fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01802755>
90. Ranin Beshara. (12 Feb 2019). Impact d'une infection par le virus grippal de type A sur la myélopoïèse. [Doctoral dissertation, Université du Droit et de la Santé - Lille II; Université libanaise]. HAL. archives-ouvertes.fr. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02016556>
91. Ortion-Coronis Kevin, Germain et Etienne. (2011). vaccination par des virus myxomateux recombinants exprimant un épitope du virus influenza a aviaire étude de la protection après épreuve chez la souris. [Doctoral dissertation, Université Paul-Sabatier de Toulouse]. Open Archive Toulouse Archive Ouverte (OATAO). <http://oatao.univ-toulouse.fr/>
92. https://www.researchgate.net/figure/Induction-de-limmunité-humorale-et-cellulaire-par-les-DC-contre-la-grippe-Linduction_fig10_331097295
93. Vanessa Escuret, Maude Bous Cambert-Duchamp et Bruno Lina. (juillet-août 2010). Les virus de la grippe ; peste aviaire, grippe porcine et risques humains. [Centre National de Référence des virus influenza (France Sud), université Lyon 1].
94. Wahiba Hamzi. (2019-2020). étude expérimentale et in-silico de l'activité biologique de certains dérivés de la molécule du camphre et son activité antivirale. [Doctoral dissertation, université Oran].
95. Le Bacle, C., Duclouel-Pame, N., & Durand, E. (2006). Influenza aviaire, grippe aviaire et menace de pandémie: un nouvel enjeu en santé au travail. Dossier médico-technique.
96. (Dr Sylvie Pillet. (2013). Immunité antigrippale. [Faculté de médecine de Saint-Etienne]. sylvie.pillet@univ-st-etienne.fr
97. (E Canouï et O. Launay. (2018). Histoire et principes de la vaccination. [L'article, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité ; AP-HP, Hôpital Cochin, CIC Cochin Pasteur, 75014 paris, France].
- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0761842518309719> p 7

- 98.** (Clément Fage. (2019). Étude de la résistance des virus influenza B contemporains aux inhibiteurs de la neuraminidase et son impact sur le fitness viral. [Thèse doctorat, université Laval].
- 99.** (Clément Fage. (2019). Étude de la résistance des virus influenza B contemporains aux inhibiteurs de la neuraminidase et son impact sur le fitness viral. [Thèse doctorat, université Laval].
- 100.** ANTIGRIPPALE, NECESSITE DE LA LUTTE. (1987) Progrès relatifs 'a la mise au point des vaccins antigrippaux: Mémoire d'une Réunion de l'OMS. Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, 65 (4).
- 101.** (Clément Fage. (2019). Étude de la résistance des virus influenza B contemporains aux inhibiteurs de la neuraminidase et son impact sur le fitness viral. [Thèse doctorat, Université Laval].
- 102.** (ANTIGRIPPALE, NECESSITE DE LA LUTTE. (1987) Progrès relatifs 'a la mise au point des vaccins antigrippaux: Mémoire d'une Réunion de l'OMS. Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, 65 (4).
- 103.** (Bélanger, Benoit. (2014). La protection naturelle contre une infection par le virus de l'influenza et celle induite par un vaccin combiné à l'adjuvant Proteosome est indépendante de l'IL-17A et de l'IL-17F. [Doctoral dissertation, Université du Québec, Institut National de la Recherche Scientifique].
- 104.** (Bélanger, Benoit. (2014). La protection naturelle contre une infection par le virus de l'influenza et celle induite par un vaccin combiné à l'adjuvant Proteosome est indépendante de l'IL-17A et de l'IL-17F. [Doctoral dissertation, Université du Québec, Institut National de la Recherche Scientifique].
- 105.** (Bélanger, Benoit. (2014). La protection naturelle contre une infection par le virus de l'influenza et celle induite par un vaccin combiné à l'adjuvant Proteosome est indépendante de l'IL-17A et de l'IL-17F. [Doctoral dissertation, Université du Québec, Institut National de la Recherche Scientifique].
- 106.** (NOUGAIREDE Antoine. (12 Janvier 2012). Pandémie grippale A/H1N1 2009/2010 : Diagnostic et épidémiologie au laboratoire hospitalier de microbiologie clinique à Marseille. [Doctoral dissertation, Aix-Marseille]. P 44
- 107.** (Philippe Simon. (2010). Caractérisation in vitro des capacités répliquatives de souches saisonnières d'influenza résistantes à l'oseltamivir. [Mémoire, Faculté de médecine université LAVAL QUÉBEC].

- 108.** (Philippe Simon. (2010). Caractérisation in vitro des capacités répliquatives de souches saisonnières d'influenza résistantes à l'oseltamivir. [Mémoire, Faculté de médecine université LAVAL QUÉBEC].
- 109.** (NOUGAIREDE Antoine. (12 Janvier 2012). Pandémie grippale A/H1N1 2009/2010 : Diagnostic et épidémiologie au laboratoire hospitalier de microbiologie clinique à Marseille. [Doctoral dissertation, Aix-Marseille].
- 110.** (Philippe Simon. (2010). Caractérisation in vitro des capacités répliquatives de souches saisonnières d'influenza résistantes à l'oseltamivir. [Mémoire, Faculté de médecine université LAVAL QUÉBEC].

