

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOULOU D MAMMERI DE TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET DES SCIENCES
AGRONOMIQUES

DEPARTEMENT DE BIOCHIMIE-MICROBIOLOGIE



Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master académique

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

Thème :

*Rôle des chaînes d'acides sialiques des glycoprotéines de la
muqueuse des voies respiratoires dans la grippe.*

Proposé par :

Mr : SMAIL R.

Réalisé par :

Mlle : AIT MAHIDDINE Manel

Mlle : AIT RAMDANE Nadia

Examiné par le Jury composé de :

- Président : M. YEZID H. MCA
- Promoteur : M. SMAIL R. MAA
- Examineur : MME. ABDOUNE S. MAA

Année universitaire : 2021 /2022

Remerciements

La construction de ce mémoire n'aurait été pas possible sans l'intervention de certaines personnes. Qu'elles trouvent ici l'expression de nos plus sincères remerciements pour leurs précieux conseils.

Mener bien un projet de mémoire exige un fort investissement, mais apportant en retour un sentiment de satisfaction dû à l'accomplissement réussi d'un travail.

De ce fait, remercier c'est le plaisir de se souvenir de tout ceux qui ont participé par leurs encouragements, leur disponibilité et leurs compétences qui ont créer un cadre de recherche qui nous a permis de finaliser notre travail.

Nos plus profonds remerciements, respect vont à notre promoteur Monsieur SMAIL RACHID, d'avoir accepté d'orienter et dirigé avec beaucoup de compétences et de sympathie ce travail, ne ménageant ni son temps, ni ces conseils judicieux.

Enfin, on adresse nos sincères remerciements au jury, pour l'honneur qu'ils nous ont accordé pour examiner notre mémoire.

Dédicace

*Je dédie mon modeste travail à ceux qui ont
toujours dévoué et sacrifié pour moi ; qui m'ont
aidé à réussir tout le long de ce processus*

Mes très chers parents

Ma sœur Ilissia

Mes trois frères Ghiles, Syphax et Faycal

*Toute ma famille de sang et à ma
famille d'opinion*

Ma binôme Nadia

Et toute la famille universitaire

Manel

Dédicace

*Je dédie ce modeste travail, à tous ceux qui m'ont
encouragé et soutenu ;*

*A mes parents, merci de m'avoir guidée sur le
chemin de la vie,*

A mes frères Omar et Lamara

A toute ma famille et amies

A ma meilleure amie Zina

Sans oublier ma binôme Manel

Nadia

Résumé :

La grippe est une maladie virale, aiguë et contagieuse due à un virus respiratoire : le virus influenza avec ses trois types (A, B et C). Elle entraîne un tableau infectieux avec atteinte des voies respiratoires supérieures, le plus souvent bénin mais pouvant se compliquer, principalement chez les groupes à risque (nourrissons, personnes âgées..), pour cela elle représente un enjeu de santé publique par le risque de mortalité qui lui est attribuée, elle est également à l'origine de phénomènes épidémiques appelées pandémies dus à l'émergence de virus mutants particulièrement virulents et potentiellement dangereux. Cependant seuls les virus influenza A peuvent provoquer des pandémies grippales ; ils sont responsables de trois grandes pandémies (grippe espagnole 1918, grippe asiatique 1957 et la grippe de Hong Kong 1968) causant ainsi des millions de morts.

Les virus influenza possèdent à leurs surfaces deux glycoprotéines majeures : l'hémagglutinine et la neuraminidase. L'hémagglutinine permet l'entrée du virus dans la cellule hôte en s'attachant à l'acide N-acétylneuraminique (acide sialique), la neuraminidase par son activité sialidase catalyse le clivage des résidus terminaux de l'acide sialique, facilite ainsi la diffusion du virus et permet la libération des nouveaux virions.

Abstract:

Influenza is a viral, acute and contagious disease caused by a respiratory virus: the influenza virus with its three types (A, B and C). It leads to an infectious picture with damage to the upper respiratory tract, most often benign but can be complicated, mainly in groups at risk (infants, elderly people, etc.), for this it represents a public health issue through the risk of mortality. Attributed to it, it is also at the origin of epidemic phenomena called pandemics due to the emergence of particularly virulent and potentially dangerous mutant viruses. However, only influenza A viruses can cause influenza pandemics; they are responsible for three major pandemics (Spanish flu [1918](#), Asian flu [1957](#) and Hong Kong flu [1968](#)) causing millions of deaths. Influenza viruses have two major glycoproteins on their surfaces: hemagglutinin and neuraminidase. Hemagglutinin allows the entry of the virus into the host cell by attaching to N-acetyl-neuraminic acid (sialic acid), neuraminidase by its sialidase activity catalyzes the cleavage of terminal residues of sialic acid, facilitates thus the diffusion of the virus and allows the release of new virions.

Sommaire

| | |
|--------------------------|----------|
| Introduction..... | 1 |
|--------------------------|----------|

Chapitre 1 : La grippe saisonnière

| | |
|---|----------|
| 1.1. Définition et généralités | 3 |
| 1.2. Historique..... | 3 |
| 1.2.1. Période préscientifique..... | 3 |
| 1.2.2. Période scientifique..... | 4 |
| 1.3. Données épidémiologiques..... | 5 |
| 1.3.1. Modes de transmission..... | 5 |
| 1.3.2. Incubation et excrétion virale..... | 6 |
| 1.3.3. Le taux de reproduction (R_0)..... | 6 |
| 1.4. Données cliniques..... | 7 |
| 1.4.1. Phase d'invasion..... | 7 |
| 1.4.2. Phase d'état grippal..... | 7 |
| 1.4.3. Complications possibles..... | 8 |

Chapitre 2 : Le virus de la grippe

| | |
|--|-----------|
| 2.1. Identification et classification..... | 12 |
| 2.2. Morphologie et structure..... | 12 |
| 2.3. Caractéristiques et propriétés des composants des virus influenza..... | 13 |
| 2.3.1. L'acide ribonucléique..... | 14 |
| 2.3.2. Les nucléoprotéines..... | 14 |
| 2.3.3. Les protéines des membranes..... | 14 |
| 2.3.3.1. La protéine de la capsid..... | 14 |
| 2.3.3.2. Les protéines de l'enveloppe..... | 14 |
| 2.3.3.2.1. L'hémagglutinine..... | 15 |
| 2.3.3.2.2. La neuraminidase..... | 16 |

| | |
|---|----|
| 2.3.3.2.3. La protéine M2..... | 18 |
| 2.3.4. Protéines non constitutives..... | 19 |
| 2.4. Cycle de réplication..... | 19 |
| 2.4.1. Entrée du virus dans la cellule hôte..... | 19 |
| 2.4.2. Diffusion des ribonucléoprotéines dans le noyau cellulaire... | 20 |
| 2.4.3. Transcription et réplication du génome viral..... | 21 |
| 2.4.4. Traduction de l'ARNm viral en protéines..... | 21 |
| 2.4.5. Formation et exportation de ribonucléoprotéines virales.... | 21 |
| 2.4.6. Assemblage, bourgeonnement et libération des particules virales..... | 22 |

Chapitre 3 : L'acide sialique

| | |
|---|--------|
| 3.1. Nature et propriétés..... | 25 |
| 3.2. Rôles et Fonctions..... | 26 |
| 3.3. Régulation des rôles et des fonctions de l'acide sialique..... | 27 |
| Conclusion..... | 29 |
| Références bibliographiques..... | 30 |

Liste des figures et tableaux :

Figure 01 : Courbe de la mortalité par la grippe espagnole dans quatre grandes villes du monde entre 1918 et 1919 (page 4)

Figure 02 : Localisation sur le corps des symptômes de la grippe (page 8)

Figure 03 : Photographie en microscopie électronique illustrant l'aspect de l'épithélium cilié surinfecté en contraste un épithélium cilié sain (page9)

Figure 04 : Conséquences de la grippe au niveau de l'arbre respiratoire (page 10)

Figure 05 : Schéma représentant la morphologie, l'organisation et les principaux composants d'un virus influenza (page 13)

Figure 06 : Schéma représentatif de la structure tridimensionnel de l'hémagglutinine du virus influenza (page 16)

Figure 07: Schéma représentatif de la structure tridimensionnel de la neuraminidase des virus influenza (page18)

Figure 08 : Schéma résumant les étapes du cycle de réplication des virus influenza (page 20)

Figure 09 : Schéma illustratif de l'étape d'assemblage des structures virales néo-synthétisées au niveau de la membrane cytoplasmique de l'hôte, suivie des étapes de bourgeonnement et libération des virions (page 23)

Figure 10: Représentation en forme chaise de la structure de l'acide sialique (page 25)

Tableau I : Illustration de la distribution des sous-types d'hémagglutinine des virus influenza dans le règne animal (page 15)

Tableau II : Illustration de la distribution des sous-types de la neuraminidase des virus influenza dans le règne animal (page 17)

Liste des abréviations :

ARN : Acide ribonucléique.

ARNc : ARN complémentaire.

ARNm : ARN messenger.

ARNv : ARN viral.

GROG : Groupes régionaux d'observation de la grippe.

HA :Hémagglutinine.

LT : Lymphocyte T.

M1 : Protéine matrice 1.

M2 : Protéine matrice 2.

NA : Neuraminidase.

NLS : Signaux de localisation nucléaire.

Nm : Nanomètre.

NP : Nucléoprotéine.

NS1 : Protéine non structural 1.

NS2 : Protéine non structural 2.

OMS : Organisation mondiale de santé.

PA : Protéine acide.

PB1 : Protéine basique 1.

PB2 : Protéine basique 2.

RBS : Receptorbinding site.

RNPv :Ribonucléoprotéines virales.

RO : Taux de reproduction.

SA : Acide sialique.

Introduction :

La grippe est une infection respiratoire hautement contagieuse provoquée par des virus influenza notamment le genre A, le plus fréquent chez l'homme et chez de nombreuses espèces animales, elle constitue ainsi un sérieux problème de santé publique. Elle se manifeste sous trois formes : sporadique, quelques cas dans la population ; épidémique, avec des cas plus nombreux s'étendant rapidement et se propageant dans une région ; et pandémique lorsque l'extension de l'infection est rapide et généralisée à l'ensemble de la planète. C'est le cas par exemple des grandes pandémies qui ont été causées par le genre A, et qui se caractérisent par une importante mortalité ; la grippe espagnole A (H1N1), la grippe asiatique A (H2N2) et la grippe de Hong Kong A (H3N2).

Le virus de la grippe se caractérise essentiellement par deux types de protéines de surface, jouant des rôles majeurs dans le cycle répliatif du virus : l'hémagglutinine et la neuraminidase, en accompagnement avec des molécules d'acide sialique.

L'objectif de ce travail est de présenter le virus de la grippe, et le rôle des molécules d'acide sialique de la muqueuse des voies respiratoires dans la propagation de la grippe et son évolution.

Alors quelles sont les caractéristiques des molécules d'acide sialique ? et quels sont les rôles biologiques des acides sialiques, notamment dans le cas de la grippe ? Quel est le meilleur traitement contre la grippe ?

Chapitre 1 : La grippe saisonnière

1.1. Définition et généralités

L'influenza plus communément appelée grippe, est une maladie virale, aiguë, contagieuse et saisonnière des voies respiratoires, plus fréquente chez les adultes et les sujets âgés et rare chez les enfants mais qui constituent cependant le principal vecteur (SABOURIN, 2016).

Elle représente un problème de santé publique et une menace sérieuse pour la santé humaine, mais aussi pour la santé animale, de par sa morbidité et sa mortalité importantes. Elle peut en effet être la cause de complications mortelles notamment chez les personnes à risque.

Cette maladie est causée et transmise par les virus influenza, notamment ceux du genre influenza A, le plus commun et capable d'infecter un large spectre d'espèces dont l'espèce humaine, faisant ainsi de la grippe une zoonose (maladie infectieuse touchant l'animal mais transmissible à l'homme) (SABOURIN, 2016).

Ce genre a d'ailleurs causé trois pandémies pendant le siècle dernier faisant sans doute des dizaines de millions de victimes. Plus récemment, le monde a dû faire face à deux pandémies successives : une pandémie de grippe aviaire causée par la souche virale H5N1, qui a duré 7 ans, de 1996 à 2003, suivie six ans après, en 2009, d'une pandémie causée par une autre souche virale, la souche H1N1.

1.2. Historique

On scinde l'histoire de la grippe en deux grandes périodes en se référant aux développements et aux progrès de la biologie et de la médecine : une période préscientifique et une période scientifique ; les descriptions de la grippe étaient rédigées en termes reflétant les connaissances et les théories de chaque époque (HANNOUN, 1995).

1.2.1. Période préscientifique

Les descriptions de certaines maladies respiratoires aiguës permettent de reconnaître la grippe à certains de ses caractères notamment sa durée d'incubation courte, son début brutal, sa haute contagiosité, sa saisonnalité et son évolution épidémique voire pandémique.

C'est le cas par exemple de « la grippe espagnole », une pandémie qui a provoqué une catastrophe mondiale (avec environ 50 millions de morts dans le

monde) durant les années 1918 et 1919 (PIERRE AUBRY & BERNARD-ALEX GAUZERE, 2021).

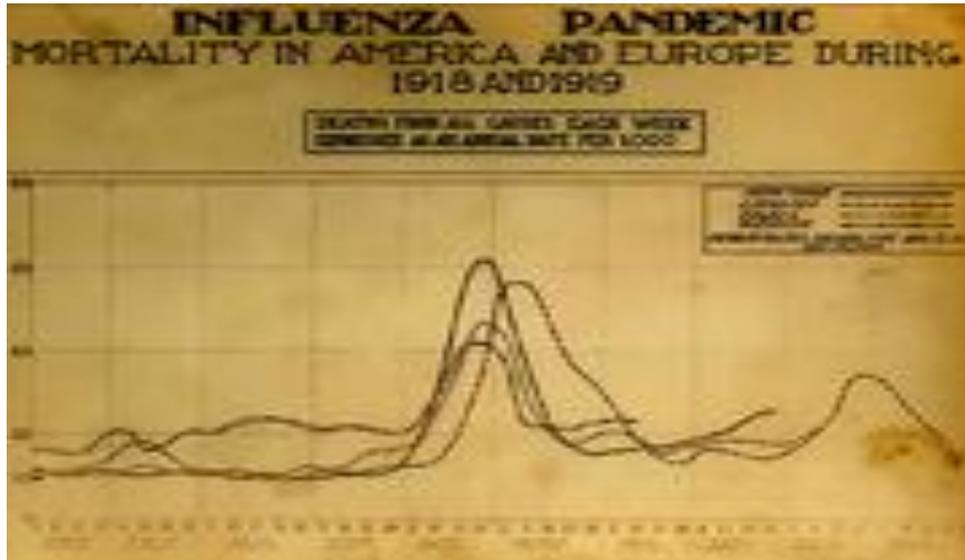


Figure 1 : Courbe de la mortalité par grippe espagnole dans quatre grandes villes du monde entre 1918 et 1919.

https://fr.m.wikipedia.org/wiki/Grippe_espagnole

1.2.2. Période scientifique

Cette période a commencé après la naissance et l'essor de la microbiologie marqués par les découvertes de Louis Pasteur (1822-1895).

Le premier agent incriminé comme responsable de la grippe fut une bactérie : « *Haemophilus influenza* ». Il a fallu attendre l'année 1933 pour que la vérité éclate au grand jour notamment par la découverte et l'isolement du premier virus, véritable agent responsable de la grippe humaine par les chercheurs britanniques ; Smith, Andrewes et Laidlaw (STEPHANE BARRY et al., 2007).

En 1940 vers 1945 la culture du virus sur œuf et les premiers essais de vaccination contre la grippe furent réalisés, et en 1947 un réseau international de surveillance de cette maladie à travers le monde sous l'égide de l'OMS fut mis en place.

N'empêche la grippe n'a jamais cessé de frapper et de faire des victimes depuis et des endémies voire des pandémies ont été enregistrées. Ainsi en 1957 une endémie, appelée : « la grippe asiatique », a fait un million de morts au moins. En 1968 une pandémie, appelée : « la grippe de Hong Kong », a fait 18000 morts en France et plus d'un million de morts dans le monde (STEPHANE BARRY et al., 2007).

Toutes ces endémies et pandémies ont eu cependant des effets positifs sur l'évolution des sciences et des techniques en la matière. Ainsi en 1974 ils ont réussi la purification du vaccin antigrippal par centrifugation zonale, ce qui a réduit considérablement ses effets secondaires.

Plus tard, en 1980, de nouvelles améliorations des techniques de purification ont été apportées ce qui a permis l'ouverture d'une nouvelle ère dans la lutte contre la grippe : c'est l'ère de la vaccination de masse.

En 1984, ce fut la création du réseau GROG (groupes régionaux d'observation de la grippe) à l'institut Pasteur, et en 1988, ce fut le développement de méthodes de diagnostic rapide donnant des résultats utilisables en moins d'une journée.

Malgré toutes ces avancées en matière de lutte contre la grippe, en 1989, une épidémie sévère frappa et causa 2 800 morts directs en l'espace de deux mois en France. En 2009, le monde a même dû faire face à une pandémie causée par une nouvelle souche H1N1, elle est généralement très contagieuse mais faiblement pathogène (TERESA NOGUEIRA & RITA PONCE, 2019).

1.3. Données épidémiologiques

L'OMS estime entre 3 et 5 millions de cas graves et 250 000 à 500 000 morts par an dans le monde, dus à la grippe (VOHO HONG HAI, 2011).

En France, cette maladie touche chaque année entre 2 et 8 millions de personnes et provoque entre 1500 et 2000 morts par an, souvent liés à des complications sévères (pneumopathies bactériennes, déshydratation...).

Selon le ministère de la santé algérienne, la moyenne annuelle des cas de grippe saisonnière s'élève à 2 millions de cas et celle des décès à 2000.

Sachant que les conditions pour qu'une pandémie se produise sont une bonne répllication du virus chez son hôte et une bonne diffusion entre les hôtes, d'après sa fréquence et sa répartition spatiale cosmopolite, ces deux conditions semblent tout le temps réunies pour la grippe.

1.3.1. Modes de transmission

Les virus influenza se multiplient principalement dans l'épithélium respiratoire chez l'homme. Les virions sont largués au niveau apical de la cellule, ce qui limite leur dissémination et facilite leur accumulation dans la lumière du

tractus respiratoire. Il en résulte une grande transmissibilité au sein de la population (CHLOE JOURNO, 2018).

Il y a deux modes de transmission des virus : transmission directe et transmission indirecte (J-C.DESENCLOS, 2008).

La transmission directe se produit par voie aérienne lors d'un rapprochement physique étroit, sans intermédiaire entre la personne infectée et la personne contaminée, par inhalation de gouttelettes de salive (postillons) ou de sécrétions rhinopharyngées projetées par le malade par toux ou éternuement, ou encore lors d'un confinement dans des lieux clos avec des sujets malades.

La transmission indirecte se produit lorsqu'une personne entrant en contact avec un objet (contamination de l'environnement) ou des mains contaminées (voie « manuportée »), porte le microbe à sa bouche, son nez, ses yeux ou à tout autre endroit pouvant constituer une porte d'entrée pour le virus.

L'infection grippale est très contagieuse car il suffit d'inhaler 100 à 300 particules infectieuses pour être infecté (MAUDE BOUSCAMBERT-DUCHAMPS, 2012).

1.3.2. Incubation et sécrétion virale

Chez l'adulte, la sécrétion virale commence 24 à 48 heures avant le début des symptômes pour atteindre son maximum 24 à 72 heures après le début des symptômes et persiste pendant 8 jours (durée moyenne : 4,8 jours).

Chez l'enfant, la sécrétion peut débiter plus précocement, débute 3 voire 6 jours avant le début des symptômes chez 8% des enfants. Elle peut durer 7 à 21 jours après le début des symptômes. En effet, la sécrétion dure de 8 à 11 jours chez 10% des enfants et de 12 à 15 jours chez 5% d'entre eux.

Un individu symptomatique peut sécréter dans ses sécrétions nasopharyngées de l'ordre de 10^3 à 10^7 DICT50/ml (doses infectieuses) (MAUDE BOUSCAMBERT-DUCHAMPS, 2012).

1.3.3. Le taux de reproduction (R0)

Le taux de reproduction (R0) traduit le nombre moyen d'individus infectés à partir d'un patient.

Dans le cas de la grippe saisonnière un patient infect entre 1,8 et 2,5 individus .Lors des pandémies de 1918, 1957 et 1968, un patient a atteint entre 1,2 et 1,7(MAUDE BOUSCAMBERT- DUCHAMPS, 2012).

1.4. Données cliniques

Les symptômes de la grippe apparaissentaux plutôt 1 jours et au plus tard 4 jours après la contamination par le virus (ERIK-MAC, 2011). Chacun des symptômes apparait au cours d'une phase donnée et a une durée qui lui est propre (SYLVIE GOTLIBOWICS et ELENA BIZZOTTO, 2020) (Figure 02).

1.4.1. Phase d'invasion

Pendant la phase d'invasion, le sujet à la grippe présente des frissons, des malaises, une fièvre brutale avec une température supérieure à 39°C, des douleurs musculaires et des maux de tête.

1.4.2. Phase d'état grippal

Ensuite, pendant la phase d'état grippal,la fièvre persiste voire s'accroît et la température peut atteindre 40°C. Cependant chez les moins de 5 ans, elle peut ne pas être très importante alors que chez les enfants de moins d'un an, il n'y a quasiment aucun symptôme sauf dans certains cas très rares où, au contraire, la grippe prend une forme sévère (JACQUES ALLARD, 2022).

En plus de la fièvre, une accélération du rythme cardiaque (tachycardie), une fatigue intense (asthénie) pouvant entraîner une somnolence, des frissons, des sueurs,un manque d'appétit (anorexie), un écoulement nasal (rhinorrhée), une irritation de la gorge, des difficultés à avaler (dysphagie),une voix voilée avec difficulté à parler, des brûlures dans le thorax, une toux sèche et douloureuse, des maux de tête importants et focalisés aux niveaux frontal (céphalées)et des yeux, et des difficultés à supporter la lumière (photophobie).Tous ces symptômes persistent pendant plusieurs jours (DAVID BEME, 2021).

Chez certaines personnes, d'autres signes touchant d'autres organes, comme les douleurs articulaires et les troubles digestifs, sont distingués, donnant ainsi à la grippe une forme extra respiratoire qui peut faire penser à une autre maladie (JACQUES ALLARD, 2022).

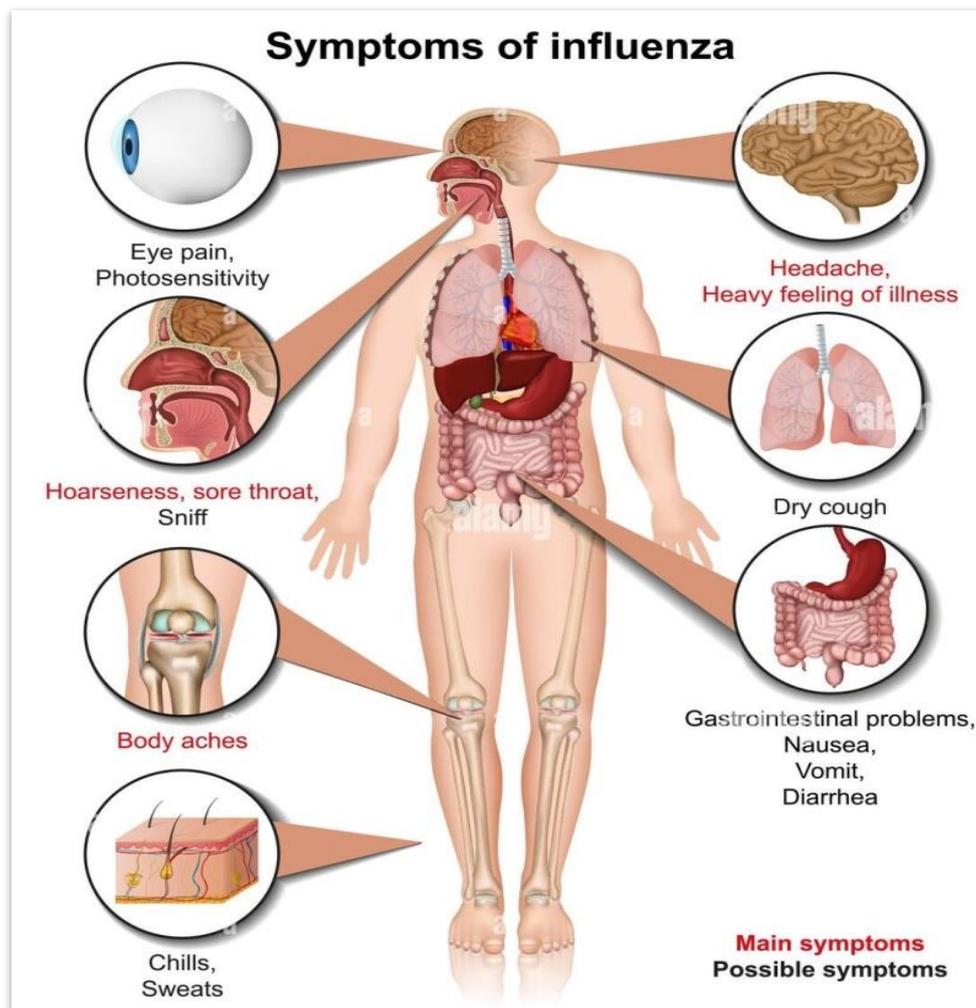


Figure 02 : Localisation sur le corps des symptômes de la grippe.

<https://images.opp.goo.gl/YALMLtOfn6n75gkFA>

1.4.3. Complications possibles

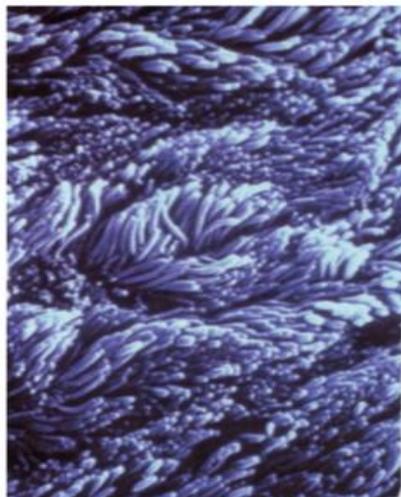
Les complications de la grippe rendent l'évolution de celle-ci beaucoup plus dangereuse. On les trouve principalement beaucoup plus graves chez les sujets âgés, les patients fragilisés notamment par d'autres maladies, et chez certains sujets à haut risque de contaminations comme les femmes enceintes même s'ils sont jeunes et ne sont pas nécessairement plus sensibles à l'infection.

Les complications peuvent être des décompositions d'états d'équilibre précaire préexistant à l'atteinte virale. En effet, l'altération par la grippe peut aggraver des troubles légers localisés au niveau du cœur, les poumons, les reins,... comme elle peut provoquer des altérations fonctionnelles sévères.

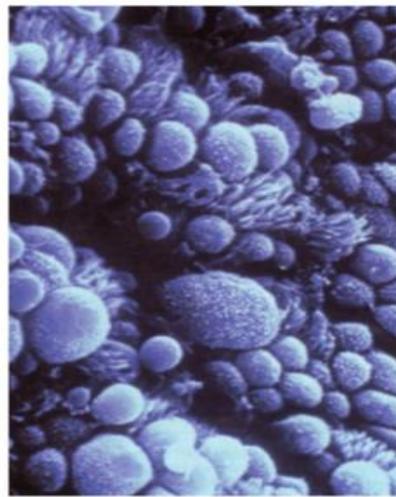
Ces dérèglements ne sont d'ailleurs pas toujours attribués à la grippe qui ne joue qu'un rôle d'agent déclenchant (HANNOUN, 1995).

D'autres complications existent cependant, il s'agit notamment :

- Des effets des surinfections bactériennes l'épithélium cilié de la muqueuse respiratoire (JEAN-LUC TEILLAUD-DEPUTY, 2017) (Figure 03) ;
- Pneumonie virale qui constitue la complication la plus fréquente de la grippe (BRENDA L.TESINI, 2022).
- Des effets paralysants sur les polynucléaires : effectivement après 24h de contact avec le virus, les polynucléaires du sang humain perdent une bonne partie de leur efficacité à éliminer les bactéries (CLAUDE HANNOUN, 1995) avec une production réduite des neutrophiles (CHARLINE D, 2020) ;
- De l'effet des immunodépresseurs sur les lymphocytes T (LT) ;
- Des effets de potentialisation des endotoxines bactériennes lors de la mise en contact du virus avec les basophiles.



Epithélium respiratoire non infecté



Epithélium respiratoire infecté par le virus grippal

⇒ **Surinfections bactériennes**

Figure 03 : Photographie en microscopie électronique illustrant l'aspect de l'épithélium cilié surinfecté en contraste un épithélium cilié sain.

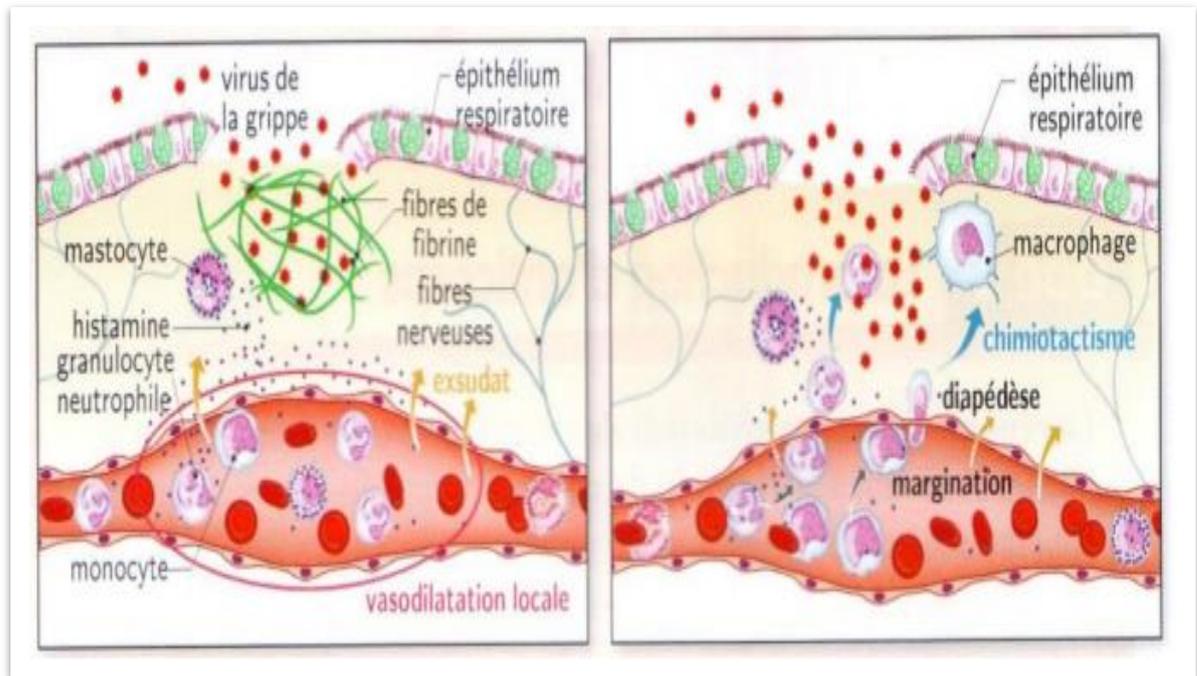


Figure 04 : conséquences de la grippe au niveau de l'arbre respiratoire.

L'infection par le virus influenza de type A, provoque un mort cellulaire au niveau de l'arbre respiratoire (voies respiratoires supérieures, inférieures et le parenchyme pulmonaire).

Lors de cette infection surtout dans les cas graves, des niveaux élevés de morts cellulaire qui peuvent provoquer des inflammations et compromettre l'intégrité de la barrière cellulaire épithéliale qui s'ensuit par des insuffisances respiratoires. Ceci, favorise l'infiltration des cellules immunitaires dans les poumons telles que les macrophages, neutrophiles et monocytes qui sont facilement exposés à ce type de virus qui vont induire à la suite des morts cellulaires par apoptose et nécrose (MUBING, DUAN ET AL, 2018).

Chapitre 2 : Les virus de la grippe

2.1. Identification et classification

Les virus de la grippe appartiennent à la famille des orthomyxoviridae qui compte cinq genres : les influenza virus A, responsables de la grippe chez les mammifères en général et les oiseaux, les influenza virus B et les influenza virus C, essentiellement identifiés chez l'Homme, les thogotovirus (ou arbovirus), et les isavirus (MC CAULEY et al.,2012).

Le genre influenza virus A, en particulier, est le plus commun et peut infecter un large spectre d'espèces dont l'homme, faisant de la grippe une zoonose (PIERRE AUBRY & BERNARD-ALEX GAUZERE, 2021), la grippe aviaire, appartiennent justement à ce genre.

L'une des caractéristiques des virus de la grippe, est leur capacité à subir des mutations du fait qu'il n'est composé que de l'acide ribonucléique et n'a pas de mécanisme de correction des erreurs de réplication (FREDERIC KECK & VANESSA MANCERON, 2011). Ce qui fait qu'au bout de quelques décennies, un nouveau virus fait son apparition et avec, dans son sillage, une nouvelle pandémie.

2.2. Morphologie et structure

Les virus influenza sont de forme sphérique (Figure 05). Leurs diamètres varient de 80 à 120 nm. Ils sont enveloppés d'une bicouche lipidique, héritée de la membrane plasmique de la cellule hôte, très fragile et facilement détruite en milieu externe, ce qui les rend très sensibles aux conditions environnementales (ZINEB M'HAMDI, 2021).

Sur la face externe de cette enveloppe lipidique, deux glycoprotéines particulières, sont précisément identifiées. Il s'agit : d'une hémagglutinine et de la neuraminidase (HAYDEN N Eng J Med, 2006).

Leurs capsides sont de forme tubulaire et présentent une symétrie hélicoïdale. Elles sont formées d'une protéine appelée : « Protéine matrice M1 ». Une autre protéine appelée : « protéine M2 » forme un canal ionique traversant l'enveloppe et la capside.

Leurs génomes sont à base d'ARN négatif. Ils se présentent sous forme de plusieurs segments. Le nombre de segments dépend du genre : 8 segments pour les genres influenza A et influenza B, et 7 segments pour le genre influenza C, par exemple.

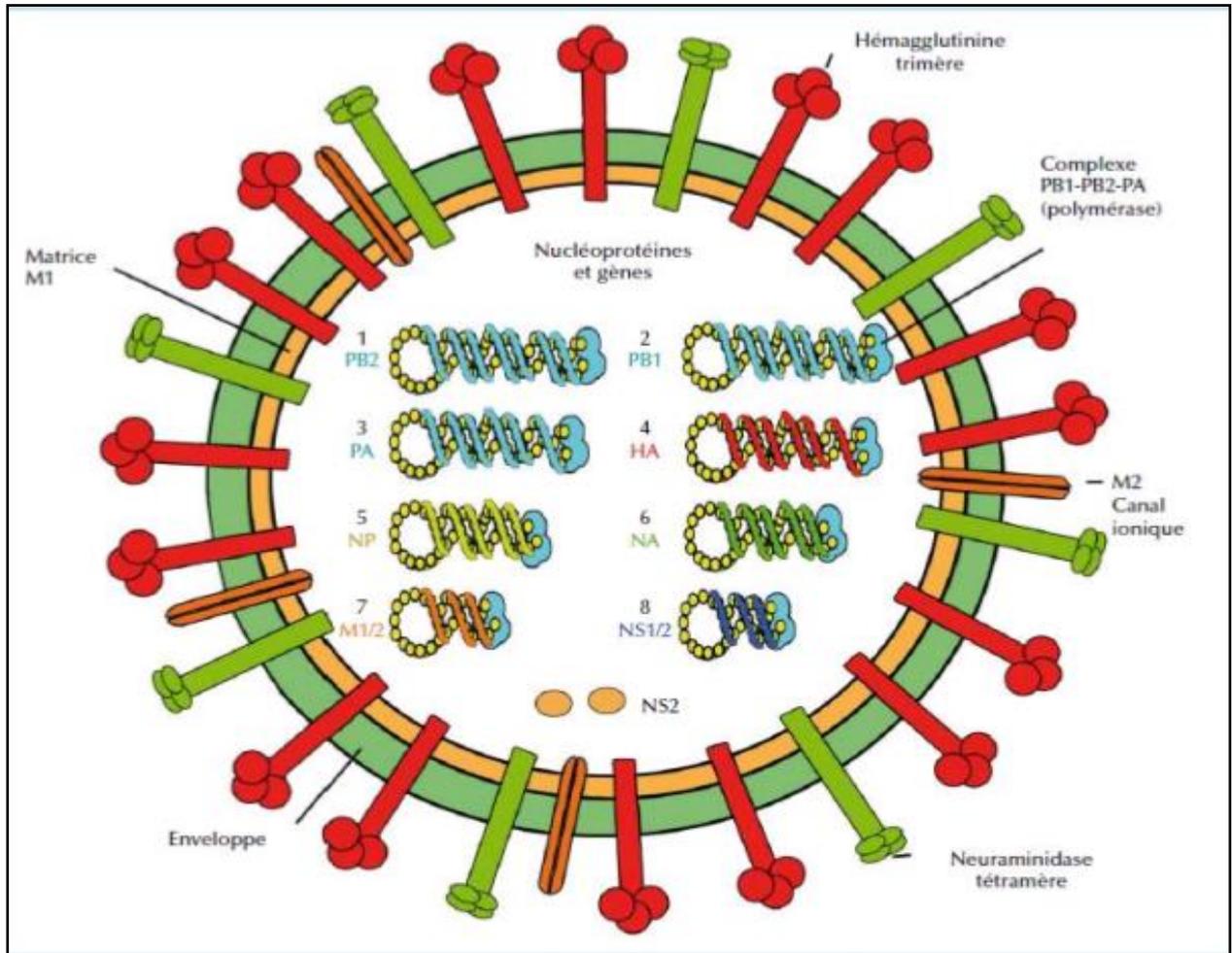


Figure 05 : Schéma représentant la morphologie, l'organisation et les principaux composants d'un virus influenza.

https://www.jle.com/fr/mon_compte/login.phtml?authentication=doc.free

2.3. Caractéristiques et propriétés des composants des virus influenza

L'analyse des divers composants des virus influenza fait distinguer un acide ribonucléique monocaténaire (ARN monobrin), des nucléoprotéines, des protéines des membranes et des protéines non constitutives.

2.3.1. L'acide ribonucléique

L'acide ribonucléique des virus influenza est monocaténaire (ARN monobrin). Il est divisé en segments distincts au nombre de 7 ou 8 selon les genres (KETFLI, 2019). L'ensemble de ces segments portent l'information génétique entière alors que chacun d'eux n'en porte qu'une information codant spécifiquement une protéine précise (TERESA NOGUEIRA & RITA PONCE, 2019).

Les ARN viraux sont de polarité négative (TERESA NOGUEIRA & RITA PONCE, 2019).

2.3.2. Les nucléoprotéines

Chacun des segments de l'acide ribonucléique est associé à des protéines dont les propriétés et la fonction diffèrent.

La protéine de protection, appelée : nucléoprotéine (NP), joue un rôle de protection de l'acide nucléique contre son éventuelle inactivation par les ribonucléases de la cellule hôte.

En plus de la (NP), il existe 3 autres protéines de plus grande taille, une protéine acide (PA) et deux protéines basiques (PB1) et (PB2). Ces protéines sont également associées aux segments d'ARN et interviennent dans le processus de réplication du génome viral (VO HO HONG HAI, 2011).

2.3.3. Les protéines des membranes

Il s'agit de protéines glycosylées (glycoprotéines) insérées soit dans la bicouche phospholipidique enveloppant le virus, soit dans la capsid.

2.3.3.1. La protéine de la capsid

C'est une protéine de petite taille appelée : protéine M1, la plus abondante des protéines virales, et qui confère de la rigidité au virus (DELVALLEE THERESE, 2006)

2.3.3.2. Les protéines de l'enveloppe

Il s'agit d'hémagglutinine (HA), de neuraminidase (NA) et de la protéine M2.

2.3.3.2.1. L'hémagglutinine

C'est la protéine la plus abondante dans le virus. Elle représente 40% du total des protéines. Elle est constituée d'une chaîne de 813 résidus d'acides α -aminés dont la séquence est connue chez de nombreuses souches de virus influenza.

Il existe 16 sous-types d'hémagglutinines pour le virus de grippe A, désignés par Hx, H pour hémagglutinine et x un numéro désignant le sous-type (Tableau I). L'homme n'est infecté naturellement que par les sous-types H1, H2 et H3 (NOYELLE, 2011) (Tableau I).

Tableau I : Illustration de la distribution des sous-types d'hémagglutinine des virus influenza dans le règne animal.

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732810>

| sous-types | Homme | Porc | Cheval | Avifaune |
|------------|-------|------|--------|----------|
| H1 | + | + | - | + |
| H2 | + | - | - | + |
| H3 | + | + | + | + |
| H4 à H6 | - | - | - | + |
| H7 | - | - | + | + |
| H8 à H16 | - | - | - | + |

L'hémagglutinine est une molécule formée de 3 monomères identiques, chaque monomère est composé de deux sous-unités, qui possèdent des sites de fixation spécifiques à certains récepteurs des cellules cibles, et des sites de fixation spécifiques pour les anticorps neutralisants anti-hémagglutinine (LOEVENBRUCK, 2017).

La sous-unité principale représente la tête globulaire et une partie de la tige ; présente le site de liaison au récepteur des cellules cibles comportant une molécule d'acide sialique. L'autre sous-unité représente ce qui reste de la

tigeuniquement, et intervient dans la fusion entre la membrane de la cellule hôte et l'enveloppe virale (FORREST & WEBSTER, 2010). (Figure 06)

En plus de son rôle dans la réplication virale, l'hémagglutinine induit la production d'anticorps neutralisants. Lorsque les anticorps sont fixés sur l'extrémité de la molécule, les sites d'attachement sont bloqués et il n'y a plus d'agglutination ni de possibilité pour les virus de pénétrer dans les cellules hôtes.

L'hémagglutinine induit l'hémagglutination. Cette propriété est utilisée pour doser les virus ainsi que les anticorps spécifiques des divers virus, par la méthode de l'inhibition de l'hémagglutination.

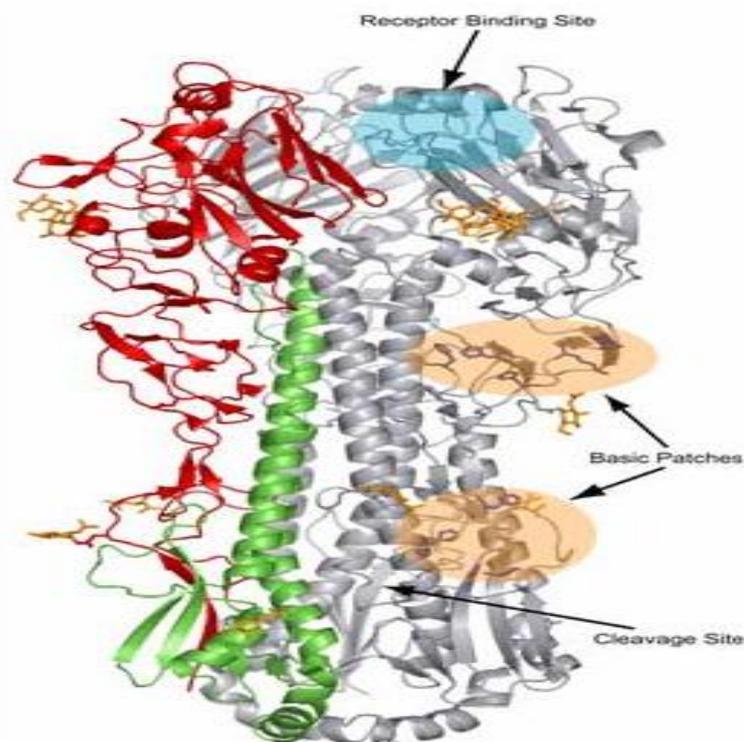


Figure 06 : Schéma représentatif de la structure tridimensionnelle de l'hémagglutinine du virus influenza
(Receptorbinding site : site de fixation au récepteur cellulaire ; Cleavage site : site de clivage)

<http://futura-sciences.com/>

2.3.3.2.2. La neuraminidase

La neuraminidase est une protéine glycosylée dotée d'une propriété enzymatique glycolytique : elle clive la liaison osidique (acide sialique-galactose). Ce qui la rend capable de détacher de l'acide sialique des

glycoprotéines de la surface des membranes cellulaires. (DELVALLEE THERESE, 2006)

Elle est présente en moindre quantité que l'hémagglutinine sur la surface des enveloppes virales. Elle présente au moins 9 sous-types désignés par Ny (N pour neuraminidase et y un numéro) (SABOURIN, 2016). L'homme n'est infecté que par les sous-types N1 et N2 (Tableau II).

Par conséquent, les sous types des virus influenza sont définis en fonction des sous-types de glycoprotéines (hémagglutinine et neuraminidase) présentes sur leurs surfaces membranaires et sont désignés par la combinaison des symboles de chaque protéine : HxNy (exemple virus H1N1) (SABOURIN, 2016).

Tableau II : Illustration de la distribution des sous-types de la neuraminidase des virus influenza dans le règne animal.

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732810>

| sous- types | Homme | Porc | Cheval | Avifaune |
|----------------|-------|------|--------|----------|
| N1 | + | + | - | + |
| N2 | + | + | - | + |
| N3 à N6 | - | - | - | + |
| N7 et N8 | - | - | + | + |
| N9 | - | - | - | + |

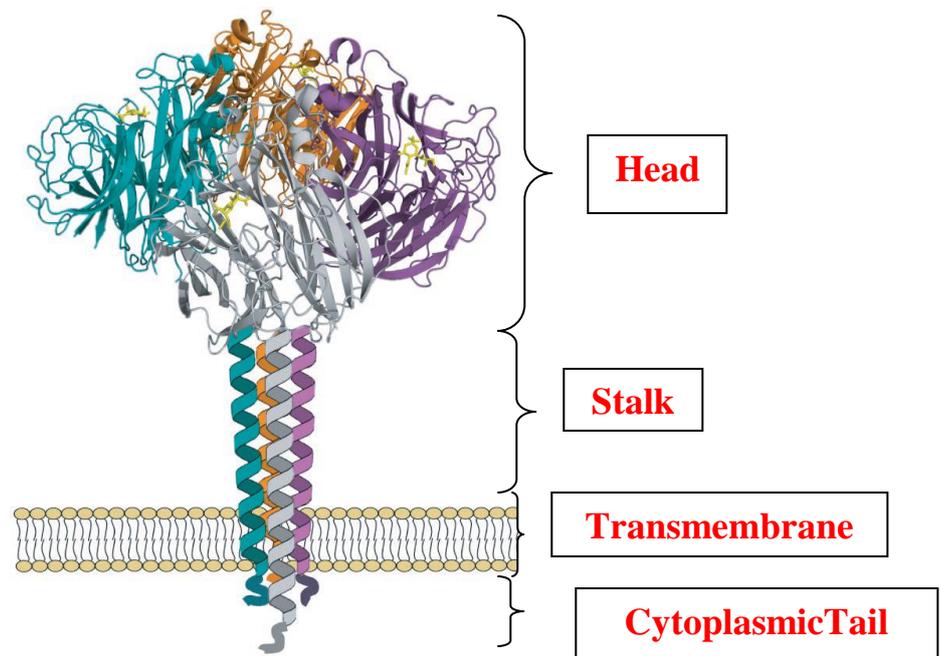


Figure 07 : Schéma représentatif de la structure tridimensionnelle de la neuraminidase des virus influenza.

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2019.00039/full>

NA existe sous la forme d'un tétramère de quatre monomères identiques. Chaque monomère est constitué de quatre domaines structuraux appelés tête catalytique, tige, région transmembranaire et queue cytoplasmique. Les monomères de domaine de tête individuels sont représentés en vert, gris, violet et orange. La tige NA, la région transmembranaire et la queue cytoplasmique doivent encore être résolues et sont représentés ici sous la forme de quatre hélices alpha.

2.3.3.2.3. La protéine M2

C'est une petite protéine transmembranaire de 96 résidus d'acides aminés. Elle joue un rôle primordial dans le cycle répliatif ; c'est un canal ionique contribuant à la régulation du pH à l'intérieur du virus (DELVALLLE THERESE, 2006).

2.3.4. Les protéines non constitutives

Absentes chez les virions, ces protéines sont synthétisées au cours de la réplication du virus. Elles sont de petite taille et se présentent sous forme de deux types NS1 et NS2 (Figure 05).

2.4. Cycle de réplication

Les cellules épithéliales du tractus respiratoire sont la cible des virus influenza et le siège de leur réplication (VINCENT THIZEAU, 2009). Celle-ci se fait en cinq étapes : Entrée du virus dans la cellule épithéliale, transport des complexes de ribonucléoprotéines dans le noyau cellulaire, transcription et réplication du génome viral, exportation des complexes de ribonucléoprotéines du noyau cellulaire, et enfin, assemblage, bourgeonnement et libération des particules virales (VO HO HONG HAI, 2011) (Figure 08).

2.4.1. Fixation et entrée du virus dans la cellule hôte

La fixation des virus sur les cellules épithéliales du tractus respiratoire (cellule hôte) est rendue possible par l'action d'hémagglutinines de ceux-ci sur la liaison osidique (acide sialique-galactose) des glycoprotéines de la surface des membranes de celles-ci (LAKADAMYALI M et al, 2006).

Le clivage enzymatique de cette liaison détache de la surface membranaire de la cellule hôte des résidus d'acide sialique, ce qui dénuque les sites de fixation spécifiques à l'hémagglutinine virale grâce à laquelle les virus s'y fixent (THERESE DELVALLEE, 2006).

La région de l'hémagglutinine virale responsable de l'interaction HA-récepteur s'appelle : site de fixation au récepteur (RBS) (WILSON et al, 1981). Selon les propriétés du RBS, donc du sous-type de HA, le virus peut se lier soit à des récepteurs de type $\alpha 2-3$ ou $\alpha 2-6$. Les virus humains reconnaissent préférentiellement les récepteurs de type $\alpha 2-6$ tandis que les récepteurs de type $\alpha 2-3$ sont la cible préférentielle des virus d'origine aviaire. Les virus du porc sont capables de se fixer aux deux types de récepteurs $\alpha 2-3$ et $\alpha 2-6$ (CONNOR et al, 1994).

Après fixation, les particules virales sont encapsulées et entrent dans la cellule sous forme de vésicules d'endocytose : les endosomes (LAKADAMYALI et al, 2004) (Figure 08). A l'intérieur des endosomes, sous l'effet de l'acidité (pH entre 5 et 6), la partie formant une tige de l'hémagglutinine appelée HA2 change

de conformation et expose un segment peptidique qui s'insère dans la membrane cellulaire. Ce segment est appelé pour cela : « peptide de fusion ».

Cette insertion conduit à un rapprochement et à un ancrage des glycoprotéines dans les deux membranes (virale et cellulaire) d'où résulte une fusion membranaire. Parallèlement à cet événement, un courant de protons (H^+) traverse le canal à protons M2 du virus dans le sens « endosome-intérieur du virus ». Ceci induit un abaissement de pH à l'intérieur du virus provoquant une dissociation des protéines M1 qui forment la capsid. Il s'en suit une libération dans le cytoplasme de la cellule hôte huit ribonucléoprotéines virales (VO HO HONG HAI, 2011).

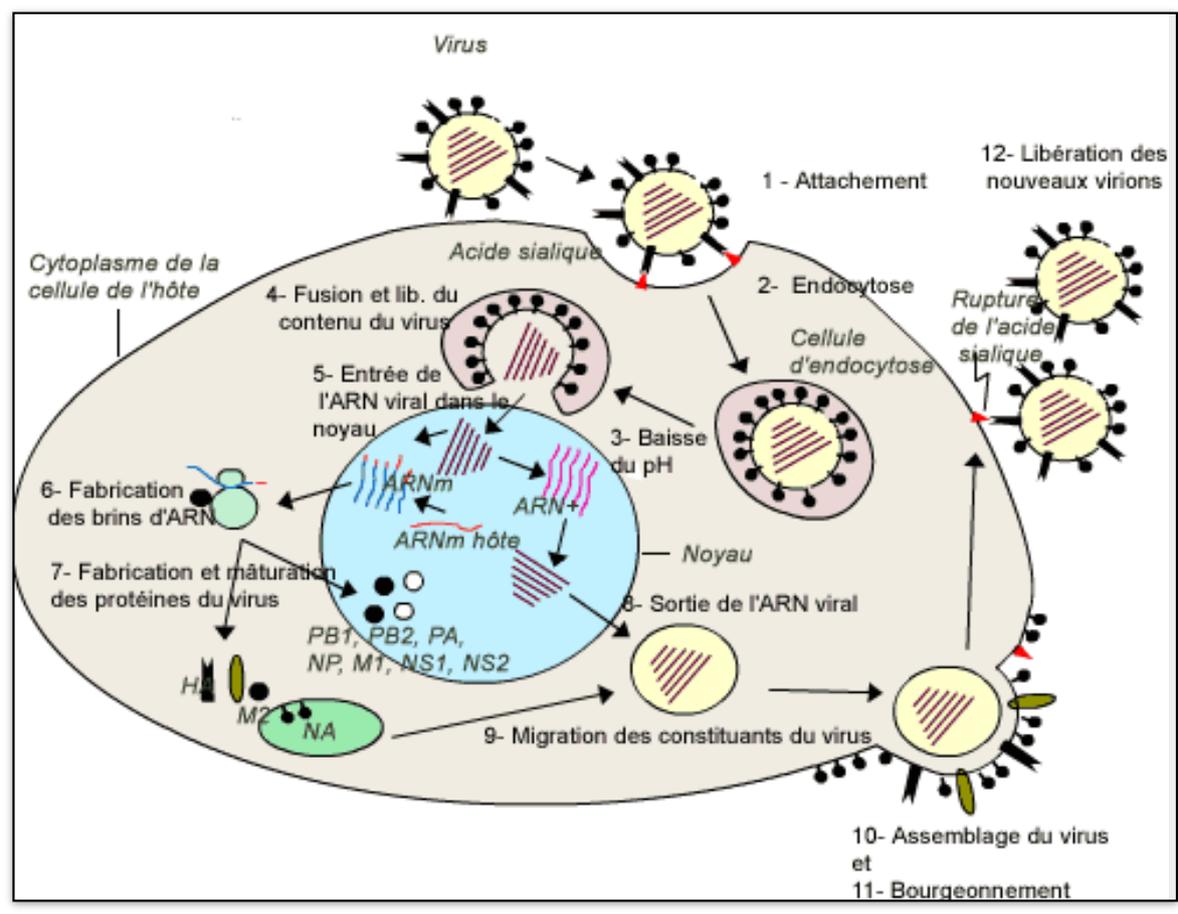


Figure 08: Schéma résumant les étapes du cycle de réplication des virus influenza.

<http://acces.ens-lyon.fr>

2.4.2. Diffusion des ribonucléoprotéines dans le noyau cellulaire

Après leur libération dans le cytoplasme, les ribonucléoprotéines diffusent via les pores nucléaires dans le noyau. Là, des protéines nucléaires appelées : « importines » permettent aux nucléoprotéines de cheminer jusqu'à leurs points

d'ancrage, dits signaux de localisation nucléaire (NLS), sur le génome de la cellule hôte. Chaque nucléoprotéine possède un NLS qui lui est spécifique (O'NEIL et al, 1995).

2.4.3. Transcription et réplication du génome viral

La transcription et la réplication du virus se fait par les protéines virales PB1, PB2 et PA. Elles constituent un complexe à activité polymérasique (complexe polymérase viral).

Les ARN du virus (ARNv), avec leur polarité négative, sont transcrits en ARNm(ARN messenger) et en ARNc (ARN complémentaire) avec une polarité positive à partir d'une amorce dérivée de la coiffe de l'ARNm cellulaire. Les protéines PB1 et PB2 sont responsables du clivage de cette coiffe. L'élongation de l'ARN viral néo-synthétisé résulte de l'activité polymérasique de la protéine PB1.

Une fois l'élongation terminée, les ARN néo-synthétisés sont soit polyadénylés (ajout d'une queue poly A sur leurs extrémités 3') et deviennent des ARNm (on dit qu'ils sont matures) traductibles en protéines, soit recouverts par les protéines virales de protection (les protéines NP) associées aux protéines (PB1, PB2 et PA) du complexe polymérase viral et deviennent des ARNc.

Les ARNm matures sont exportés vers le cytoplasme où ils seront traduits en protéines virales, alors que les ARNc restent dans le noyau pour servir de matrice pour la synthèse d'ARNv de polarité négative (VO HO HONG HAI, 2011).

2.4.4. Traduction de l'ARNm viral en protéines

Dans le cytoplasme, les ribosomes du réticulum endoplasmique traduisent l'ARNmviral en différentes protéines : HA, NA, M2, PB1, PB2, NP, NS1, NS2 et M1.

Les protéines HA, NA et M2 subissent des modifications post-traductionnelles dans l'appareil de Golgi puis sont transportées vers la membrane de la cellule hôte grâce aux vésicules golgiennes. (Figure 08)

Par contre, les autres protéines (PB1, PB2, PA, NP, NS1, NS2 et M1) sont cheminées vers le noyau (VO HO HONG HAI, 2011).

2.4.5. Formation et exportation des ribonucléoprotéines virales

Les ribonucléoprotéines virales (RNPv) se forment par assemblage des ARNv à polarité négative (synthétisés à partir des ARNc), des protéines NP et des protéines du complexe polymérasique (les protéines PB1, PB2, PA, NP et M1).

Les ribonucléoprotéines ainsi formées quittent le noyau via les pores nucléaires et sont transportées vers la membrane cellulaire où se trouve déjà les autres protéines virales (HA, NA et M2) néo-synthétisées (VO HO HONG HAI, 2011).

2.4.6. Assemblage, bourgeonnement et libération des particules virales

Les ribonucléoprotéines sont orientés et ordonnés aux sites d'assemblage où se trouvent les protéines virales (HA, NA et M2) transportées et insérées dans la membrane cytoplasmique de l'hôte par les vésicules golgiennes (Figure 09).

La protéine M1 joue un rôle essentiel dans l'assemblage et le bourgeonnement qui se produisent au niveau de ces sites. La polymérisation de cette protéine est responsable du bourgeonnement de ce ramassis de structures virales en virion. (NAYAK et al, 2009)

La liaison de l'hémagglutinine des virions néoformés aux résidus d'acide sialique de la membrane de la cellule leur permet de rester attachés à la membrane de la cellule hôte jusqu'à ce qu'elle soit clivée par la neuraminidase (NA).

Ce clivage entraîne la libération des virions qui se propageront in-situ et au-delà pour infecter d'autres cellules et entamer d'autres cycles de réplication (VO HO HONG HAI, 2011)

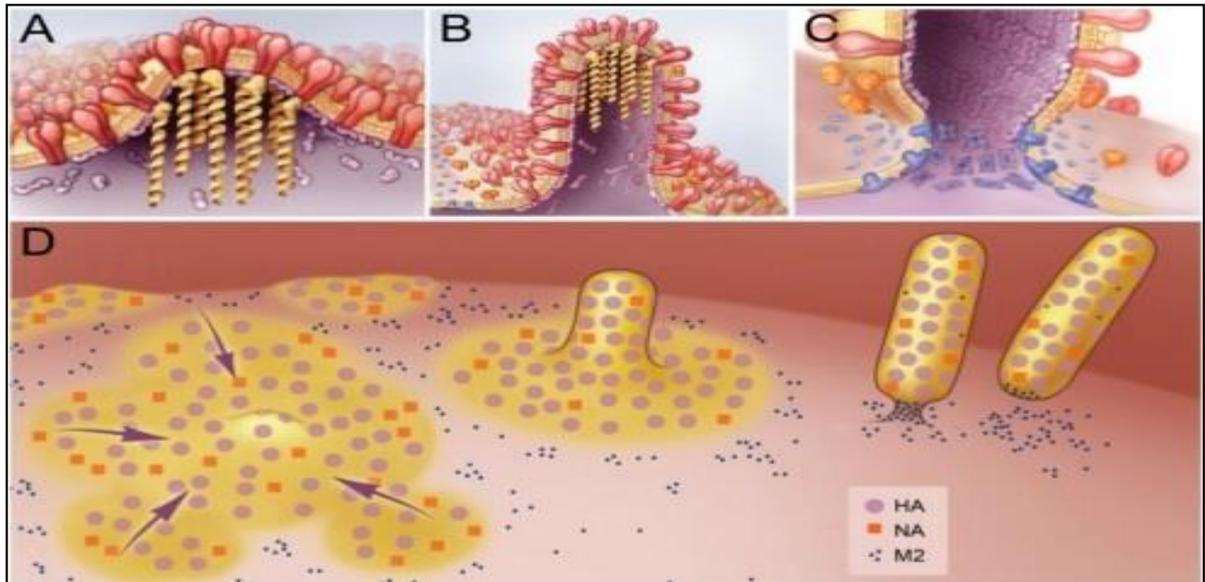


Figure 09: Schéma illustratif de l'étape d'assemblage des structures virales néo-synthétisées au niveau de la membrane cytoplasmique de l'hôte, suivie des étapes de bourgeonnement et de libération des virions (ROSSMAN *et* LAMB, 2011).

- A) Formation des radeaux lipidiques. B) Bourgeonnement et élongation du virion suite à la polymérisation de la protéine M1. C) Membrane en cours de scission. D) Processus de bourgeonnement des virus influenza.

Chapitre 3 : L'acide sialique

3.1. Nature et propriétés

Le mot « acide sialique » dérive du grec « sialon » qui veut dire salive. Il est donné comme nom pour désigner toute une famille de molécules dérivant de l'acide neuraminique (un composé organique à 9 atomes de carbone) lui-même dérivant par condensation, acétylation et cyclisation de D-mannosamine, d'acide pyruvique et d'acétate (ARMAND TIBI, s.d.) (Figure 10).

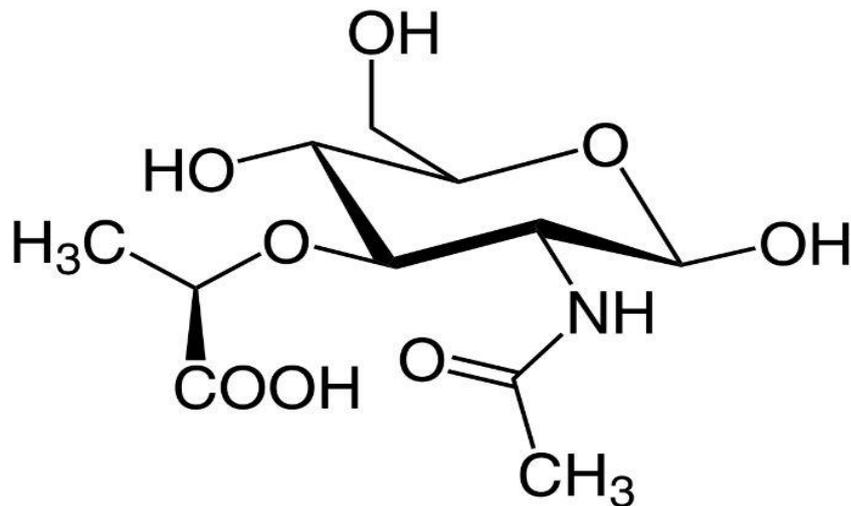


Figure 10 : Représentation en forme chaise de la structure de l'acide sialique.

https://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_sialique

Les molécules d'acides sialiques sont communément présentes chez les organismes vivants (animaux, bactéries, levures, champignons et végétaux) sous forme associées aux glycoprotéines (mucoprotéines,...) et aux glycolipides (gangliosides,...) constitutifs des membranes, des parois bactériennes, des tissus, des fluides (sang et autres) et des sécrétions (salive, mucus, larmes,...).

Elles confèrent une charge négative de surface et une viscosité aux structures et aux cellules (PAUL VANHERZEL, 2022), et agit comme un dispositif de signalisation intercellulaire.

Il est synthétisé à partir du phosphate du glucosamine 6 avec de l'acétyl-coA par une transférase pour donner N-acétylglucosamine 6 P, donc par épimérisation du phosphate de N-acétylglucosamine 6 en N-acétylmannosamine-6-phosphate. Ce

dernier composé réagit avec le phosphoénolpyruvate pour donner l'acétylneuraminique-N-9 P (acide sialique).

3.2. Rôles et fonctions

Les résidus d'acide sialique, de part leur charge électrique négative combinée à leur localisation aux extrémités des chaînes oligosaccharidiques, jouent plusieurs rôles et fonctions biologiques vitaux :

- Ils stabilisent les structures des glycoprotéines par un jeu de répulsions électrostatiques dont ils sont le siège ;
- Ils ont un rôle important dans la lubrification et la protection des mucines des cellules épithéliales par la salive et autres mucus ;
- Ils régulent de nombreux mécanismes de reconnaissance moléculaire (THOTAKURA et al, 1994) ;
- Ils inhibent l'agrégation des érythrocytes ;
- Ils confèrent aux surfaces cellulaires une charge électrique négative qui les empêche d'entrer en contact entre elles mais aussi avec les protéases et les macrophages, ce qui les protège d'ailleurs de la protéolyse par celles-ci ou d'être phagocytées par ceux-ci comme cela arrive aux cellules apoptotiques qui, après leur perte de la charge électrique négative de leurs surfaces, entrent en contact avec les protéases qui hydrolysent leurs protéines et les macrophages qui les phagocytent (PILATTE et al, 1993);
- Ils masquent les structures galactosylées qui représentent des sites de fixation pour plusieurs hormones, cytokines,.... (MARINO et al, 2004).

Toutefois, les résidus d'acide sialique ne présentent pas que des rôles biologiques vitaux, ils représentent aussi des points faibles dans la barrière physique (ensemble peau et muqueuses) de l'organisme :

- Ils représentent la matière première pour la bactérie *Tannerella forsythia* qui produit des biofilms avec les résidus d'acide sialique et affecte le parodonte ;
- Ils représentent des récepteurs aux toxines et virus (influenza et autres) qui s'y fixent en induisant leurs effets néfastes pour l'organisme ;
- Les cellules cancéreuses métastatiques expriment une densité élevée de sialoglycoprotéines qui leur confère une charge négative très élevée qui

génère des répulsions électrostatiques qui facilitent leur migration à travers l'organisme (processus de métastase).

- Ils ont encore plusieurs rôles dont : ils peuvent répondre à des besoins élevés du nouveau-né après la naissance par leur présence dans le lait maternel, une nourriture (source de carbone).

3.3. Régulation des rôles et des fonctions de l'acide sialique

Autant l'effet protecteur résultant du jeu des répulsions électrostatiques entre les charges électriques négatives des résidus d'acide sialique, répartis sur les surfaces des structures moléculaires, cellulaires et tissulaires, est bénéfique, autant l'empêchement de la communication et l'interaction intercellulaire et inter tissulaire à la base de toutes les fonctions vitales telle que la régulation métabolique, la transmission de l'influx nerveux, la réparation des lésions, la défense immunitaire, ..., est néfaste.

Heureusement la sialidase appelée aussi « neuraminidase », une glycosidase (la N-acétylneuraminosyl-glycohydrolase), assure un équilibre entre ces deux effets.

Effectivement, cette enzyme est présente dans tous les tissus, toutes les glandes et tous les organes et son activité est corrélée avec l'activité de ceux-ci (MINAMI et *al*, 2021).

Elle clive les liaisons entre l'acide sialique et l'avant-dernier saccharide des chaînes glycosylées, ce qui révèle des sites de fixation aux différentes molécules bioactives présidant aux différents événements métaboliques, neurologiques, immunologiques, hématologiques, ...

Cette hydrolyse enzymatique détache des résidus d'acide sialique à partir des glycoprotéines, ce qui diminue la charge électrique négative de surface et atténue l'intensité des répulsions électrostatiques. La conséquence en est le rapprochement et l'interaction entre les différentes structures moléculaires, cellulaires et tissulaires.

Comme ces interactions ne doivent pas se faire anarchiquement, l'activité sialidasique ne se conçoit que dans un système de régulation très complexe permettant de concilier entre le besoin de protection et ces indispensables interactions.

Malheureusement, cette enzyme se trouve aussi sur la surface membranaire de certains virus comme les virus influenza A et B. Son action sur les mucines du mucus protecteur de la muqueuse respiratoire, ouvre un passage à ces virus qui pénètrent à l'intérieur des épithéliums respiratoires pour s'y répliquer et se propager (COLMAN et al, 1985).

Conclusion

Les résidus d'acide sialique de la surface des muqueuses des voies respiratoires représentent une barrière dressée contre tous les agents infectieux et empêche toute invasion.

Toute fois, le virus de la grippe, grâce à sa neuraminidase de surface, entame cette barrière et dénude un site de fixation à son hémagglutinine de surface qui lui sert alors de clé qui lui permet d'ouvrir une porte d'entrée dans les épithéliums de la muqueuse des voies respiratoires pour entrer, s'y multiplier et se propager en suite à partir de là ,vers d'autres cellules voisines voire au-de là dans d'autres individus contacts et dans toute la population.

Par conséquent, l'étude des mécanismes physico-chimiques mis en œuvre dans les liaisons neuraminidase-liaison osidique et hémagglutinine-ligand revêt donc un intérêt considérable dans la lutte contre cette maladie très contagieuse et mortelle.

En effet, l'inhibition de ces liaisons peut être un moyen de prévention de la grippe très efficace. Néanmoins, la présence dans tous les tissus de l'organisme et le rôle important dans la régulation de la communication intercellulaire des résidus d'acide sialiques, ainsi que le rôle naturel de l'hémagglutinine dans la coagulation du sang, constituent des obstacles sur cette voie qu'il va falloir contourner pour éviter les effets secondaires qui en découleraient comme la déstabilisation des structures et l'agrégation des érythrocytes.

Dans cette perspective, la recherche d'inhibiteurs non résorbables par la muqueuse respiratoire pour un effet sélectif local, paraît être, une piste incontournable.

Références bibliographiques :

1. Acide sialique : définition, explications, Aquaportail [en ligne], publiée le 7 juillet 2011, <https://www.aquaportail.com/definition-10079-acide-sialique.html>
2. Angstrom, J., S. Teneberg, et al. «Delineation and comparison of danglioside-binding epitopes for the toxins of VibrioCholerae, Escherichia coli, and Clostridiumtetani : evidence for overlapping epitopes.» Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994 ; 91 :11859-11863.
3. Armand Tibi, « NEURAMINIQUE ACIDE », EncyclopædiaUniversalis [en ligne], <https://www.universalis.fr/encyclopedie/acide-neuraminique/>
4. A.Roquilly, F. Trottein, « La grippe et les surinfections bactériennes : menaces et traitements », medecinescience, vol.33, n°.5, mai 2017, https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2017/05/medsci_20173305p528/medsci20173305p528.html
5. AUBRY, P., Gauzere, B, Grippe, Medecinotropical, 22 novembre 2021, www.medecinotropical.com
6. A.Vabret, J. Dina, D. Cuvillon-vimal, E. Nguyen, S.Gouarin, J. Petitjean, J. Brouard, F.Freymuth, « La grippe saisonnière », ncbi, 19 mars 2010. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7126553/>
7. Brenda L, Tesni, « Grippe», Le manuel MSD, Avril 2022, <https://www.msmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/virus-respiratoires/grippe>
8. Caroline Picard. (2014). Virus influenza A réassortants porteurs de neuraminidases du groupe 1 (N1-N4-N5-N8) : impact de la mutation H275Y sur le fitness viral et la résistance aux antiviraux [These de doctorat. Université Claude Bernard –Lyon 1]. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>
9. Carrat, F. et al. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. Am. J. Epidemiol167, 775-785 (2008).
10. Charline, D, «Neutropénie», Santé sur le net, 29 Avril 2020, <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/hematologie/neutropenie/>

11. Chloé, Journo, « Eléments de pathogénèse des infections à virus influenza », Institut français de l'éducation, Janvier 2018, https://accs.ens-lyon.fr/accs/thematiques/immunitet-et-vaccination/thematiques/virus-et-immunite/dossier-grippe/copy2_of_elements-de-pathogenese
12. Claude, Hannoun, «Formes cliniques et pouvoir pathogène», La grippe et ses virus, Saint-Germain-France : Dahlab, 1995, pp.27-28.
13. Claude, Hannoun, «Formes cliniques et pouvoir pathogène», La grippe et ses virus, Saint-Germain-France : Dahlab, 1995, pp.28-29-30-31.
14. Clémence Noyelle. (2011). Médicaments antiviraux spécifiques de la grippe pendant la grippe A (H1N1) 2009 : perception et utilisation des médecins généralistes français [thèse de doctorat. Université Paris Descartes]. <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01329427>
15. Colman, P. M. and C. W. Ward «Structure and diversity of influenza virus neuraminidase.»Curr. Top. Microbiol. Immunol. 1985 ; 114 : 177-255.
16. CONCEICAO TRINDADE Damien. (2020). Pathologies hivernales des voies respiratoires a l'officine : médicaments conseils controversés et alternatives en aromathérapie [Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Limoges]
17. Connor, R. J., Y. Kawaoka, R. G. Webster, and J. C. Paulson. 1994. Receptor specificity in human, avian, and equine H2 and H3 influenza virus isolates. Virology 205:17-23.
18. Corrine, Tutin, «Sous la menace d'une épidémie mondiale de grippe ?», Doctissimo, mis à jour le 21 Octobre 2019, https://www.doctissimo.fr/html/sante/mag_2000/mag1117/sa_1674_grippe.htm
19. David, Béme, «Quels sont les symptômes et la durée de la grippe ?», Doctissimo, 15 Novembre 2021, <https://www.doctissimo.fr/html/dossiers/grippe/9265-grippe-dangers.htm>
20. Delvallée, T, Les virus influenza A : caractéristiques, taxonomie et structure, FUTURA SANTE, 15 novembre 2006, <https://www.futura-science.com/sante/dossiers/medecine-grippe-aviaire-virus-influenza-647/page/2/>
21. Desenclos, J-C, «La transmission aérienne des agents infectueux», EM consulte, Vol.38, No. 8, aout 2008, pp 449-451.

22. «Epidémie de grippe : comment vous protéger ?», Passeport santé, Novembre 2016, <https://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Dossiers/DossierComplexe.aspx?doc=epidemie-de-grippe-comment-vous-protoger>
23. Frank, A.L., Taber, L.H., Wells, C.R., Glezen, W.P. & Paredes, A. Patterns of shedding of myxoviruses and paramyxoviruses in children. *J Infect Dis* 433-441 (1981).
24. Ferguson, N.M. et al. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature* 437, 209-214 (2005).
25. Ferguson, N.M. et al. Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature* 442, 448-452 (2006).
26. Flahault, A. Modélisation mathématique des maladies transmissibles, exemple de la grippe. (2007) at [http://www.srlf.org/Data/upload/file/GrippeA/\(28\)-ModelisationGrippe-A_Flahault\(nov2007\).pdf](http://www.srlf.org/Data/upload/file/GrippeA/(28)-ModelisationGrippe-A_Flahault(nov2007).pdf)
27. Gerlach, D., Wagner, M., Schlott, B., Zahringer, U. and Schmidt, K.H. (2022) Chemical and physicochemical characterization of the sialic acid-specific lectin from *Cepaehortensis*. *FEMS Microbiol Lett*, 214, 61-68.
28. HANNOUN, CLAUDE, La grippe et ses virus, Presses Universitaires de France, boulevard Saint-Germain, Paris : Dahleb, 1995.
29. Hall, C.B., Douglas, R.G.J., Greiman, J.M. & Meagher, M.P. Viral shedding patterns of children with influenza B infection. *J Infect Dis* 610-613 (1979).
30. Hayden, *N Eng J Med*. "Virus de la grippe", Uclouvain, 2006, <https://www.virologie-uclouvain.be/fr/chapitres/exemples-choisis/virus-de-la-grippe>
31. Hirno, S., S. Kelm, et al. «Adhesion of *Helicobacter pylori* strains to alpha2,3-linked sialic acids.» *Glycoconj. J.* 1996 ; 13(6) : 1005-1011.
32. Jacques, Allard, «La grippe», Passeport santé, 08 Avril 2022, <https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=grippe-pm-symptomes-de-la-grippe>
33. Jérôme DUCOUSSOU. (2016). Le virus de la grippe aviaire : Quels risques pour l'homme ? [diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université LORRAINE]. <http://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732810>

34. Julie L. McAuley., Brad P. Gilbertson., Sanja Trifkovic., Lorena E. Brown., Jennifer L. McKimm-Breschkin, « structure et fonctions de la neuraminidase du virus de la grippe », in ACTA NATURAE, N°2, 2009.
35. Keck, F., Manceron, V, En suivant le virus de la grippe aviaire, de Hong Kong a la Dombes, Cairn, 2011, <https://www.cairn.info/huamins-non-humains--9782707165190-page-65.htm>
36. Ketfi. (2019). Orthomyxoviridae [diapositive]
37. «La grippe», Groupe d'expertise et d'informations sur la grippe, <http://grippe-geig.com/la-maladie.html>
38. Lafaurie. L, « Virus : définition, mode d'action, comment le combattre ? », Le journal des femmes, 27 mai 2017, <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2638471-virus-definition-mode-d-action-comment-le-combattre-adn-arn/>
39. Lakadamyali, M., M. J. Rust, and X. Zhuang. 2004. Endocytosis of influenza viruses. *Microbes and Infection* 6:929-936.
40. Loevenbruck, Les protéines virales à la surface du virus H5N1, leur rôle dans la reconnaissance virus-cellule hôte et dans l'infection, Acces, 2017, <https://acces.ens-lyon.fr/acces/thematique/sante/epidemies-et-agents-infectieux/comprendre/grippe-aviaire/lhemagglutinine>
41. Luc Tellaud, Jean, «La grippe et les surinfections bactériennes», Médecine/sciences, Vol.33, No. 5, Mai 2017, pp 528-533.
42. Mario, J. H., M. Hoffman, et al. «Sialyltransferase mRNA abundances in B cells are strictly controlled, correlated with conatelectin binding, and differentially responsive to immune signaling in vitro.» *Glycobiology*. 2004.
43. McAuley JL, Gilbertson BP, Trifkovic S, Brown LE and McKimm-Breschkin JL (2019) Influenza Virus Neuraminidase Structure and Functions. *Front. Microbiol.* 10:39. doi: 10.3389/fmicb.2019.00039
44. Minami A., Kurebayashi Y., Takahashi T., Otsubo T., Ikeda K. and Suzuki T. (2021). The function of sialidase revealed by sialidase activity imaging probe. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 3187.
45. Mosnier. A, Gaillat. J, « La grippe », Groupe d'expertise et d'information sur la grippe, octobre 2021, <https://www.grippe-geig.com/plan.site.html>

46. Mubing, Duan et al, « The induction and consequences of influenza A virus-induced cell death», No 1002, 2018
47. Nayak, D. P., R. A. Balogun, H. Yamada, Z. H. Zhou, and S. Barman. 2009. Influenza virus morphogenesis and budding. *Virus Research* 143:147-161
48. O'Neill, R. E., R. Jaskunas, G. Blobel, P. Palese, and J. Moroianu. 1995. Nuclear import of influenza virus RNA can be mediated by viral nucleoprotein and transport factors required for protein import. *Journal of Biological Chemistry* 270:22701-22704.
49. Paul Van Herzele, « Acide sialique », Zoelho [en ligne], publiée le 1 août 2022, <https://zoelho.com/zoelhofr/publish/Definitives/Siaalzuur.htm>
50. Pilatte, Y., J. Bignon, et al. «Sialic acids as important molecules in the regulation of the immune system : pathophysiological implications of sialidases in immunity.» *Glycobiology* 1993 ;3(3) : 201-218.
51. Sabourin Pauline. (2016). Affinité des virus influenza et distribution de leurs récepteurs chez différents hôtes dont l'homme : implication pour les sauts d'espèces [Thèse de doctorat, Université Paul Sabatier de Toulouse]. <http://oatao.univ-toulouse.fr/>
52. SALIOU, P, Courte histoire du vaccin grippal, GROG, https://www.grog.org/documents/Courte_histoire_du_vaccin_grippal
53. Schenkman, S., M. A. Ferguson, et al. «Mucin-like glycoproteins linked to the membrane by glycosylphosphatidylinositol anchor are the major acceptors of sialic acid in a reaction catalyzed by trans-sialidase in metacyclic forms of Trypanosoma cruzi.» *Mol. Biochem. Parasitol.* 1993 ; 59 : 293-303.
54. Stéphane, Barry ; Luc, Hessel ; Norbert, Gualde, « La grippe, une menace éternelle » in CBMH, Vol.20, N° .2, 2007, p.445-466.
55. Sylvie GOTLIBOXICZ & Elena BIZZOTTO, «Combien de temps durent les symptômes de la grippe ?», Santé magazine, mis à jour le 29 septembre 2020, <https://www.santemagazine.fr/sante/maladies/maladies-infectieuses/maladies-virales/grippe/combien-de-temps-durent-les-symptomes-de-la-grippe-304996>
56. Sylvie PILLET. (s.d.). Immunité antigrippale [diapositive]. Sylvie.pillet@univ-st-etienne.fr

57. Thérèse, Delvallée, «Les virus influenza A : caractéristiques, taxonomie et structure», Futura santé, 15 Novembre 2006, <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-grippe-aviaire-virus-influenza-647/page/2/>
58. Teresa NOGUEIRA & Rita PONCE. (2019). Virus de la grippe : Les défis du système immunitaire et de la médecine à la lumière de l'évolution. <http://creativecommons.org>
59. Thotakura, N. R., M. W. Szkudlinski, et al. «Structure function studies of oligosaccharides of recombinant human thyrotropin by sequential deglycosylation and resialylation.» *Glycobiology* 1994 ; 4 : 525-533.
60. « Transmission de la grippe », GlobalSecurity.org, Juillet 2011, https://www.globalsecurity.org/security/ops/hsc-scen-3_flu-transmission.htm
61. Vincent, Thizeau, «La grippe : une maladie qui touche les voies respiratoires», Lycée Louis Bascan, 30 Août 2009, <https://lyc-bascan.fr/la-grippe-une-maladie-qui-touche-les-voies-respiratoires/>
62. VO Ho Hong Hai. (2011). Elaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques à l'encontre du virus de la grippe [Thèse de doctorat. Université Claude Bernard Lyon 1]
63. Vynnycky, E., Trindall, A. & Mangtani, P. Estimates of the reproduction numbers of Spanish influenza using morbidity data. *Int J Epidemiol* 36, 881-889 (2007).
64. WARNER, GEORGES H, La grippe, Paris : PUF, 1973
65. Wilson, I. A., J. J. Skehel, and D. C. Wiley. 1981. Structure of the haemagglutinin membrane glycoprotein of influenza virus at 3 Å resolution. *Nature* 289:366-373.
66. World Health Organization Writing Group Nonpharmaceutical interventions for pandemic influenza, International measures. *Emerg Infect Dis* 12, 81-87 (2006).
67. Wright, P., Neumann, G. & Kawakami, Y. Orthomyxoviridae. *Fields Virology* (2009).
68. Zeineb M'hamdi. (2021). Effets de différentes combinaisons de traitements chez des souris immunosupprimées infectées par un virus adapté A H3N2 et évaluation de l'impact de la mutation de résistance au baloxavir (PA/I38T) sur le fitness viral [thèse de doctorat. Université Laval]