

A. MAMMETTE

VIROLOGIE

c o l l e c t i o n a z a y

MEDICALE

□ PRESSES
□ UNIVER□
□ SITAIRÉS
□ DE □ LYON

Chez le même éditeur :

Collection AZAY

— *Bactériologie médicale*, sous la dir. de Jean-Pierre Flandrois, 1997, 314 p. – ISBN 2-7297-0567-8.

— *Hygiène hospitalière*, N. Hygis, 1998, 670 p. – ISBN 2-7297-0589-9.

— *Cardiologie*, 1^{er}, 2^e et 3^e cycles de médecine générale, préparation au concours de l'internat, collège des enseignants de Cardiologie, université Claude Bernard Lyon I, sous la dir. de Xavier André-Fouët, 1999, 910 p. – ISBN 2-7297-0636-4.

© PRESSES UNIVERSITAIRES DE LYON, 2002
80, Boulevard de la Croix-Rousse – BP 4371
69242 Lyon cedex 04

ISBN 2-7297-0663-1
ISSN 1275-613X

Sommaire

<i>Introduction et définitions</i>	7
1. VIROLOGIE GÉNÉRALE	11
Chapitre 1 : Les virus : structure et classification.....	13
Chapitre 2 : La multiplication virale	23
Chapitre 3 : Génétique et évolution des virus. Facteurs de virulence	51
Chapitre 4 : Réponse de l'organisme à l'infection virale. Interférons	69
Chapitre 5 : Pathogénèse des infections virales.....	97
Chapitre 6 : Le pouvoir oncogène des virus.....	131
Chapitre 7 : Épidémiologie des maladies virales. Prévention, maîtrise et éradication.....	149
Chapitre 8 : Sécurité virale	173
Chapitre 9 : Méthodes de diagnostic en virologie.....	187
Chapitre 10 : Les antiviraux	211
Chapitre 11 : Antiseptiques et désinfectants.....	225
Chapitre 12 : Utilisation des vecteurs viraux en thérapie génique.....	235
Chapitre 13 : Les vaccins viraux.....	245
2. VIROLOGIE SYSTÉMATIQUE	263
Chapitre 14 : <i>Picornaviridae</i>	265
Chapitre 15 : <i>Picornaviridae</i> : le virus de l'Hépatite A (HAV).....	281
Chapitre 16 : <i>Caliciviridae</i>	285
Chapitre 17 : Le virus de l'Hépatite E	291
Chapitre 18 : <i>Astroviridae</i>	297
Chapitre 19 : <i>Coronaviridae</i>	303
Chapitre 20 : <i>Togaviridae</i> : les Alphavirus.....	309
Chapitre 21 : <i>Togaviridae</i> : le virus de la rubéole	315
Chapitre 22 : <i>Flaviviridae</i> : les flavivirus	323
Chapitre 23 : <i>Flaviviridae</i> : le virus de l'Hépatite C.....	329
Chapitre 24 : <i>Flaviviridae</i> : le virus de l'Hépatite G (HGV)	353
Chapitre 25 : <i>Bornaviridae</i>	359
Chapitre 26 : <i>Filoviridae</i> : les virus de Marburg et Ebola	363
Chapitre 27 : <i>Rhabdoviridae</i> : le virus de la rage	369
Chapitre 28 : <i>Paramyxoviridae</i>	383
Chapitre 29 : <i>Orthomyxoviridae</i> : les virus influenza	407
Chapitre 30 : <i>Bunyaviridae</i>	421
Chapitre 31 : <i>Arenaviridae</i>	427

Chapitre 32 : <i>Reoviridae</i>	433
Chapitre 33 : <i>Circinoviridae</i> : Virus Transmissible par Tansfusion (TTV)	447
Chapitre 34 : <i>Parvoviridae</i> : le Parvovirus B19	453
Chapitre 35 : <i>Poxviridae</i>	459
Chapitre 36 : <i>Adenoviridae</i> : les adénovirus humains	463
Chapitre 37 : <i>Polyomaviridae</i>	469
Chapitre 38 : <i>Papillomaviridae</i> : les papillomavirus humains	477
Chapitre 39 : <i>Herpesviridae</i> : caractères généraux.....	485
Chapitre 40 : <i>Herpesviridae</i> : le virus <i>Herpes Simplex</i>	491
Chapitre 41 : <i>Herpesviridae</i> : le virus de la Varicelle et du Zona.....	503
Chapitre 42 : <i>Herpesviridae</i> : le Cytomégalovirus humain	511
Chapitre 43 : <i>Herpesviridae</i> : le virus Epstein-Barr	523
Chapitre 44 : <i>Herpesviridae</i> : les Herpesvirus humains 6, 7 et 8.....	535
Chapitre 45 : <i>Hepadnaviridae</i> : le virus de l'Hépatite B et le virus satellite D ou Delta.....	545
Chapitre 46 : <i>Retroviridae</i> : le virus de l'immunodéficience humaine (HIV)	569
Chapitre 47 : <i>Retroviridae</i> : les virus HTLV (<i>Human T-cell Lymphotropic Virus</i>).....	595
Chapitre 48 : Les agents transmissibles non conventionnels ou prions.....	601
3. GRANDS SYNDROMES.....	619
Chapitre 49 : Infections virales respiratoires	621
Chapitre 50 : Les gastro-entérites virales	627
Chapitre 51 : Les hépatites d'étiologie virale	635
Chapitre 52 : Diagnostic des infections virales neuro-méningées	641
Chapitre 53 : Pathologie gynécologique viro-induites.....	653
Chapitre 54 : Infections virales congénitales et périnatales	663
Chapitre 55 : Les dermatoses virales	673
Chapitre 56 : Médecine interne et virus	681
Chapitre 57 : Les infections virales chez le sujet immunodéprimé	695
Chapitre 58 : Les infections nosocomiales virales	707
Chapitre 59 : Voyages et risque viral	721
<i>Annexes</i>	733
Annexe 1 : Autres virus d'intérêt médical	733
Annexe 2 : Taxonomie des virus infectant les vertébrés.....	735
Annexe 3 : Maladies virales et leurs agents étiologiques.....	747

Introduction et définitions

Pierre Pothier

L'existence de maladie virale telle que la rage, la poliomyélite, les oreillons, le zona ou la variole est rapportée dès l'antiquité. C'est aussi dans les textes antiques que l'on trouve la première mention du terme « virus » (Virgile, « les Géorgiques », 70-19 av. J.-C.). Mais ce terme n'avait pas le sens qu'on lui connaît aujourd'hui, il signifiait « poison ». Jusqu'à l'aube du 20^e siècle, ce terme virus a été indifféremment utilisé pour signifier poison, miasme, parasite, ferment ou semence.

1. LES PREMIÈRES VACCINATIONS ET LES PRÉMICES DE LA MICROBIOLOGIE

Les premières « vaccinations » ont été pratiquées en Inde et en Chine dès le 11^e siècle. Le procédé consistait à inoculer aux sujets sains du matériel de pustule de variole ; cette pratique ne fut introduite en Europe qu'au 18^e siècle et appelée alors « variolisation ».

Edward JENNER, un médecin de campagne anglais qui lui même avait subi la variolisation, fut le premier à utiliser les principes sur lesquels reposent les méthodes modernes de l'immunisation antivirale. Il démontra en 1796 qu'en inoculant le cow-pox, une maladie bénigne de la vache, il pouvait protéger l'homme de la variole. C'est de ces expériences que dérive le terme vaccination (du latin *vacca* = vache) qui fut donné par **PASTEUR** en 1881 en hommage à Jenner.

Louis PASTEUR (1822-1895) et ses élèves, notamment **Émile ROUX** (1853-1933), découvrirent à la fin du 19^e siècle les principes d'inactivation et d'atténuation des virus (vaccination contre la rage). Ce fut une étape fondamentale pour la réalisation des nouveaux vaccins qui allaient révolutionner la médecine.

La fin du 19^e siècle fut marquée par des avancées importantes en microbiologie. Le deuxième artisan de cette « révolution microbiologique » fut **Robert KOCH** (1843-1910). Il étudia et appliqua les critères permettant d'attribuer à un agent pathogène la responsabilité d'une maladie spécifique. Ces critères seront ultérieurement dénommés les « **postulats de Koch** », ils sont les suivants :

1. Le microorganisme doit être régulièrement retrouvé au cours de la maladie considérée et associée aux lésions caractéristiques de celle-ci.
2. Le microorganisme doit être isolé de l'hôte malade et pouvoir se multiplier en culture.
3. Le microorganisme introduit chez des animaux sensibles doit reproduire la maladie.
4. Le même microorganisme doit être ré-isolé à partir de ces animaux infectés expérimentalement.

2. DE LA DÉCOUVERTE DES VIRUS À LEUR CARACTÉRISATION

Les pionniers de cette « révolution microbiologique » ont permis des avancées considérables dans nos connaissances des maladies virales et leur prévention. On ne peut occulter les liens existant entre ces progrès et les travaux ultérieurs qui ont permis la découverte des virus. En voici, les artisans.

Dmitri Iosifovich IVANOVSKI apporta en la preuve 1892 qu'un agent pathogène plus petit que toutes les bactéries connues était responsable de la mosaïque du tabac (maladie du tabac dont la contagiosité avait été démontrée en 1886 par Mayer).

Six années plus tard, **Martinus Willem BEIRJERINCK** montra que le principe filtrant responsable de la mosaïque du tabac ne diffusait pas dans l'agar, se multipliait dans de jeunes plants de tabac et qu'il survivait dans les feuilles de tabac desséchées. Il conclut que l'agent de la mosaïque du tabac n'était ni une toxine ni un microorganisme classique mais une particule soluble capable de se multiplier, qu'il dénomma « *contaginum vivum fluidum* ». La même année, **LÖFFLER et FROSCH** découvrirent le caractère ultrafiltrant de l'agent de la fièvre aphteuse, une épizootie redoutable chez les bovins.

Rapidement, d'autres agents infectieux filtrants furent identifiés, notamment celui d'une maladie humaine la fièvre jaune. En 1901, **REED et CAROLL** établirent que cette maladie était due à un agent filtrant transmis par un moustique.

Une autre étape importante fut la découverte que des agents ultrafiltrables pouvaient être responsables de leucémies ou de tumeurs chez le poulet (**ELLERMAN et BANG, 1908 ; Peyton ROUS, 1911**).

De nouveaux agents infectieux ultrafiltrables furent découverts. Les améliorations des techniques concernant l'ultrafiltration, les méthodes physico-chimique et biochimique permirent de mieux cerner la taille de ces agents infectieux. Des cristaux infectieux de la mosaïque du tabac furent même obtenus (1935). Mais la structure et la morphologie des virus ne purent être établies que par l'utilisation du microscope électronique à partir de 1939 et de la diffraction des rayons X (1941). Après 1949, les techniques de cultures cellulaires devinrent accessibles et permirent l'isolement et la caractérisation de nouveaux virus.

3. DE LA DÉFINITION DES VIRUS AUX CRITÈRES DE CLASSIFICATION

Ces nouvelles techniques ont permis aux virologues de caractériser la structure des virus (symétrie de la capsid, présence ou absence d'enveloppe), mais la définition des virus était discutée. La taille, critère qui avait permis leur identification, n'était pas satisfaisante. Il y a en effet une très grande diversité de taille parmi les virus et certaines bactéries sont de petites tailles.

En 1953, **André LWOFF** donna une définition du **virion** qui est maintenant unanimement reconnue.

1. **Le virion ne possède qu'un seul type d'acide nucléique : soit de l'ARN, soit de l'ADN.**
2. **Il se reproduit uniquement à partir de son matériel génétique.**
3. **Il est incapable de croître et de se diviser.**
4. **Son génome n'a aucune information pour la synthèse d'enzymes du métabolisme intermédiaire.**
5. **C'est un parasite absolu de la cellule hôte.**

Cette définition faisait des virus un monde à part différent des cellules et des bactéries, c'est-à-dire différent des organismes et des microorganismes. Le **virion** est le produit final du développement viral, il est constitué d'une **nucléocapside** (génome + capsid) enveloppée ou non. Le virion constitue une **unité infectieuse**.

En 1962, **LWOFF, HORNE et TOURNIER** avançaient un schéma de classification de tous les virus selon un système linnéen. Un des points importants était que cette classification regroupait les virus en fonction de leurs caractéristiques et non en fonction de leur hôte. Les quatre caractères retenus pour cette classification étaient :

1. **La nature de l'acide nucléique du virion.**
2. **La symétrie de la capsid.**
3. **La présence ou l'absence d'enveloppe.**
4. **La taille du virion et de la capsid.**

Ces critères ainsi que quelques autres ajoutés par la suite ont permis de dénombrer en 1995 environ 4000 virus infectant les bactéries, les plantes ou les animaux. Ces virus sont répartis dans 71 familles et 164 genres.

1.
VIROLOGIE GÉNÉRALE

Chapitre 1

LES VIRUS :

STRUCTURE ET CLASSIFICATION

Jean-Claude Nicolas

Avant le XX^e siècle le mot virus était utilisé pour désigner n'importe quel Agent infectieux. Par la suite, il a été réservé aux agents infectieux non visibles en microscopie optique, ne poussant pas sur milieux de culture bactériens, et n'étant pas retenus par les filtres bactériens. Ce n'est que plus tard que les virus furent définis par leurs caractères morphologiques, physicochimiques et culturels.

Les virus infectent les mammifères, les poissons, les insectes, les bactéries et les végétaux. Plus de deux cents espèces peuvent infecter l'homme avec des degrés de gravité variés.

De nombreux virus sont responsables d'infections inapparentes ou bénignes (Adénovirus, Rhinovirus...), d'autres sont associés à des infections beaucoup plus graves (virus des hépatites, *Herpesviridae*, virus de l'immuno-déficience humaine...)

1. STRUCTURE

Les virus sont composés de deux éléments constants : un acide nucléique appelé génome et une structure protéique entourant et protégeant le génome, appelée capsid. L'association du génome et de la capsid constitue la nucléocapsid. Une troisième structure, entourant la capsid, appelée enveloppe ou péplos est présente chez certains virus. En raison de leur structure simplifiée, les virus sont des parasites intracellulaires obligatoires utilisant la machinerie cellulaire pour assurer leur propre réplication.

1.1. L'acide nucléique viral

Le génome viral contient la totalité de l'information génétique de la particule virale. De taille réduite, sa capacité de codage est faible, allant de

quelques gènes pour les virus les plus petits (Entérovirus, Parvovirus) à quelques centaines pour les virus les plus gros (Poxvirus, Herpesvirus)

Le génome d'un virus est constitué d'un acide nucléique ARN ou ADN, bicaténaire ou monocaténaire, linéaire ou circulaire, segmenté ou non segmenté (tableau 1.1).







				Exemples
ADN PM $3 \times 10^6 - 160 \times 10^6$	Monocaténaire			<i>Parvoviridae</i>
		Bicaténaire	Linéaire	
	Circulaire			
		Partiellement bicaténaire		
ADN PM $2,5 \times 10^6 - 15 \times 10^6$	Monocaténaire	Linéaire		<i>Picornaviridae</i> <i>Togaviridae</i>
			Bicaténaire	Segmenté
	Segmenté			

Tableau 1.1
Différentes structures des génomes viraux

La nature de l'acide nucléique viral constitue un premier critère de classification des virus.

1.2. La capside

La capacité de codage des acides nucléiques viraux étant limitée, les capsides virales sont édifiées à partir de la polymérisation d'une seule ou d'un petit nombre de sous-unités protéiques.

Ces assemblages s'associent à l'acide nucléique viral pour constituer des nucléocapsides virales. Elles sont organisées suivant 2 types de symétrie :

- la symétrie est cubique : la nucléocapside a la forme d'un icosaèdre,
- la symétrie est hélicoïdale : la nucléocapside a la forme d'une hélice.

La symétrie de la capside constitue un deuxième critère de classification des virus.

1.2.1. Nucléocapside à symétrie hélicoïdale (figure 1.1)

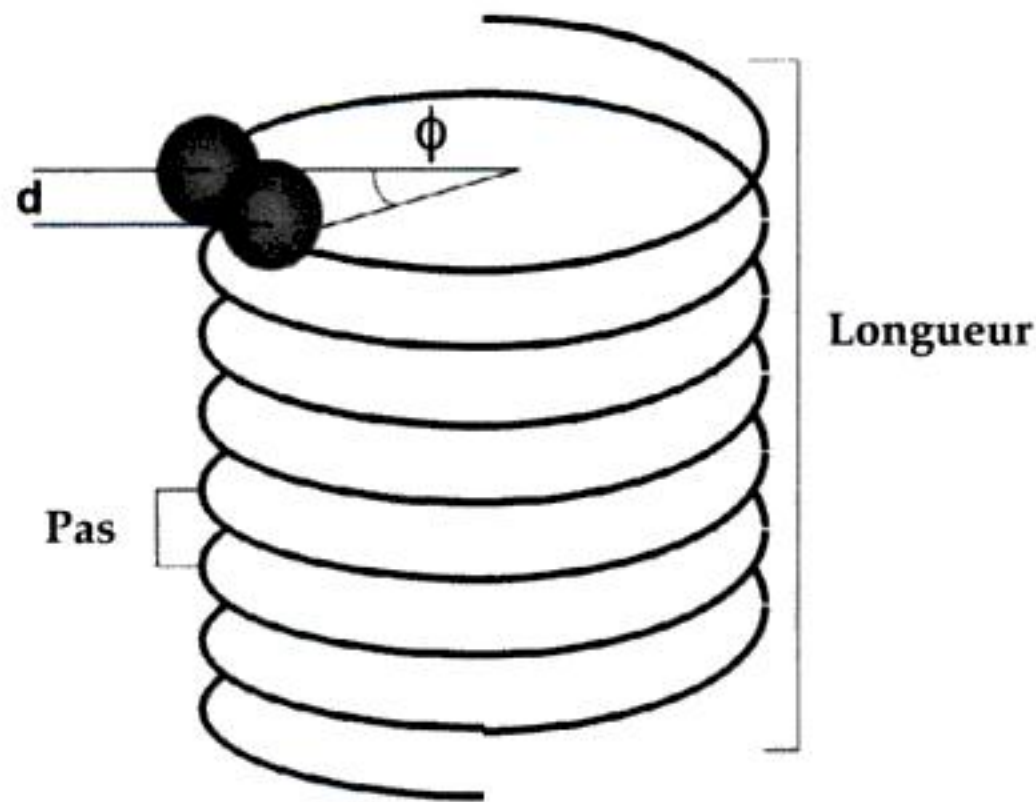


Figure 1.1
Structure d'une hélice

Dans une hélice, les points équivalents se déduisent les uns des autres par rotation d'angle ϕ combinée à une translation d parallèle à l'axe de rotation. On pourra donc définir pour un virus à symétrie hélicoïdale le nombre de sous-unités protéiques, par tour d'hélice (ou pas de l'hélice), l'angle ϕ , la distance d et la longueur de l'hélice.

Le virus de la mosaïque du tabac VMT est l'exemple de virus à symétrie hélicoïdale le mieux étudié. On sait que ce virus se présente sous la forme d'un bâtonnet rigide et creux de 300 nm de long sur 17 nm de diamètre. Ce virus possède un génome à ARN monocaténaire disposé en hélice et protégé par 2200 unités de structures protéiques toutes identiques (figure 1.2).

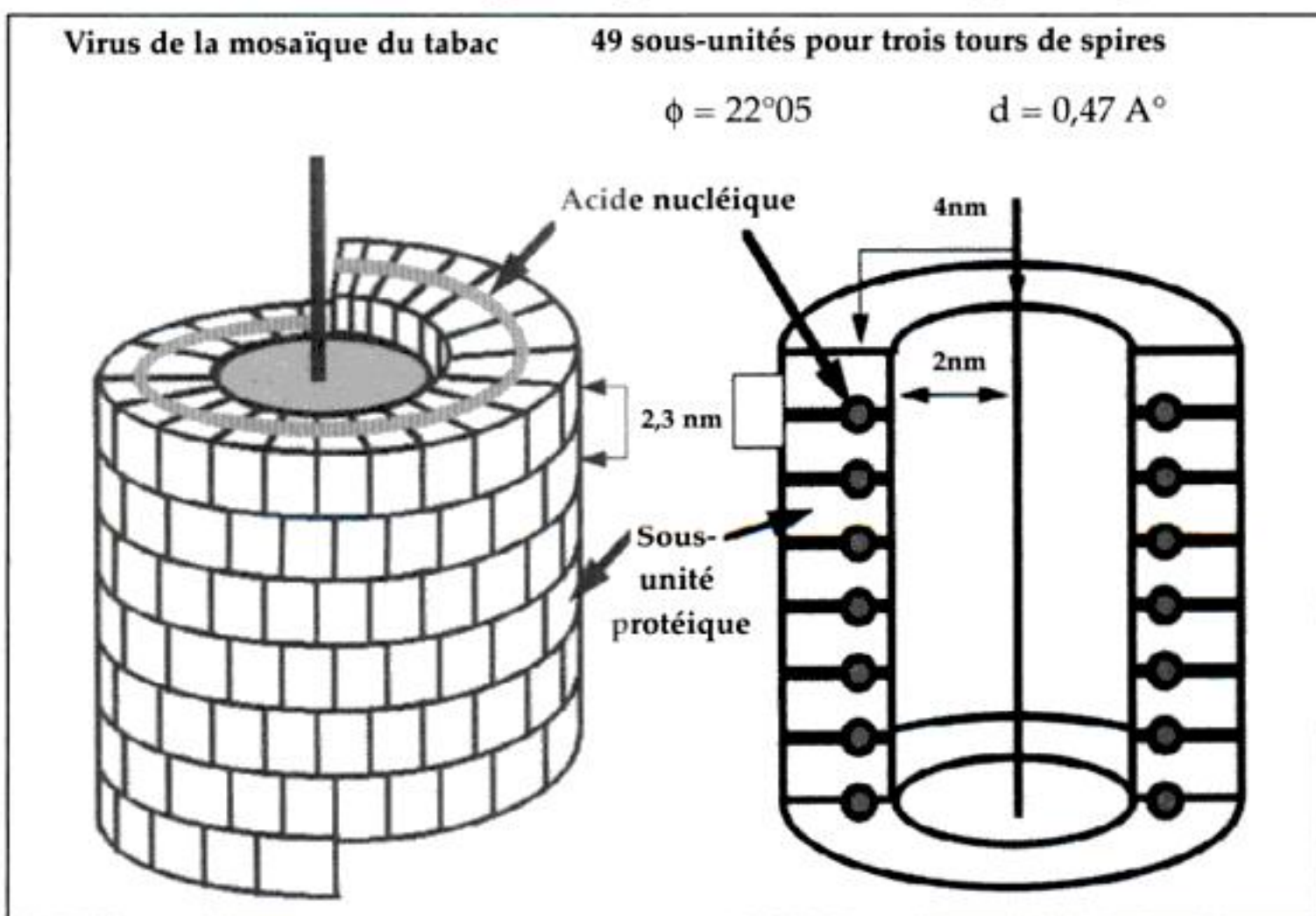


Figure 1.2
Structure du virus de la mosaïque du tabac

Chaque unité de structure est constituée d'un polypeptide de 175 000 daltons ayant une structure tertiaire telle que la superposition et la juxtaposition des unités de structure le long de l'hélice engendrent un canal dans lequel sera disposé l'acide nucléique (figures 1.2 et 1.3).

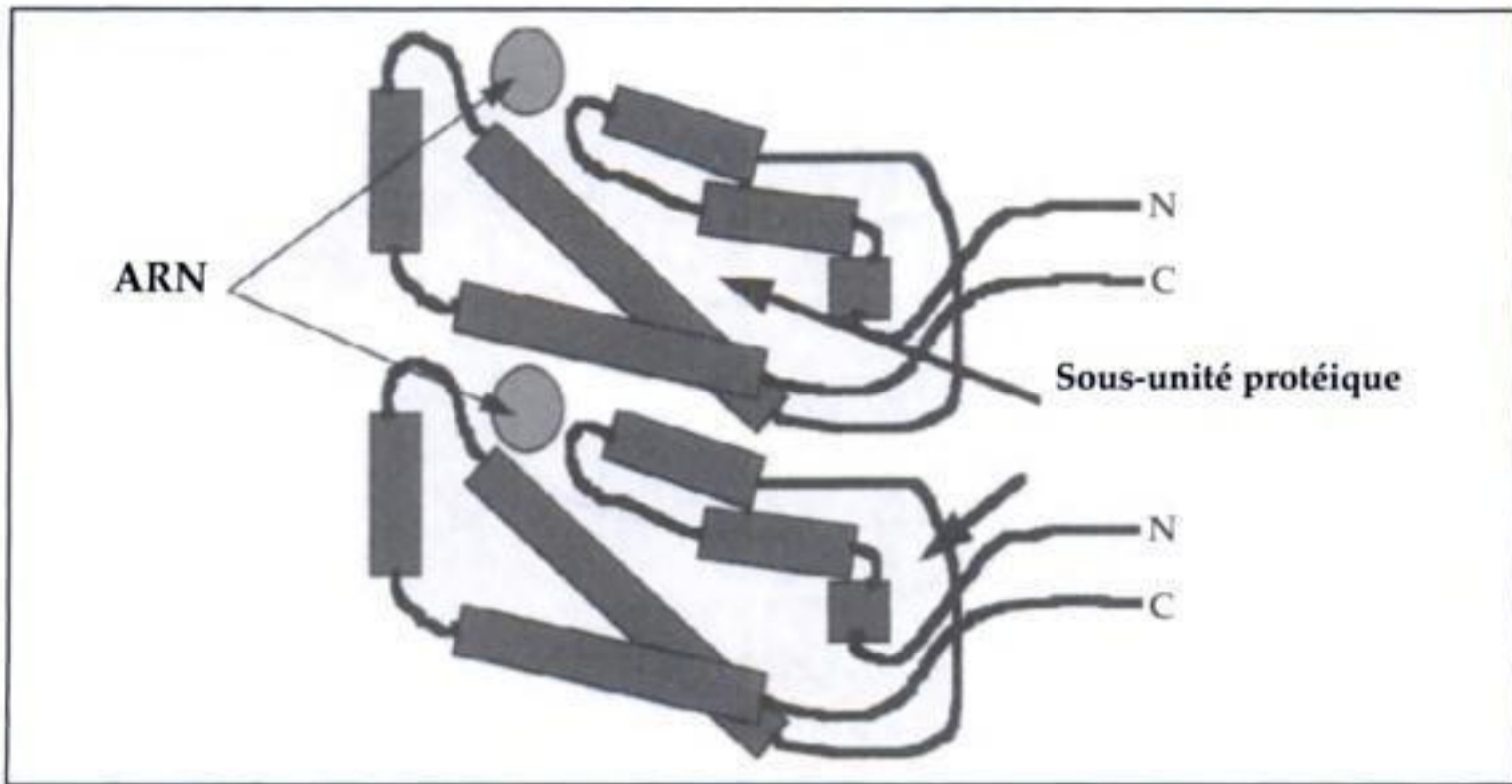


Figure 1.3

Structure protéique des sous-unités de la capsid du virus VMT

La symétrie hélicoïdale existe aussi chez de nombreux virus animaux, en particulier les myxovirus et le virus de la rage.

1.2.2. Nucléocapside à symétrie icosaédrique ou cubique

Dans le cas de la symétrie cubique, les sous-unités protéiques sont regroupées pour réaliser un volume qui présente les propriétés de symétrie d'un icosaèdre.

L'icosaèdre est une structure géométrique faite de triangles équilatéraux comportant 12 sommets, 20 faces et 30 arêtes (figure 1.4).

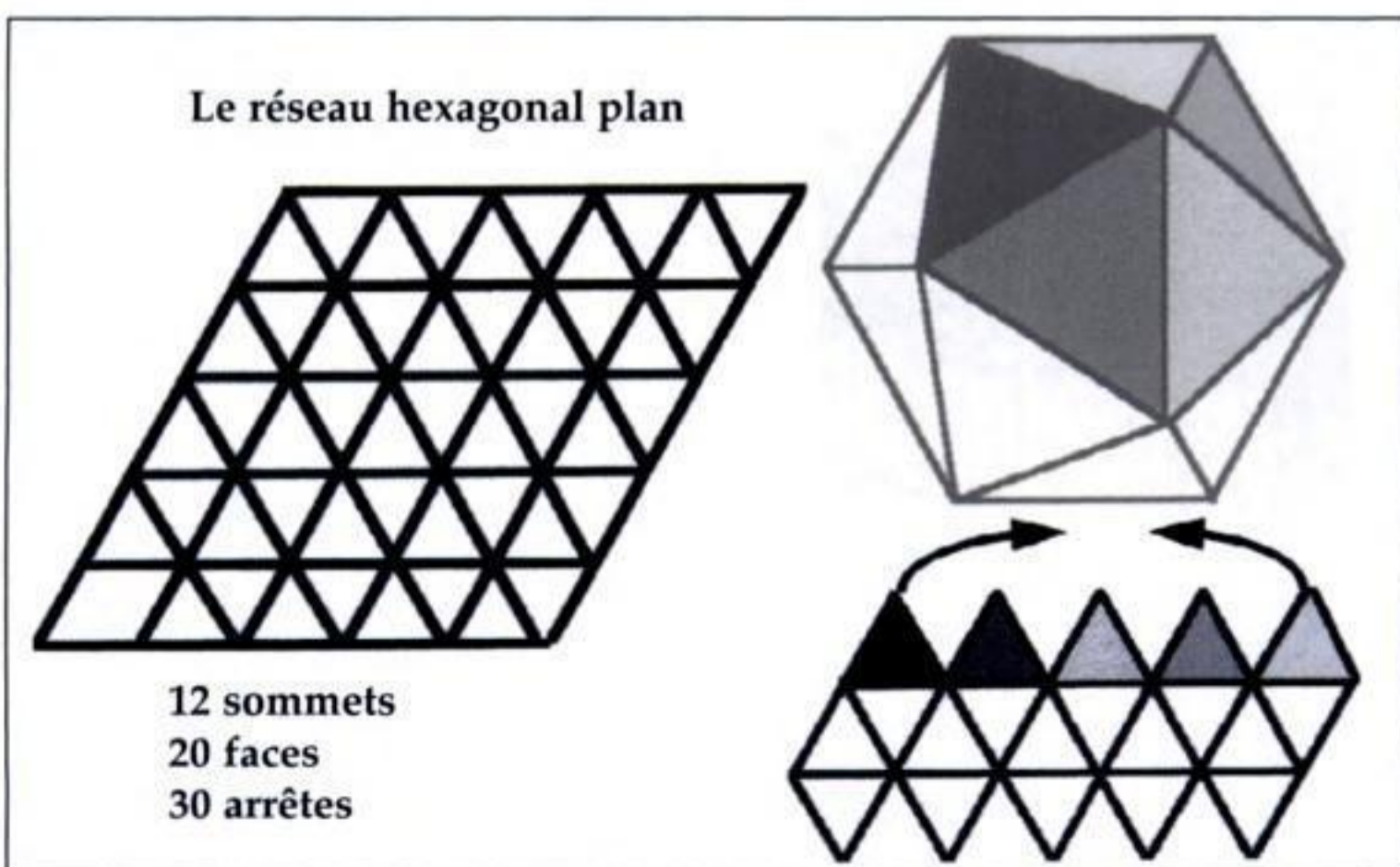


Figure 1.4

Schéma d'un icosaèdre obtenu par le repliement d'un réseau hexagonal plan



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

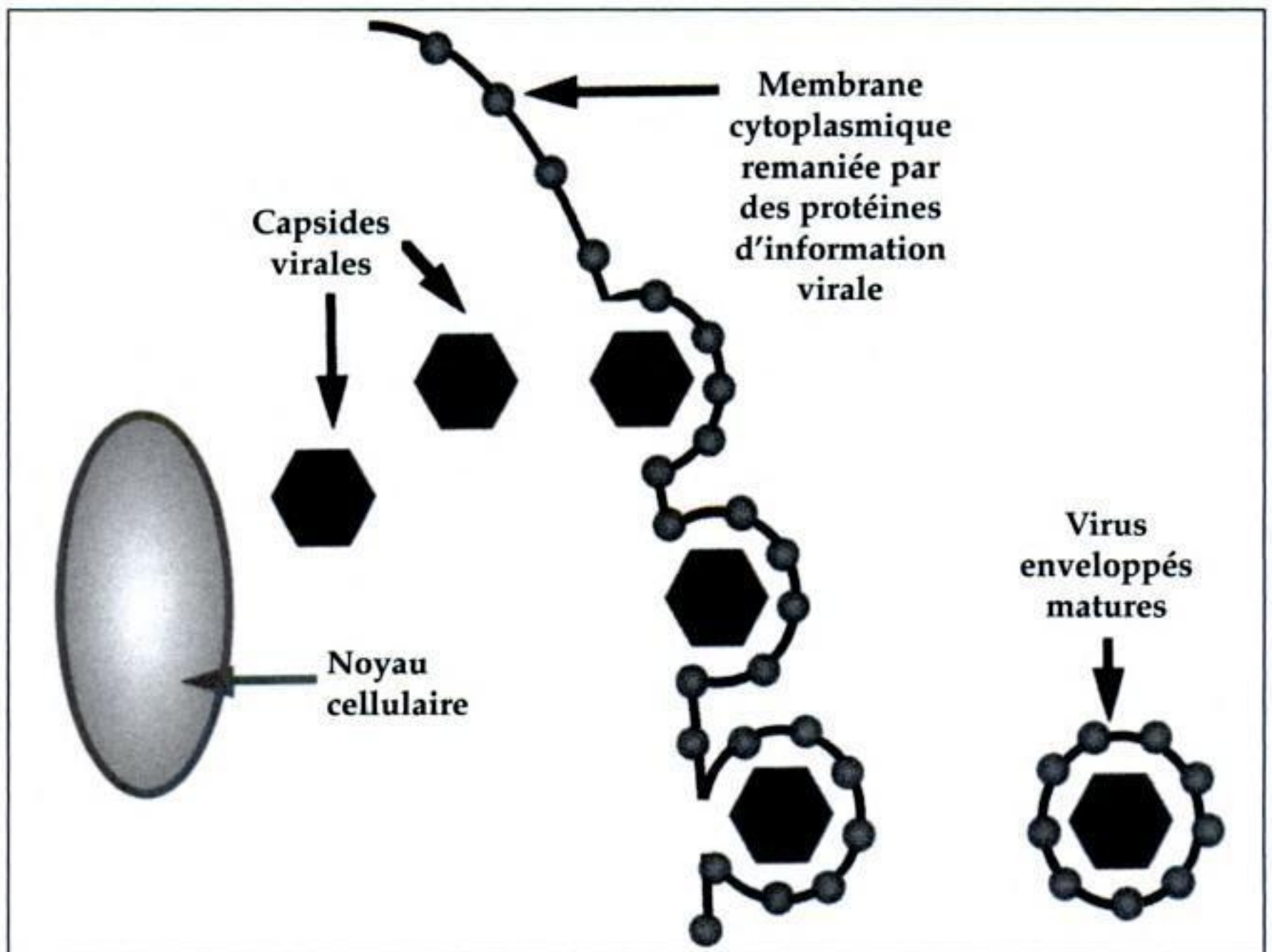


Figure 1.6

Processus d'enveloppement de la capside virale par bourgeonnement à travers la membrane cytoplasmique

La nature glucido-lipido-protéique de l'enveloppe virale modifie les caractéristiques physicochimiques des particules virales. Elles deviennent sensibles aux solvants des lipides alors que les virus nus sont résistants. Cette fragilité supplémentaire aura aussi des conséquences sur le plan épidémiologique. Classiquement les virus enveloppés sont moins résistants dans le milieu extérieur et ne sont transmissibles que par contamination directe (HSV, HIV, toutefois certains virus tels ceux des hépatites B et C bien qu'enveloppés sont très résistants). À l'opposé, les virus nus sont plus résistants et seront impliqués dans des contaminations indirectes par le relais d'aliments souillés (hépatite A, poliovirus). Enfin, cette fragilité aura des conséquences sur le transport des prélèvements. Ceux suspects de contenir des virus à enveloppe devront être effectués à très basse température (-80°C) si on veut maintenir leur infectiosité.

2. CLASSIFICATION ET NOMENCLATURE DES VIRUS

Le système de classification universel des virus est fondé sur la nature et la structure du génome viral, la symétrie de la capside, la présence ou non d'une enveloppe glycoprotéique. Il a été proposé en 1962 par Lwoff, Horne et Tournier et est utilisé par le Comité International de Taxonomie des virus.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

3. QUELQUES EXEMPLES D'INTERACTION VIRUS-RÉCEPTEUR CELLULAIRE

3.1. Les picornavirus

Les rhinovirus comprennent 102 sérotypes différents et sont classés en trois groupes en fonction du récepteur cellulaire sur lequel ils se fixent : le groupe majeur comporte 91 sérotypes, le groupe mineur est constitué de 10 sérotypes, et le troisième groupe est représenté par le sérotype 87. Le récepteur du groupe majeur, identifié récemment, est la molécule d'adhérence ICAM1. Les virions se fixent sur leur récepteur par l'intermédiaire du domaine 1 Nh terminal extra-cellulaire d'ICAM1. L'utilisation de protéines recombinantes a permis de montrer qu'une molécule d'ICAM1 peut se fixer sur chacune des 60 faces de la capside icosaédrique. La formation de ce complexe entraîne des modifications conformationnelles aboutissant à la décapsidation du virion et à la libération de l'ARN viral (figure 1.7). La stabilité du complexe virus-récepteur et le processus de décapsidation semblent varier selon les sérotypes. La molécule ICAM1 est donc responsable de la fixation des rhinovirus du groupe majeur sur la membrane cellulaire et joue également un rôle dans la décapsidation *in vivo* en conjonction avec d'autres facteurs.

Les poliovirus utilisent le récepteur cellulaire PVR (Polio Virus Récepteur) appartenant à la superfamille des immunoglobulines et le mécanisme de pénétration est comparable à celui des rhinovirus.

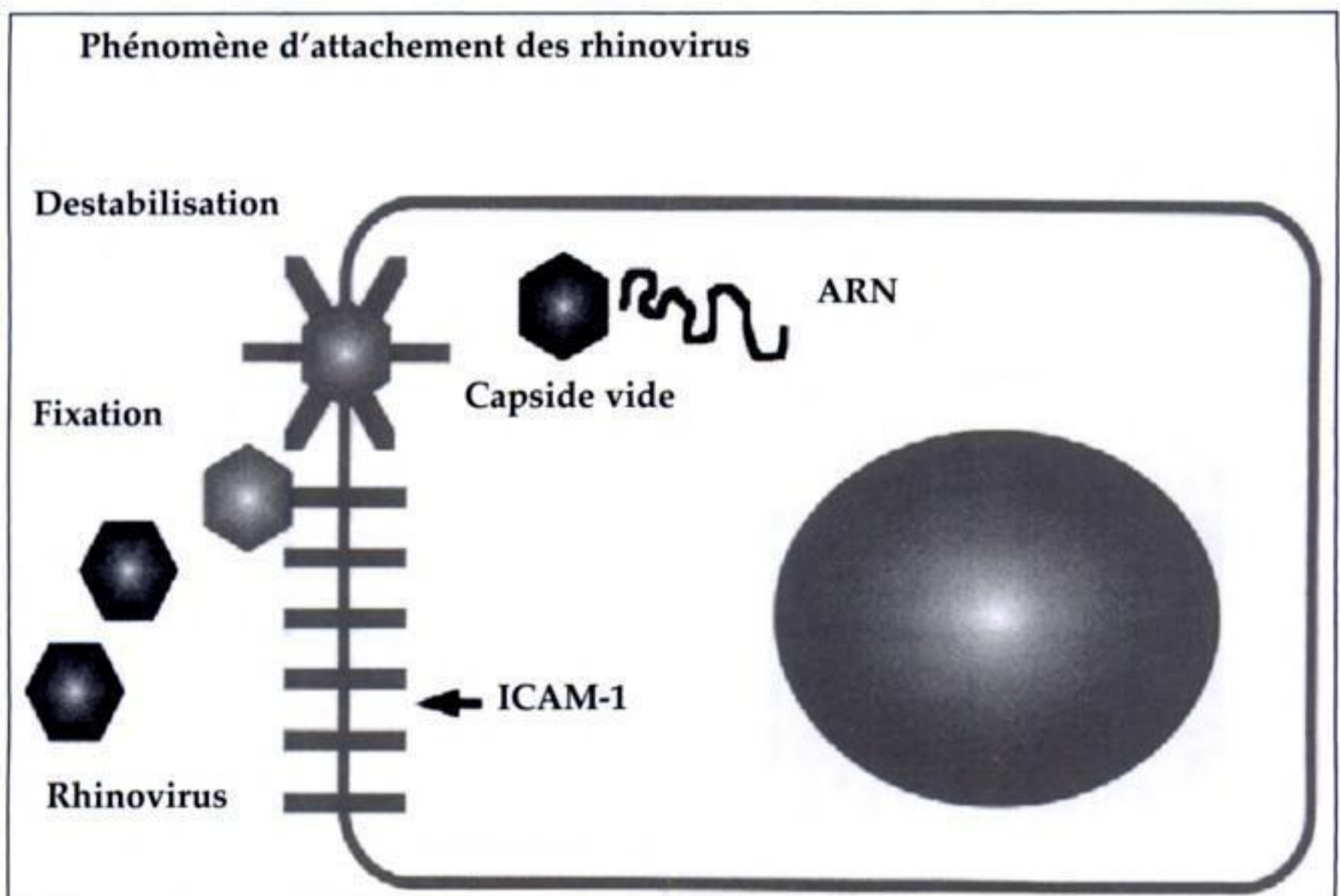


Figure 1.7

Les molécules ICAM-1, récepteurs cellulaires des rhinovirus, fixent et déstabilisent les particules virales, provoquant ainsi le phénomène de décapsidation

3.2. Le virus de la grippe (figure 1.8)

Il existe trois protéines différentes ancrées dans l'enveloppe virale du virus de la grippe ; l'hémagglutinine, la neuraminidase, la protéine M2. L'hémagglutinine participe à la fixation du virion sur la membrane cellulaire en se fixant sur des récepteurs glycoprotéiques retrouvés sur la membrane cellulaire.

L'hémagglutinine a trois rôles majeurs :

- elle se fixe sur les récepteurs cellulaires contenant de l'acide sialique,
- elle est responsable de la pénétration du virus dans le cytoplasme cellulaire intervenant dans la fusion de la membrane de la vésicule d'endocytose avec la membrane endosomiale. Ceci a pour conséquence une libération de la nucléocapside virale dans le cytoplasme,
- l'hémagglutinine représente l'antigène le plus important dans l'induction d'anticorps neutralisants.

Le génome du virus de la grippe comprend 8 segments d'ARN monocaténaire. L'hémagglutinine est codée par le segment 4.

Le rôle précis de la neuraminidase n'est pas encore bien établi.

Son activité biologique consiste à libérer l'acide sialique des glycoprotéines. La neuraminidase interviendrait dans le transport de la particule virale au travers de la barrière de mucine tapissant l'épithélium respiratoire, permettant au virus d'atteindre les cellules cibles. La neuraminidase interviendrait aussi dans la libération de la particule virale au moment du bourgeonnement. La neuraminidase est codée par le segment 6.

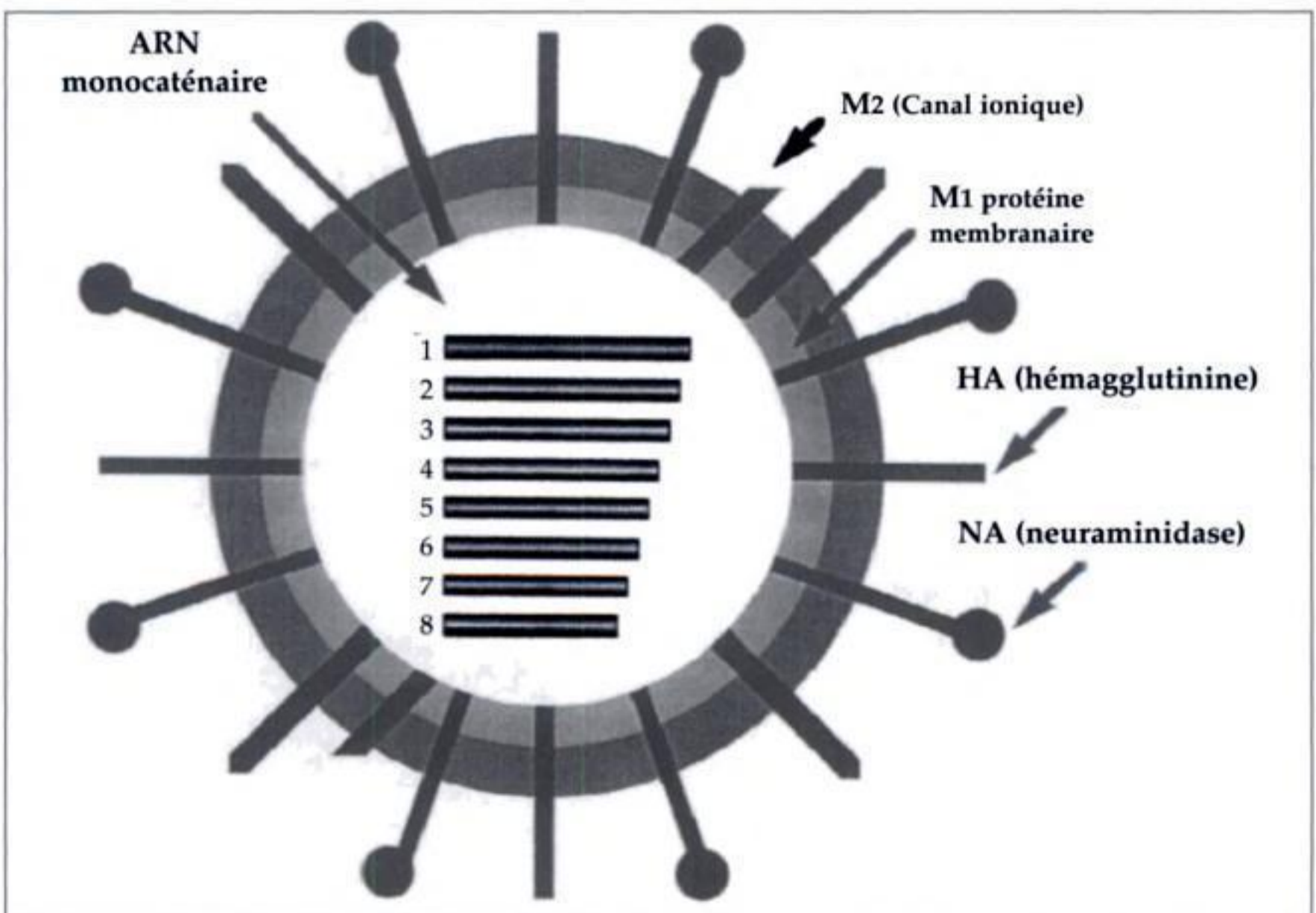


Figure 1.8

Structure schématique du virus de la grippe

3.3. Le virus de l'immunodéficience humaine

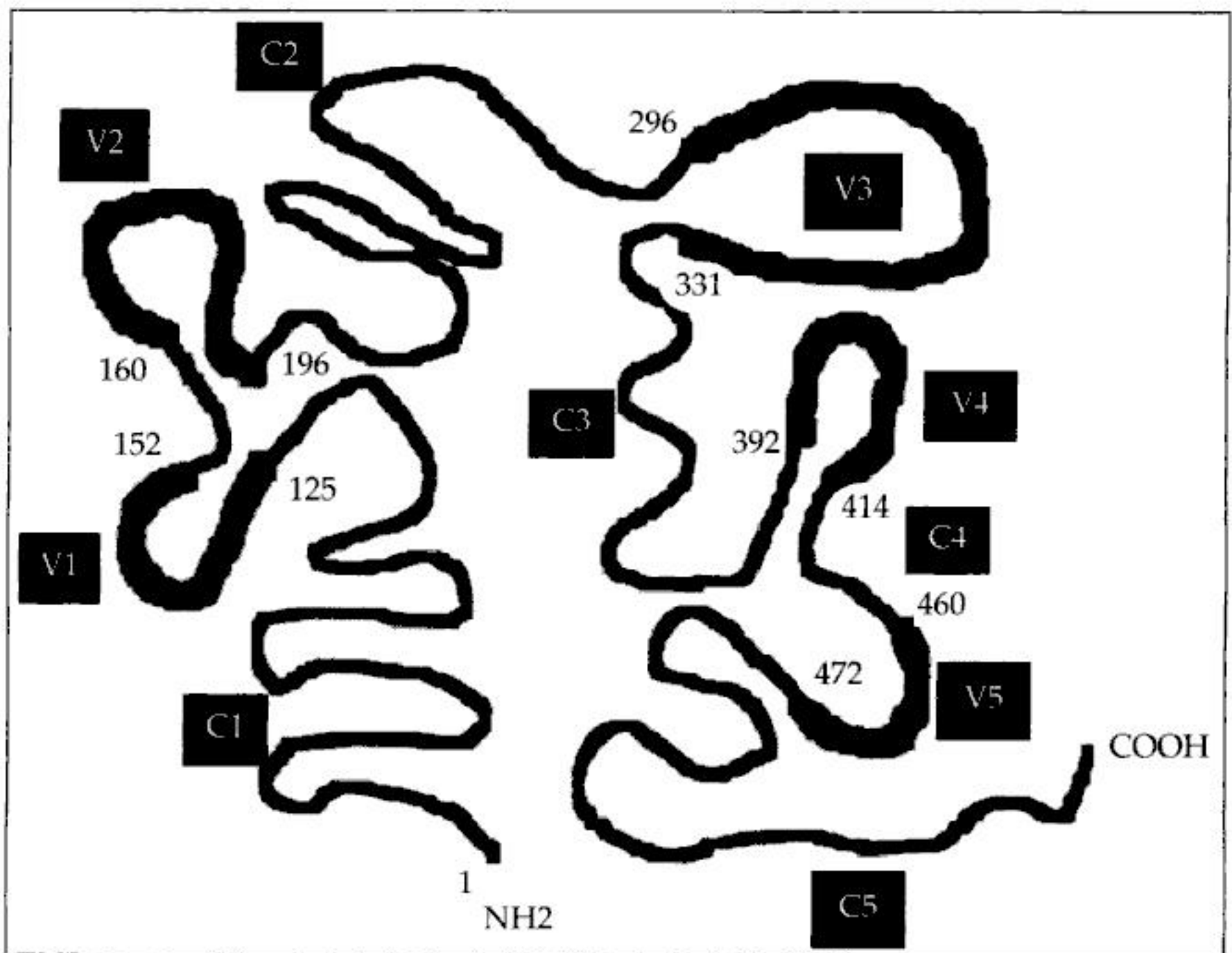


Figure 1.9

Représentation schématique de la gp 120 codée par le produit du gène env.

L'attachement du HIV sur le récepteur CD4 du lymphocyte T se fait par l'intermédiaire de la molécule gp120. Cette protéine dérive d'un précurseur gp160 glycosylé et clivé en glycoprotéine externe (gp120) et glycoprotéine transmembranaire (gp41).

L'analyse des séquences du génome du HIV a permis de caractériser des sites stables, variables ou hypervariables. Le gène de la gp120 a été particulièrement étudié et est constitué de régions hypervariables (V1-V5) entrecoupées de zones stables (C1-C5) (figure 1.9).

La boucle V3 porte des épitopes de neutralisation ainsi que des épitopes impliqués dans la réponse T cytotoxique. Elle est aussi associée à plusieurs propriétés biologiques du virus HIV.

Le domaine C3 participe à la conformation du site de fixation à la molécule CD4 du lymphocyte T. L'interaction gp120-CD4 entraîne un changement de conformation permettant l'exposition d'autres domaines jouant un rôle dans le phénomène de pénétration.

Chapitre 2

LA MULTIPLICATION VIRALE

Pierre Pothier, Nathalie Sixt

La particule virale ou virion existe sous une forme statique lorsqu'elle est en dehors d'une cellule. La rencontre d'un virus et d'une cellule sensible entraîne un phénomène dynamique qui aboutira à la production de nouveaux virus, c'est la multiplication virale.

La multiplication virale est un phénomène complexe au cours duquel le virus va détourner la machinerie cellulaire à son profit. Certaines étapes sont spécifiques du virus et peuvent donc être la cible idéale pour une molécule antivirale. Connaître et comprendre ces étapes de la multiplication virale est donc un objectif majeur pour le développement de thérapeutiques antivirales efficaces.

1. CYCLE DE MULTIPLICATION VIRALE (figure 2.1)

Le cycle de multiplication virale dépend de 2 facteurs en relation avec la cellule infectée : sa **sensibilité** et sa **permissivité**.

Pour qu'un virus puisse se multiplier, il doit tout d'abord pouvoir infecter la cellule. La sensibilité d'une cellule pour un virus définit sa capacité à pouvoir être infectée par un virus donné. Elle dépend de la nature de la cellule et de l'espèce animale. L'ensemble des cellules sensibles à un virus définit son **spectre d'hôtes**. Ce dernier est variable selon les virus; certains peuvent infecter de nombreuses cellules ; d'autres sont spécifiques d'un type cellulaire pour un animal donné.

Le titrage séquentiel du virus sur des cultures de cellules sensibles a mis en évidence un certain nombre d'événements communs à tous les virus, regroupés sous le terme de **cycle de multiplication** virale. Il en résulte une infection productive lorsque la cellule est **permissive** (figure 2.1). Peu de temps après l'infection, les virus inoculés disparaissent et ne peuvent plus être mis en évidence même à l'intérieur des cellules. Cette **phase d'éclipse** (ou de latence) correspond à une dégradation de la particule virale et aboutit à l'exposition du génome à la machinerie enzymatique cellulaire et virale. Sa



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

L'infection d'une cellule sensible ne conduit pas automatiquement à une production de nouveaux virions. L'infection peut être **abortive**, **restrictive** ou **latente**. Même si elles sont sensibles, les cellules peuvent ne pas être permissives, ne permettant qu'une faible production de virions ou la production de virions déficients. Les cellules peuvent aussi être permissives de façon transitoire : une faible proportion de la population cellulaire est productive ; ce type d'infection est souvent appelé restrictive. Enfin dans l'infection latente, seul le génome viral est décelable sans production de particules infectieuses.

Les renseignements obtenus par l'observation ultramicroscopique des différentes étapes du cycle cellulaire ne peuvent être que morphologiques. Ils permettent au mieux de constater et de mesurer l'efficacité d'un médicament antiviral. Ils ne permettent pas de concevoir des substances antivirales, de comprendre leur mécanisme d'action et éventuellement les raisons de leur inefficacité. Il est donc indispensable de connaître les mécanismes moléculaires qui correspondent aux différentes étapes du cycle de multiplication virale.

2. ÉTAPES INITIALES

2.1. Attachement (tableau 2.1)

Les virus doivent se fixer à la cellule avant de débiter une infection. Cette fixation résulte de l'interaction de la protéine d'attachement du virus (anti-récepteur) et d'une protéine ou glycoprotéine cellulaire (récepteur). Certains récepteurs de virus sont spécifiques d'un type de cellules. C'est le cas des molécules CD4 des lymphocytes T et CD21 des lymphocytes B qui se lient respectivement avec la glycoprotéine gp120 du virus de l'immunodéficience humaine (HIV) et la gp 350/220 du virus Epstein-Barr. D'autres récepteurs sont ubiquitaires, tels l'acide sialique pour le virus influenza, l'héparane sulfate pour le virus herpès simplex 1, les phospholipides pour les rhabdovirus, la molécule ICAM1 (*intracellular adhesion molecule*) pour de nombreux rhinovirus humains (tableau 2.1). Parfois, des virus appartenant à une même famille peuvent se fixer sur différents récepteurs. Inversement, des virus différents comme les coxsackievirus et les adénovirus peuvent se fixer sur un même récepteur appartenant à la famille des intégrines. Pour certains virus, aucun récepteur spécifique n'a été identifié ; pour d'autres le récepteur identifié n'est pas présent sur toutes les cellules sensibles. C'est le cas pour le virus Epstein-Barr dont le récepteur cellulaire CD21 ne semble pas présent sur les cellules épithéliales normales pourtant sensibles. C'est le contraire pour le virus de l'hépatite B : le récepteur (une glycoprotéine de surface de 180 kDa) est exprimé par de nombreuses cellules insensibles à l'infection, ce qui suggère qu'il n'est pas le seul composant impliqué. Cette notion de **co-récepteur** a déjà été établie pour le HIV. Un premier co-récepteur de la famille des fusines (**CXCR4**) a été identifié sans qu'il permette d'expliquer les mécanismes d'infection du macrophage. D'autres travaux ont identifié et cloné un nouveau récepteur de la famille des récepteurs des chimiokines



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

baisse du pH, libérant des complexes acide désoxyribonucléique (ADN)-protéines. Dans le cas des *Polyomaviridae*, ce sont les endosomes qui migrent jusqu'aux pores du noyau, libérant le génome viral à ce niveau.

Virus	Protéine virale d'attachement	Récepteur cellulaire
Adenoviridae Adenovirus type 2	fibres	Intégrines
Herpesviridae Herpes virus simplex Cytomegalovirus Epstein-Barr	protéine gC gp 350	CD35, Héparan sulfate β 2microglobuline, Héparane sulfate CD21
Poxviridae Vaccine	VGF	récepteur de l'EGF
Parvoviridae B19		Antigène erythrocytaire P (globoside)
Picornaviridae Rhinovirus (91 sérotypes) Rhinovirus (10 sérotypes) Poliovirus Echovirus 1, 8 Coxsackie A9/ B	VP1, VP3 VP1, VP3 VP1	ICAM 1 LDLR PVR intégrines intégrines
Coronaviridae Coronavirus humain	gp180	aminopeptidase N
Reoviridae Rotavirus	VP4 et/ou VP7	gangliosides, acide sialiques
Orthomyxoviridae Influenza A	Hémagglutinine	résidus d'acides sialiques
Paramyxoviridae Rougeole	HN	CD46, SLAM
Retroviridae HIV	gp120	1)CD4, 2)CXCR4, CCR5
Hepadnaviridae Virus de l'hépatite B	pré S2	1) glycoprotéine de surface (gp180) 2) ?

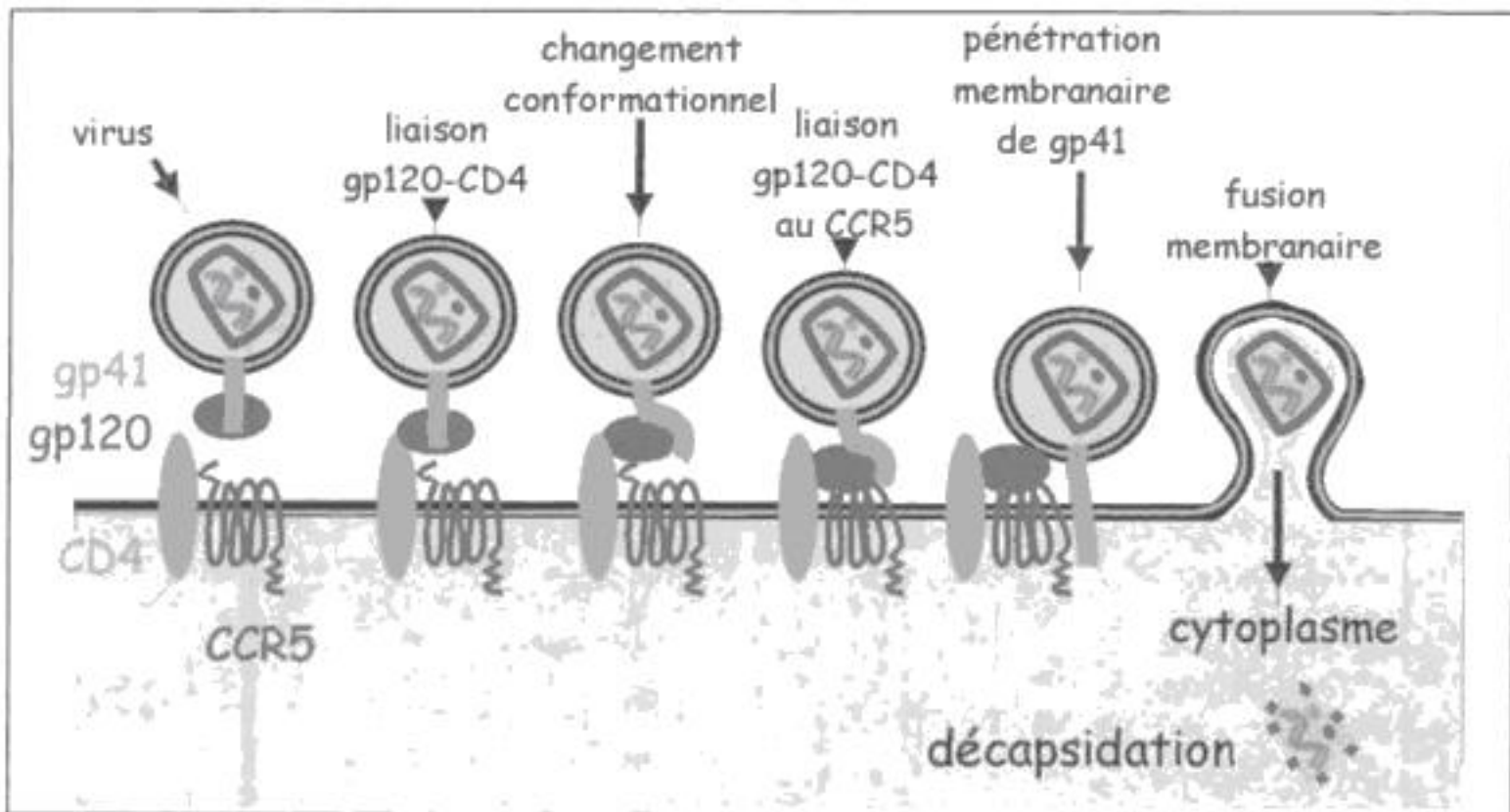
Abréviations :

CD : *Cluster of differentiation* (groupe de différenciation), EGF : *epidermal growth factor*, gp : glycoprotéine, HN hémagglutinine-neuraminidase, ICAM : *Intracellular adhesion molecule*, LDLR: récepteur des LDL (lipoprotéines de basse densité), PVR : poliovirus receptor, membre de la superfamille des immunoglobulines, VGF : *vaccinia growth factor*, HIV : virus de l'immunodéficience humaine, VP : protéine virale, SLAM : signalling lymphocyte activation molecule ou CD 150.

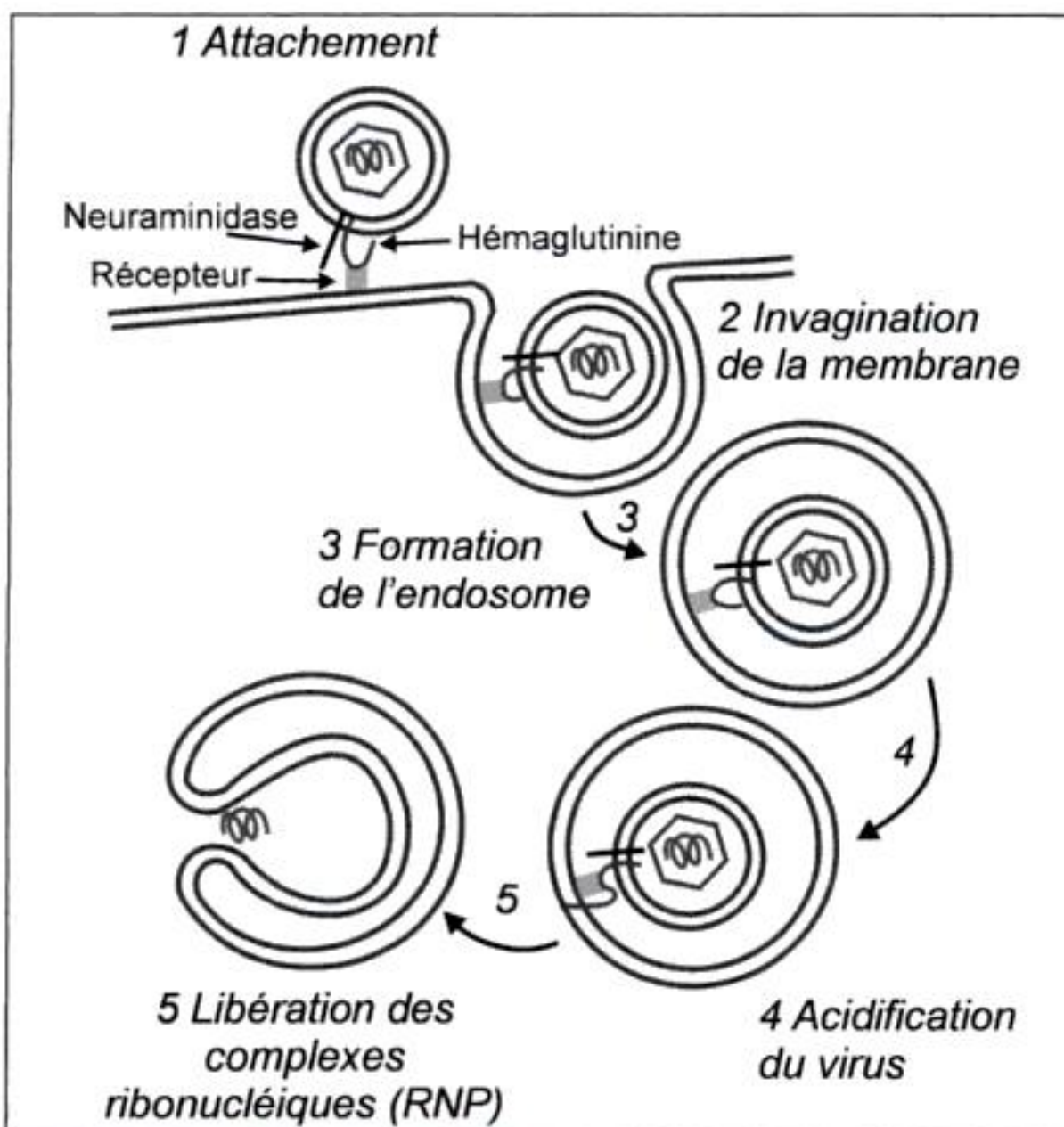
Tableau 2.1
Exemples de récepteurs de virus

Le **transfert du matériel viral à travers la membrane cellulaire** concerne les *Picornaviridae*. L'invagination de la membrane cytoplasmique (**infectosome**), conséquence des liaisons étroites entre les récepteurs cellulaires et la protéine VP1 n'aboutit pas obligatoirement à une vésicule. Mais les modifications de la conformation de VP1 et VP4 permettent l'insertion d'une partie hydrophobe de VP1 dans la membrane. Cette insertion réalise un pore dans la membrane cellulaire qui permet le passage de VP4, et son insertion dans la membrane, puis le passage de l'acide ribonucléique (ARN) viral dans le cytosol.

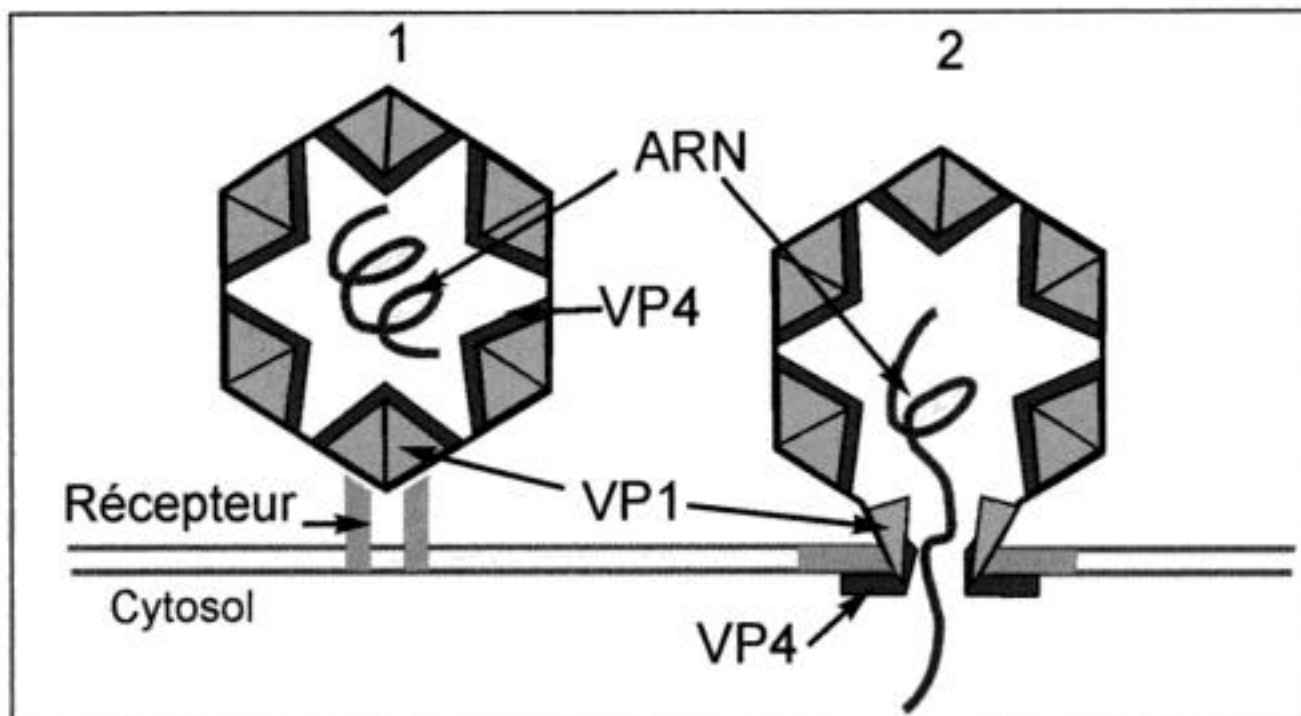
Figures 2.2a, b, c
Pénétration du virus dans les cellules



a) Pénétration du virus par fusion des membranes cellulaire et virale (exemple du HIV). (1) Attachement de la glycoprotéine gp120 sur la molécule CD4. (2) Interaction avec le deuxième récepteur (ici la molécule CCR5) et modification de la conformation des glycoprotéines virales ; insertion de la région hydrophobe de gp41 dans la membrane cellulaire. (3) Fusion des deux membranes et pénétration de la capside dans le cytosol, où (4) elle subit une décapsulation libérant le génome. (Collection association AZAY avec permission)



b) Pénétration du virus par endocytose relayée par les récepteurs (exemple du virus influenza A). (1) Attachement de l'hémagglutinine sur son récepteur et (2) « internalisation » du virus par invagination de la membrane cellulaire. (3) Formation d'un endosome. (4) L'acidification du virus, induite par la protéine M2, entraîne une dissociation des constituants viraux et une modification de la conformation de l'hémagglutinine (HA). La région hydrophobe de celle-ci s'insère dans la membrane de l'endosome provoquant (5) la fusion des membranes et la libération des complexes ribonucléiques. (Collection association AZAY avec permission)



c) Transfert du matériel génétique viral à travers la membrane cellulaire (exemple des Picornaviridae). (1) Attachement de la protéine VP1 sur le récepteur cellulaire. Ceci provoque (2) des modifications de la conformation des protéines virales : VP1 et VP4. Ces modifications conduisent à une insertion des protéines dans la membrane cellulaire qui va créer un pore permettant le passage de l'ARN. Ces événements entraînent une déstabilisation des constituants du virus et sa décapsidation. (Collection association AZAY avec permission)

2.3. Décapsidation

Le génome viral doit être, au moins partiellement, libéré de sa capsid pour pouvoir être transcrit et dupliqué. Cette étape de décapsidation commence parfois très tôt dans le cycle, dès la fixation du virus sur son (ou ses) récepteur(s). Les modifications de conformation des protéines virales peuvent entraîner une déstabilisation de la capsid comme pour les *Picornaviridae*. Dans le cas du virus influenza, l'acidification de l'intérieur du virion due à la protéine M2 entraîne une dissociation du complexe ribonucléique (RNP) des autres constituants du virus, notamment de la protéine M1. Ces RNP migrent jusqu'aux pores de la membrane nucléaire sans que ce transport soit dépendant des microtubules. L'adénovirus subit une dégradation séquentielle liée à une protéolyse plutôt qu'à l'acidification de l'endosome. Les complexes ADN-protéines atteignent le noyau via les éléments du cytosquelette. Les *Poxviridae* sont décapsidés en 2 étapes : la première fait intervenir les enzymes de l'hôte, mais la libération complète de l'ADN du core nécessite la participation d'une enzyme virale synthétisée après l'infection.

3. EXPRESSION ET RÉPLICATION DU GÉNOME VIRAL

La multiplication des virus s'effectue par duplication du matériel génétique ; cette étape est couramment appelée « **réplication** ». Par ailleurs, les informations contenues dans le génome viral sont **traduites** – directement ou après une étape de **transcription** – en protéines. Celles-ci peuvent être des **protéines non structurales** (enzymes spécifiques, protéines régulatrices ou facteurs interférant avec le métabolisme cellulaire) ; elles sont aussi des **protéines structurales** utilisées pour la construction de nouvelles particules virales.

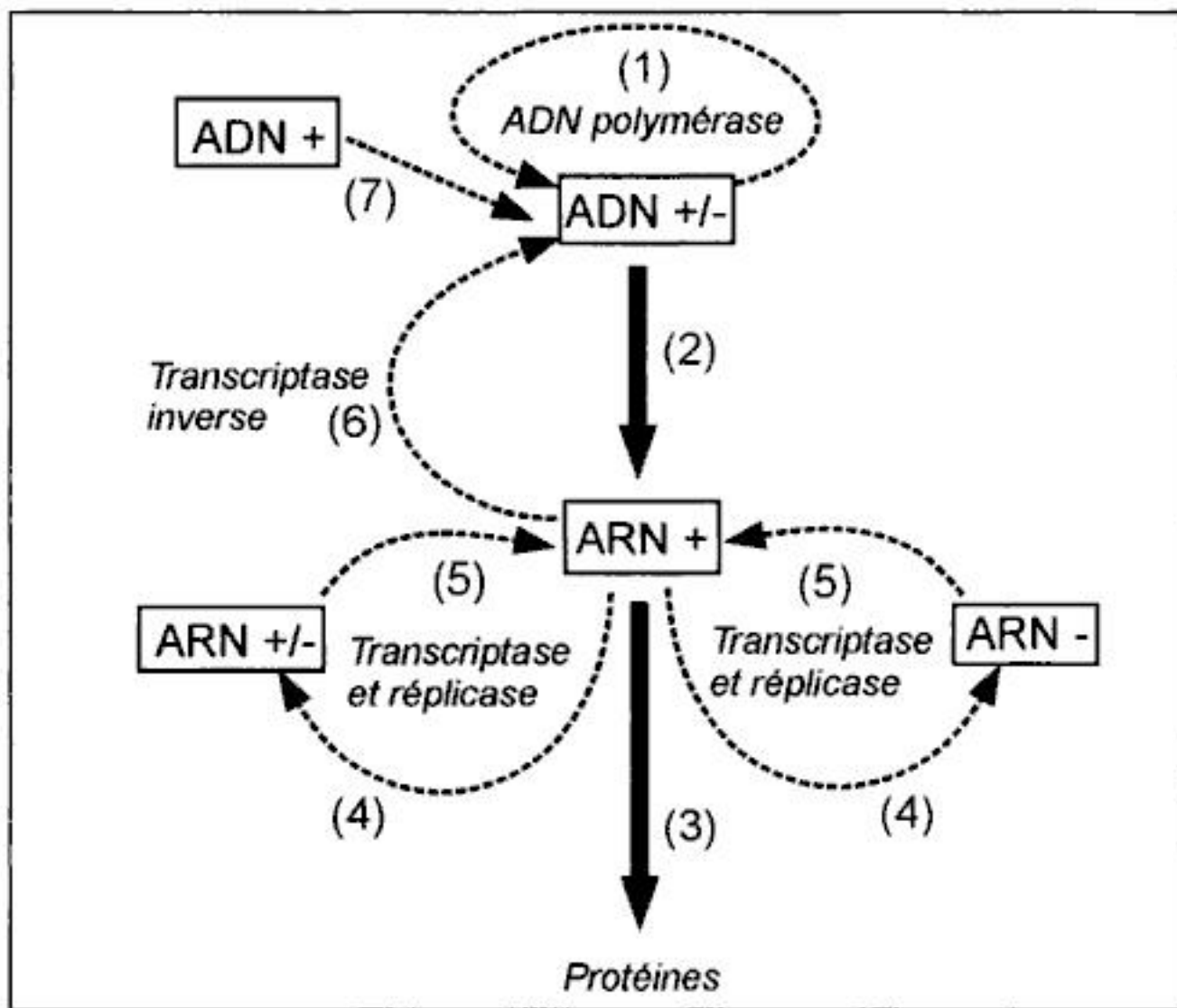


Figure 2.3

Stratégie de multiplication des virus en fonction de la nature de leur génome

* Au centre et en trait gras la voie classique que l'on observe chez toutes les cellules. (1) Réplication du génome ; (2) transcription (formation des ARNm (ARN+) à partir du génome ADN) ; (3) traduction de l'ARNm en protéine. Les virus ayant un génome à ADN bicaténaire peuvent posséder leurs enzymes (ADN polymérase...) mais la plupart empruntent largement la machinerie cellulaire.

* De chaque côté les voies de réplication (4) et de transcription (5) spécifiques de certains virus à ARN, aux Hépadnaviridae et Retroviridae (6) ou aux Parvoviridae (7). Les enzymes nécessaires pour ces synthèses sont spécifiques des virus.

* Enfin la traduction de l'ARNm en protéines (3) utilise largement la machinerie cellulaire quelle que soit la nature du génome. Certaines modifications « post-traductionnelles » peuvent cependant être spécifiques et réalisées par des enzymes virales (clivage protéolytique par protéases).

NB : Les différentes structures possibles du génome viral sont encadrées.

(Collection association AZAY avec permission)

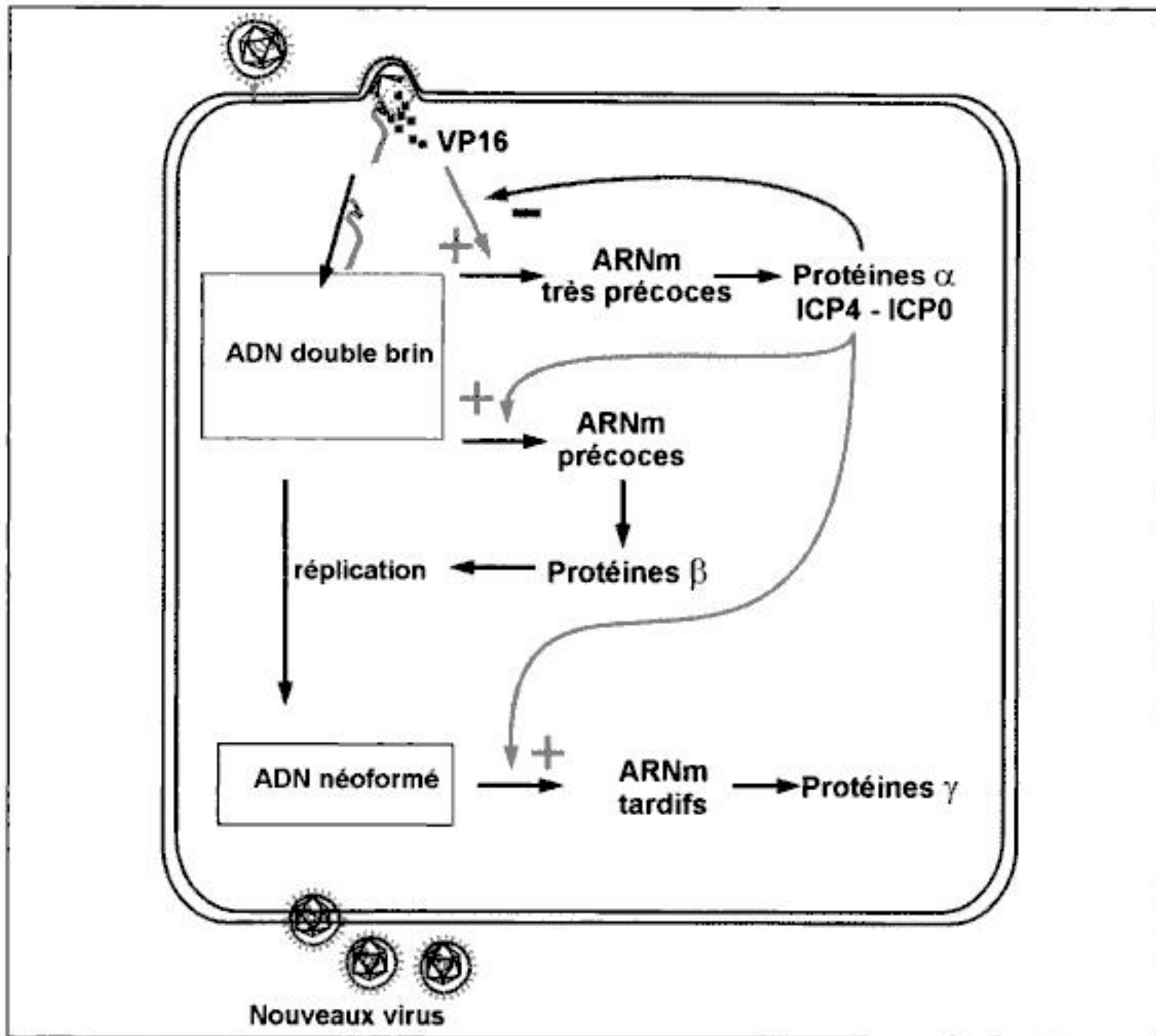
Dans la cellule, les virus détournent la machinerie de synthèse d'acides nucléiques ou de protéines à leur profit, avec pour certains une inhibition des synthèses d'ARN et d'ADN cellulaires.

Par exemple, le poliovirus synthétise une protéase (2C^{pro}) qui clive une sous-unité de l'ARN polymérase II empêchant celle-ci de se fixer sur l'ADN cellulaire inhibant ainsi son activité de transcription. Pour les virus à ADN qui dépendent des mécanismes cellulaires de la transcription, cette inactivation est impossible ou alors elle doit être sélective. Ainsi, l'infection par le virus herpès simplex inhibe la transcription de la majorité des gènes cellulaires. Cette inhibition est sous la dépendance des protéines virales ICP4 et ICP7 (protéines α). Le mécanisme, dont les détails sont encore inconnus pourrait être liés à une modification de l'ARN polymérase II.

Certains virus inhibent le déclenchement de l'apoptose des cellules qu'ils infectent favorisant ainsi leur propre survie. Les protéines E6 et E7 des papillomavirus inhibent respectivement les protéines p53 et Rb qui déclenchent l'apoptose. D'autres protéines virales, LMP1 du virus Epstein-Barr, activent la protéine Bcl-2 qui inhibe l'apoptose cellulaire. La protéine Ksbcl-2 du virus Herpès 8 mime la protéine cellulaire Bcl-2.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



b) Schéma général de la multiplication des Herpesviridae avec les trois phases : Très précoce, précoce et tardive. Contrôle de l'expression du génome des herpesvirus. Les herpesvirus simplex contiennent une protéine VP16 qui enclenche l'expression des gènes α dans les cellules nouvellement infectées. Ceci est le commencement d'une cascade d'événements étroitement réglés qui contrôlent l'expression de plus de 70 gènes viraux. Les protéines ICP4 et ICP0 jouent un rôle important dans ce contrôle. (Collection association AZAY avec permission)

3.1.1.1. La transcription

— Les *Poxviridae* se multiplient dans le cytoplasme. Ils possèdent la plupart des facteurs nécessaires à leurs synthèses et sont donc largement indépendants de la machinerie cellulaire.

— Les *Papillomaviridae*, *Polyomaviridae*, *Adenoviridae* et *Herpesviridae* se multiplient dans le noyau. Ils interagissent avec des composants cellulaires pour les détourner au profit des étapes spécifiques de la transcription virale. Les virus utilisent l'ARN polymérase II pour leur propre transcription. Des protéines cellulaires en se fixant sur des séquences contrôlant la transcription du génome viral (en amont du promoteur) initient la transcription des gènes viraux (figure 2.5a). Par ailleurs, des protéines virales nouvellement synthétisées peuvent se complexer à ces protéines cellulaires pour amplifier la transcription des gènes viraux (figure 2.5b).

Pour certains virus l'action des produits de la transcription virale est complexe en exerçant une **autorégulation** de la synthèse de leurs propres gènes (protéine ICP4 du virus herpès simplex et protéine Large T du SV40).

L'exemple du virus Herpès Simplex (HSV) est caractéristique de cette complexité. Les protéines virales – plus de 70 – sont synthétisées en trois phases : très précoce (protéines α), précoce (protéines β) et tardive (protéines γ).



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

- **Les protéines γ** , transcrites à partir du génome néoformé, sont donc dépendantes des protéines β (protéines précoces).
- **La latence** : Les *Herpesviridae* sont les seuls capables d'entrer dans un programme alternatif de transcription établissant une infection latente. Dans ce cas et pour le virus herpès simplex, un groupe spécifique d'ARNm est transcrit : « **latency-associated transcripts** » ou « **LATs** ». Les protéines transcrites à partir de ces messagers bloquent la synthèse de la protéine ICP4.

3.1.1.2. La réplication (figure 2.6)

Les virus simples comme les polyomavirus et les papillomavirus utilisent de nombreuses protéines cellulaires pour leur réplication : ADN polymérase, ADN ligase, RnaseH, etc. D'autres, comme les *Herpesviridae* synthétisent plusieurs protéines nécessaires pour les différentes étapes de la réplication : protéines UL9 qui reconnaît l'origine de la réplication, l'ARN polymérase (ou protéine UL30), thymidine kinase (ou le produit du gène UL97 pour le CMV) etc. Ces protéines spécifiques de la réplication de l'ADN viral peuvent être une cible pour les antiviraux.

La réplication d'un ADN viral se déroule en 3 étapes: **initiation, élongation et terminaison**.

L'**initiation** implique la reconnaissance du point d'origine sur le génome (**Origine de réplication ou Ori**). L'origine peut être unique comme c'est le cas pour les polyomavirus et le papillomavirus. Il peut y en avoir plusieurs : deux identiques pour le génome de l'adénovirus ; trois pour le génome des *Herpesviridae* (HSV1 et EBV). Pour le virus d'Epstein-Barr (EBV), les origines de réplication ont différentes fonctions. OriP permet le maintien du génome sous forme épisomale lors de la latence alors que les deux autres (OriLyt) sont impliqués dans l'initiation de la réplication du génome viral lors du cycle lytique.

L'élongation est une synthèse semi-conservative de l'ADN aboutissant à la duplication des brins parentaux. La terminaison est l'achèvement de la réplication avec la séparation des deux molécules filles néo-synthétisées. La réplication peut être bidirectionnelle ou unidirectionnelle.

3.1.1.2.1. La réplication des Polyomaviridae et des Papillomaviridae est bidirectionnelle (figure 2.6a)

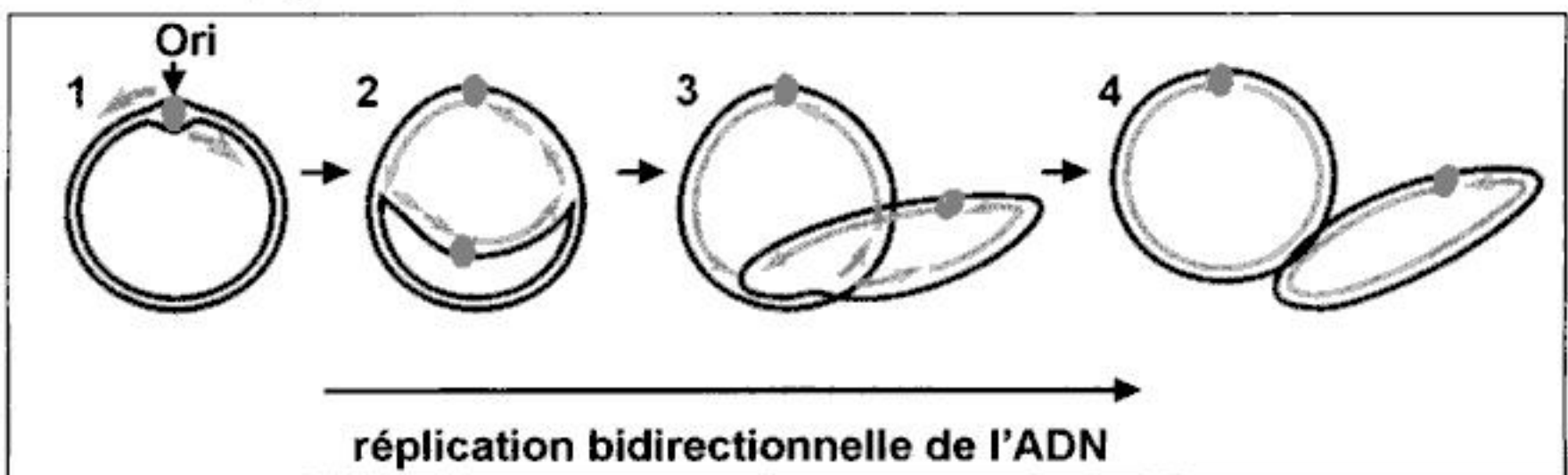


Figure 2.6a

Réplication bidirectionnelle de l'ADN

La réplication débute à un point origine (Ori) et se déplace en sens opposés sur chaque brin du génome (mais la synthèse se réalise toujours dans le sens 5' à 3'). (Collection association AZAY avec permission)

3.1.1.2.2. La réplication des Herpesviridae

Elle est également bidirectionnelle selon un modèle voisin du précédent après « circularisation » du génome linéaire (figure 2.6a). Un deuxième mécanisme possible correspond à un modèle unidirectionnel du cercle roulant toujours après « circularisation » du génome. Le génome circulaire subit une coupure en un site spécifique d'un seul de ses brins ce qui engendre la création d'une extrémité 3'OH libre. Celle-ci est allongée dans le sens 5' vers 3'. L'autre brin est déroulé et « bicaténerisé » de manière discontinue sur son autre extrémité (figure 2.6b).

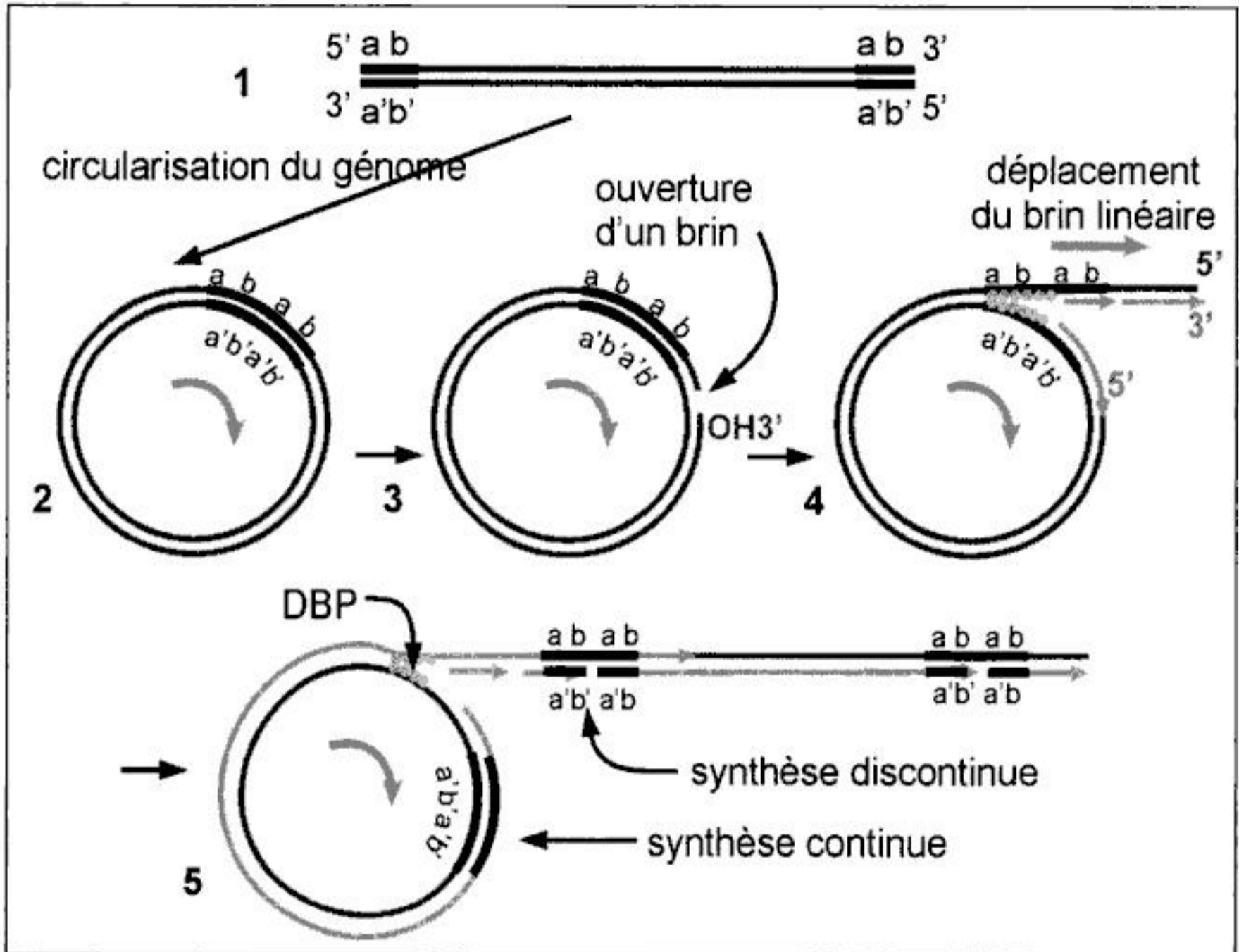


Figure 2.6b

Réplication selon le modèle du cercle roulant ou unidirectionnelle

Il s'applique aux génomes circulaires ou aux génomes linéaires après leur circularisation (par exemple les Herpesviridae). Après la coupure d'un brin laissant une extrémité 3'OH libre, l'élongation se fait de manière continue dans le sens 5' à 3'. L'autre brin est allongé de façon discontinue. DBP : DNA binding protein. (Collection association AZAY avec permission)

3.1.1.2.3. La réplication des Adenoviridae est unidirectionnelle et asymétrique (figure 2.6c)

L'ADN polymérase et la protéine virale terminale (TP) s'assemblent à l'extrémité 3' au niveau d'un site origine de réplication. À partir de ce complexe de pré-initiation, l'élongation de l'ADN se fait dans le sens 5' vers 3' par l'ADN polymérase. Le brin déplacé est recouvert de protéines (DNA binding protéines [DBP] et topoisomérase). La séquence répétitive inversée (a et a') permet aux brins isolés de se circulariser.

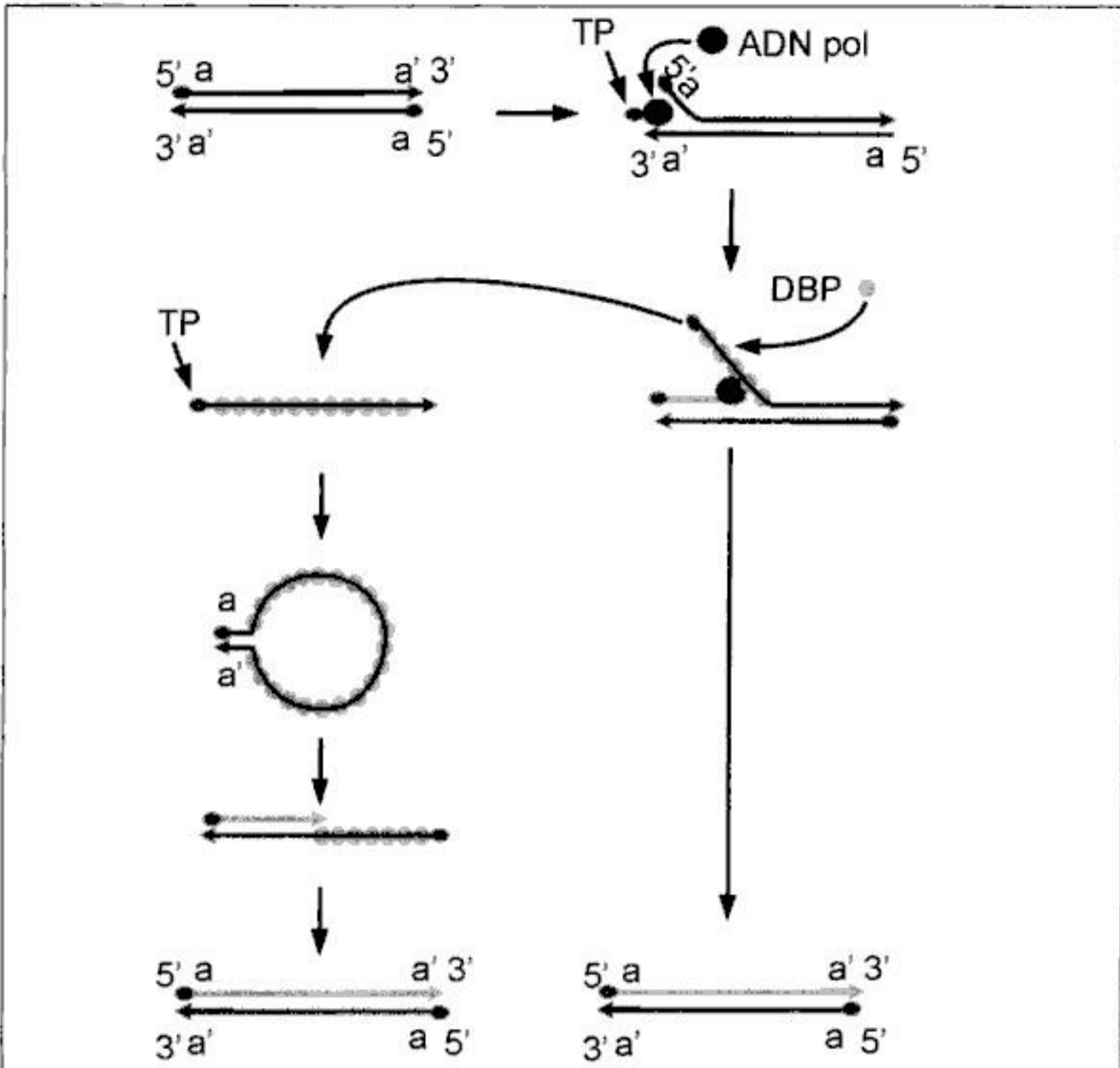


Figure 2.6c

Réplication asymétrique du génome de l'adénovirus

Les séquences répétitives inversées (a et a') aux extrémités 3' et 5' du génome permettent aux brins isolés de se circulariser. À l'extrémité 5', une protéine terminale (TP) se lie de manière covalente à l'ADN. Les régions simple brin sont recouvertes de protéines se liant à l'ADN (DBP). (Collection association AZAY avec permission)

3.1.2. Les virus à ADN simple brin

Représentés par les *Parvoviridae*, leur multiplication est dépendante de la cellule hôte. Certains ont une multiplication autonome (*Erythrovirus* dont le parvovirus B19), d'autres sont défectifs (*Dependovirus*) et ont besoin de la présence d'un virus auxiliaire qui peut être un adénovirus ou herpès virus.

3.2. Virus à ARN

Le génome des virus à ARN peut prendre différentes configurations : segmenté ou non, bicaténaire ou monocaténaire, de polarité positive ou négative. Il est inhabituel que l'information génétique soit stockée sous forme d'ARN, la synthèse de nouvelles molécules d'ARN (génomiques ou messagers) fait intervenir une enzyme inconnue de la machinerie cellulaire, l'**ARN polymérase-ARN dépendante**. Tous les virus à ARN, à l'exception des rétrovirus codent cette enzyme. Cependant, les mécanismes de multiplication

sont différents selon la nature de l'ARN génomique (figure 2.3). Ainsi, un génome ARN (+) est identique à un ARN messager et peut donc être directement traduit par la machinerie cellulaire. Au contraire, les génomes de polarité négative ou bicaténaires doivent être préalablement transcrits, l'ARN polymérase dans ces cas doit être associée aux virions.

Nous examinerons successivement les principaux éléments moléculaires de la synthèse de l'ARN viral puis les mécanismes particuliers de la multiplication des virus regroupés selon la nature de leur génome : ARN positif, ARN négatif non segmenté, ARN négatif segmenté, ARN bicaténaire et ARN ambisens.

3.2.1. Principaux éléments de la synthèse de l'ARN viral

Les enzymes :

— L'ARN polymérase-ARN dépendante est l'élément constant et majeur de la synthèse de l'ARN viral génomique (réplication) et messager (transcription).

— Des enzymes « accessoires » virales participent à cette activité :

- en dirigeant l'ARN polymérase vers le site intra-cellulaire adéquat (noyau, membrane, vésicule) ou sur les sites spécifiques de la matrice ARN (sites en 5' pour l'initiation et en 3' pour la terminaison ;
- en facilitant l'activité de l'ARN polymérase (par exemple l'hélicase).

— Des protéines d'origine cellulaire peuvent être associées à la réplication-transcription des virus, c'est le cas par exemple des protéines du cytosquelette ou des protéines se liant à certains motifs ARN (*poly(rC) binding protein*).

L'ARN matrice :

— Les génomes ARN(-) sont liés aux protéines de la nucléocapside qui jouent un rôle important dans le maintien de la conformation de la molécule d'ARN et le bon fonctionnement de l'ARN polymérase. Au contraire, les génomes ARN(+) ne sont pas liés à la nucléocapside, ils codent souvent une hélicase jouant un rôle dans l'activité de la polymérase.

— Les extrémités 5' non codantes des génomes ARN prennent une conformation en tige, boucle, épingle à cheveux ou feuille de trèfle. Ces motifs, ayant parfois une arborescence complexe, jouent un rôle important pour la reconnaissance des sites d'initiation et de terminaison des synthèses ARN et protéiques. Des modifications génétiques à ce niveau (par exemple par mutation) peuvent avoir des conséquences sur la virulence du virus. La figure 2.7 montre un exemple de ces structures dans la région 5' non codante. Ces conformations peuvent être présentes sur les régions non codantes des extrémités 3'.

— **L'amorçage de la réplication-transcription en 5'.** La plupart des ARN polymérase ARN dépendante peuvent initier la synthèse de l'ARN sans amorce. Il y a cependant quelques exceptions :

- les *Picornaviridae* et les *Caliciviridae* qui ont une amorce protéique, la protéine VPg (figure 2.7),
- les *Orthomyxoviridae* et les *Bunyaviridae* dont l'amorce est un fragment des ARNm cellulaires incluant la coiffe méthylée en 5' (figure 2.8),



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

3.2.2. Virus à ARN simple brin de polarité positive

Cet ensemble regroupe un grand nombre de virus animaux : *Astroviridae*, *Caliciviridae*, *Coronaviridae*, *Flaviviridae*, *Picornaviridae* et *Togaviridae*. Le génome de ces virus peut directement servir de messager. Ainsi, les enzymes responsables de la multiplication sont synthétisées après l'infection et ne nécessitent pas d'être apportées par le virion ; **le génome viral en lui-même est donc infectieux**. Par ailleurs, les gènes sont liés dans un même segment génomique traduit en une polyprotéine qui subira des clivages successifs par des protéases virales ou cellulaires.

— Traduction :

- Pour les *Flaviviridae* et les *Picornaviridae* l'ARN génomique est traduit en **une seule polyprotéine** (figure 2.9) qui subira des clivages successifs par des protéases virales ou cellulaires. Ces processus de maturation donneront naissance aux protéines structurales qui s'assembleront pour donner la capsidie et les protéines non structurales qui interviendront dans les étapes de réplication, transcription secondaire et clivage protéolytique.

- Pour les *Astroviridae*, *Caliciviridae*, *Coronaviridae* et *Togaviridae* la stratégie de multiplication est un peu différente (figure 2.10). Les protéines non structurales sont directement traduites à partir de l'extrémité 5' du génome parental (ARN+). Les protéines structurales sont synthétisées par un ARN subgénomique (ARN+) représentant la partie 3' du génome synthétisé à partir d'une matrice ARN(-).

— **Réplication** : L'ARN(+) génomique est répliqué par une **ARN polymérase** nouvellement synthétisée en une molécule d'ARN(-) qui servira de matrice pour la synthèse de nouveaux génomes ARN(+). Ceux-ci pourront recommencer un cycle de traduction-réplication ou être encapsidés dans de nouveaux virions (figure 2.9).

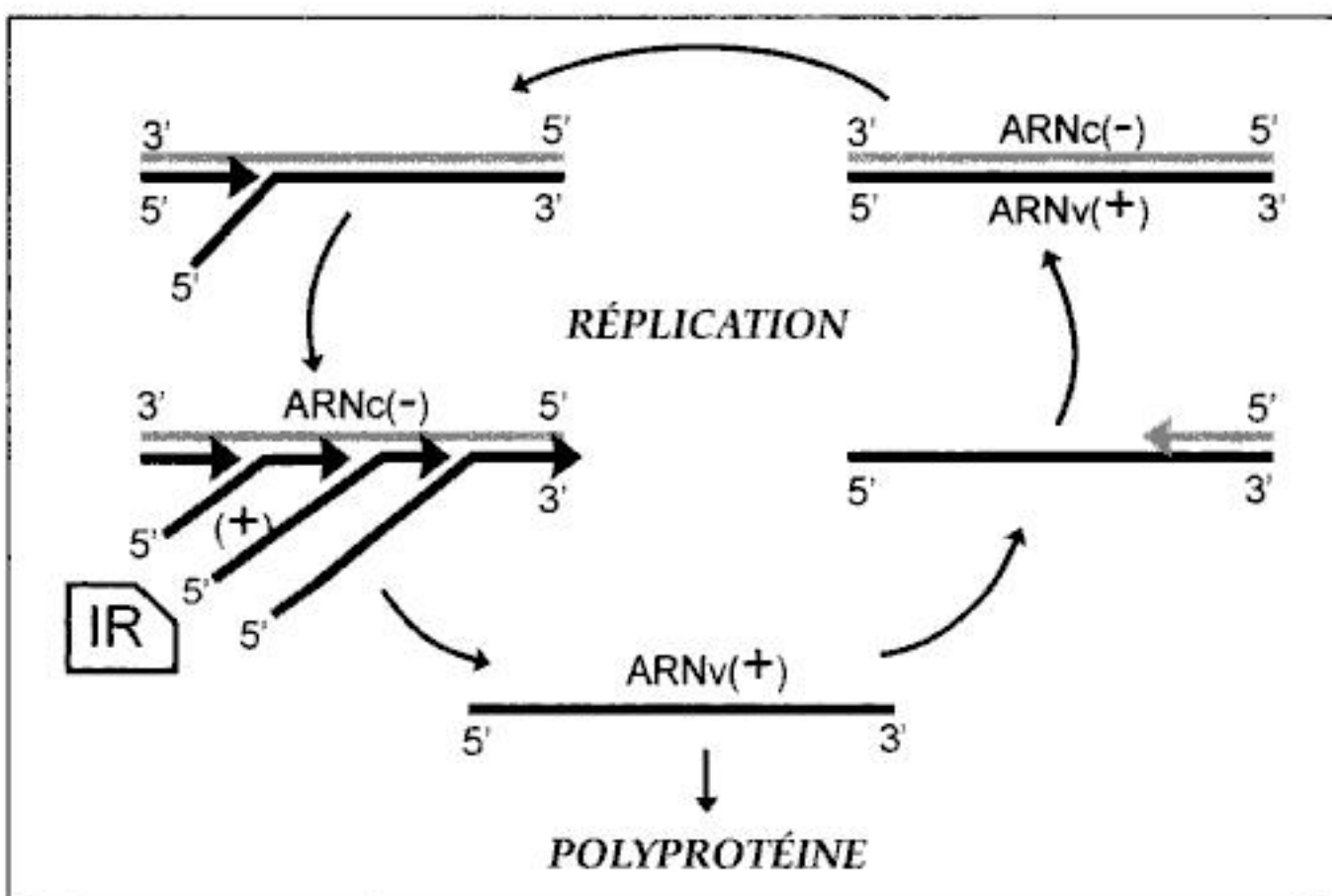


Figure 2.9

Exemple du poliovirus

Le génome ARN+ code une seule **polyprotéine** qui sera clivée en **protéines structurales et non structurales**. La réplication du génome passe par une **matrice ARN(-)** et des **intermédiaires de réplication (IR)**. (Collection association AZAY avec permission)



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

— **Virus à génome segmenté (figure 2.11)**

Les *Orthomyxoviridae* et les *Bunyaviridae* sont constitués de segments génomiques ARN négatif (respectivement 8 et 3). Chaque segment est transcrit en un ARNm lui-même traduit en une protéine ou polyprotéine qui subit un clivage protéolytique. Pour les *Orthomyxoviridae* le complexe ARN polymérase comprend les protéines PA (initiation de la réplication), PB1 (élongation) et PB2 (initiation de la transcription).

- **La transcription virale** nécessite une initialisation de l'ARN polymérase par une amorce provenant de l'extrémité 5' des ARNm cellulaires (figure 2.8). L'élongation se poursuit jusqu'à l'addition d'une séquence poly A à l'extrémité 3' de l'ARNm.
- **Réplication** : L'ARN polymérase initie la synthèse des brins ARN(+) et ARN(-) sans l'intervention d'amorces.

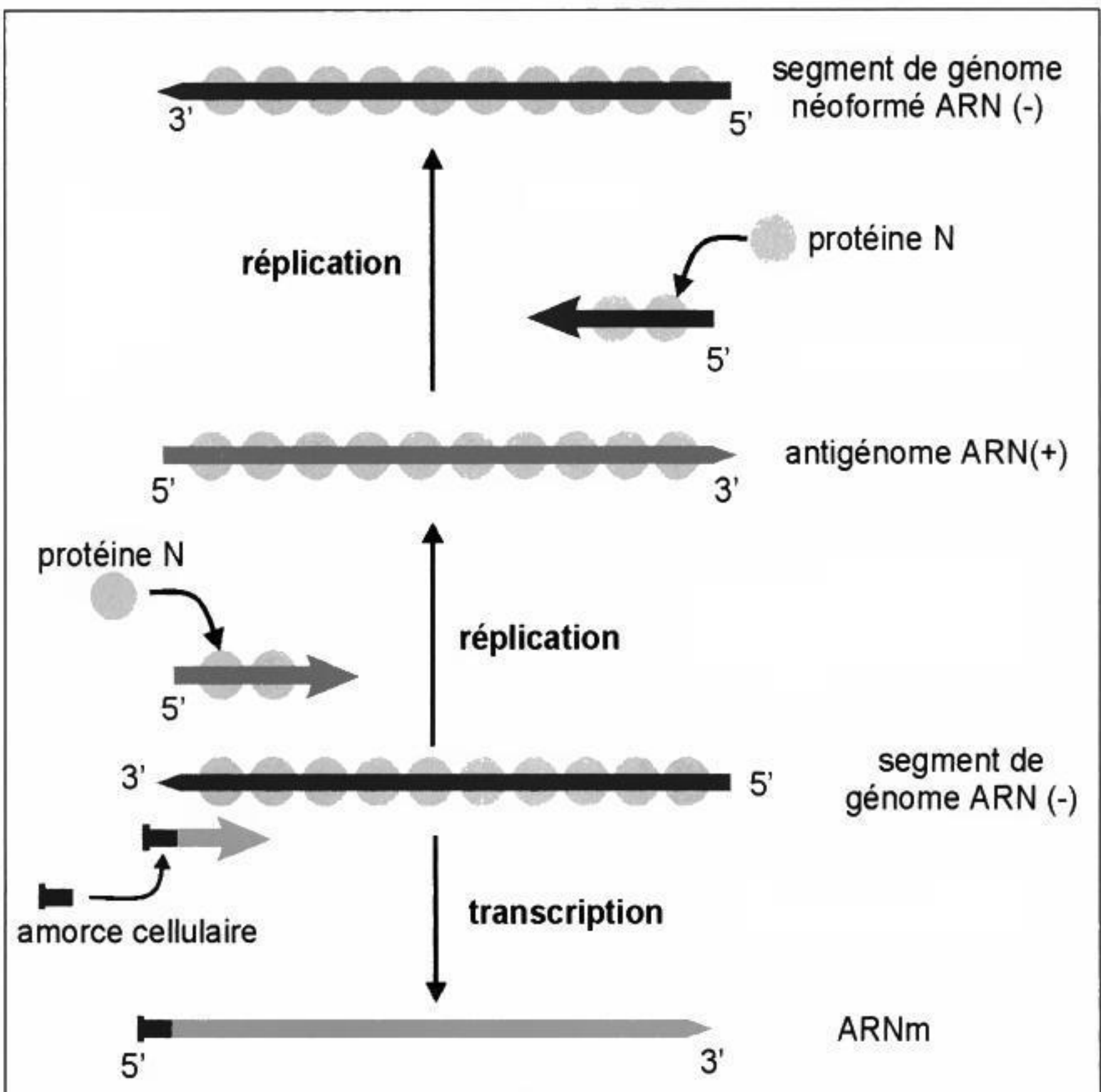


Figure 2.11

Représentation schématique de la réplication et de la transcription d'un segment d'un *Orthomyxoviridae* ou de la majorité des virus appartenant à la famille des *Bunyaviridae* (Collection association AZAY avec permission)

3.2.4. Virus à ARN ambisens

Les *Arenaviridae* (2 segments génomiques) et quelques espèces virales des *Bunyaviridae* (3 segments génomiques) ont un génome ARN ambisens. Les étapes de la transcription et réplication se déroulent ainsi (figure 2.12) :

— Le gène de la région 3' du segment génomique est d'abord transcrit en ARNm. La terminaison de la transcription implique la structure secondaire en épingle à cheveu de l'ARN génomique.

— Un ARN complémentaire de l'ARN génomique, ARN antigénomique, est synthétisé.

— Un ARNm est transcrit à partir de la région 3' de cet ARN antigénomique.

— L'ARN antigénomique est utilisé comme matrice pour la synthèse d'un nouvel ARN génomique.

Les activités de réplication et de transcription sont effectuées par une ARN polymérase ARN dépendante associée au virion (protéine L pour les *Arenaviridae*). La régulation entre ces deux activités est probablement liée à la concentration d'ARN polymérase et à des protéines associées (protéine Z pour les arénavirus). La réplication apparaît à la fin du cycle de multiplication, le blocage imposé par la structure en épingle à cheveux est levé et l'ARN polymérase peut synthétiser le segment complet de l'ARN.

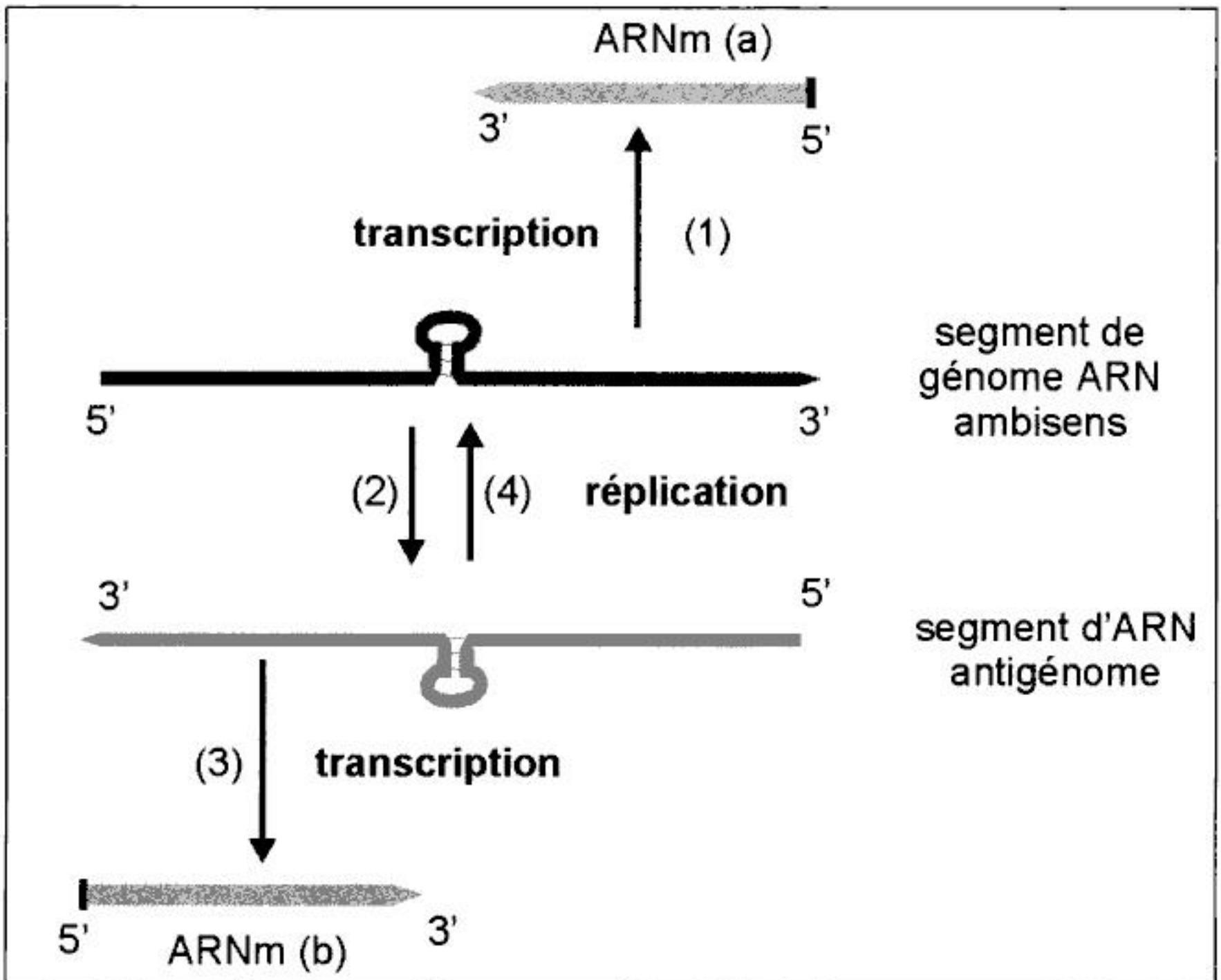


Figure 2.12

Étapes de la transcription et de la réplication des virus à génomes ambisens

L'ARNm(a) est complémentaire du génome viral, l'ARNm(b) est identique à l'ARN génomique. Ces deux ARNm contiennent les messages corrects pour être traduits en protéine par la cellule. (Collection association AZAY avec permission)

3.2.5. Virus à ARN double brin (figures 2.13 et 32.3)

Les *Reoviridae* seule famille de ce type, ont un génome segmenté. Les ARN génomiques étant bicaténaires, le brin de polarité positive ne peut être traduit en protéine par la cellule. La première étape est la transcription d'un ARNm à partir de chaque segment du génome par l'ARN polymérase associée au virion. Ces ARNm sont constitués d'une coiffe en 5' mais n'ont pas de poly(A) en 3'. L'ARNm sort de la particule dans le cytoplasme où il est traduit en protéine. Ce brin ARN(+) peut aussi être encapsidé et copié pour la synthèse d'un nouveau génome ARN bicaténaire.

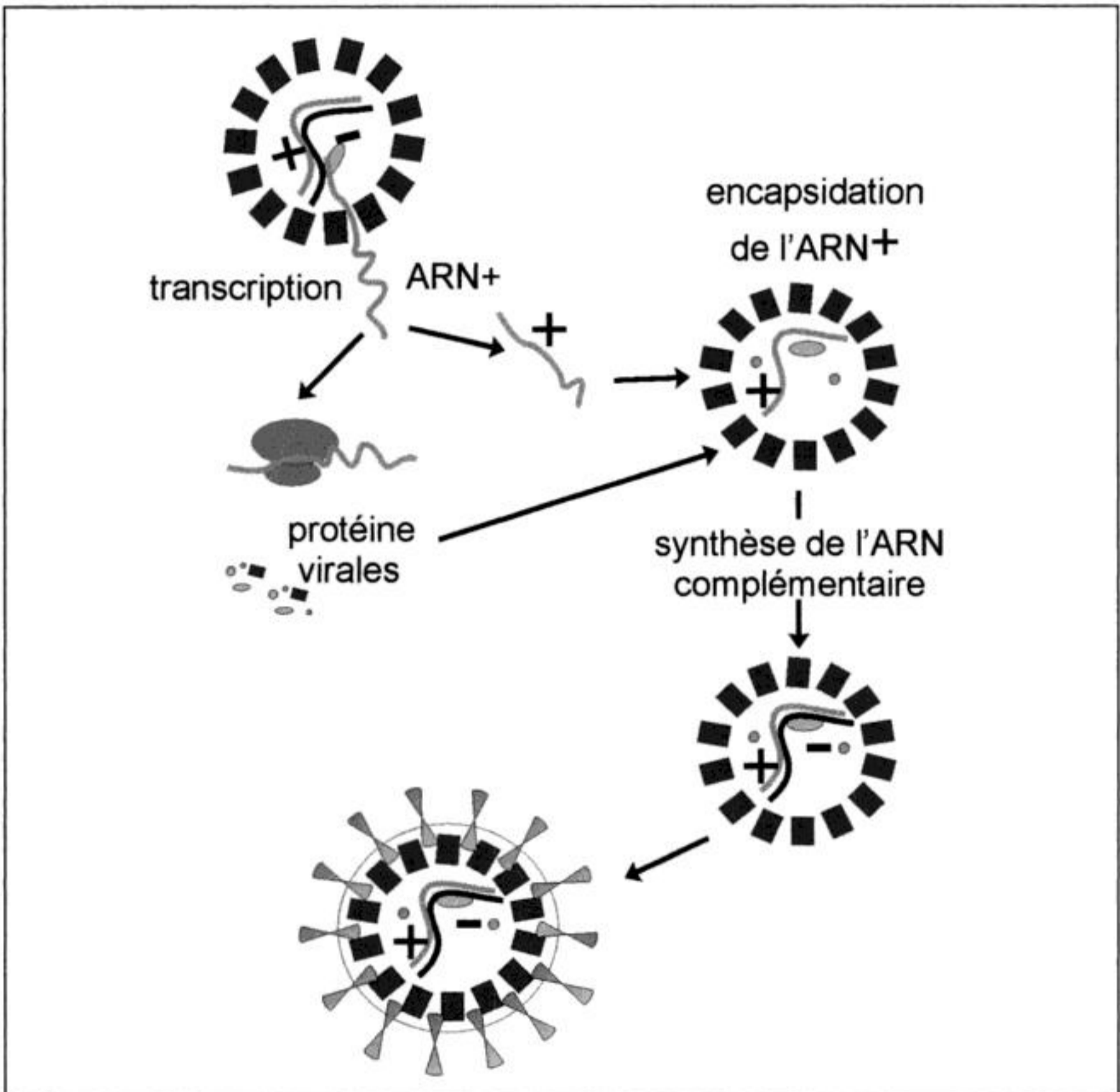


Figure 2.13

Détails des étapes de transcription et réplication du génome
(Collection association AZAY avec permission)

3.3. Virus utilisant la transcriptase inverse pour leur multiplication

Une autre propriété spécifique de certains virus est la capacité de reproduire une molécule d'ADN à partir d'ARN(+), qu'il s'agisse d'ARN géno-

mique pour les *Retroviridae*, ou d'un produit de transcription pour les *Hepadnaviridae* (virus de l'hépatite B). Cette étape indispensable est rendue possible par la présence d'une enzyme virale, la **transcriptase inverse (Reverse Transcriptase : RT)**. Cet hétérodimère possède 2 fonctions importantes : une activité **ADN polymérase** et une activité **ARNase H** (qui lui permet de dégrader l'ARN hybridé à l'ADN nouvellement formé).

3.3.1. Virus à ADN

Ces virus appartiennent à la famille des *Hepadnaviridae*. Le génome de ces virus est constitué de 2 brins ADN circulaires: un brin (-) complet et un brin (+) complémentaire mais incomplet. Après la pénétration du virion dans le cytoplasme, le génome viral est introduit dans le noyau où la synthèse du brin (+) incomplet s'achève pour donner un génome circulaire bicaténaire superenroulé. Contrairement aux *Retroviridae*, l'ADN des *Hepadnaviridae* n'est pas intégré dans le génome cellulaire, il peut cependant persister dans le noyau sous forme d'épisome sans pouvoir être répliqué par la machinerie de la cellule hôte (figures 43.2 et 43.4).

Le brin (-) de l'ADN est transcrit par l'ARN polymérase II de la cellule hôte en 2 catégories d'ARN :

— Un ARN correspondant à l'ensemble du génome appelé **prégénome ARN**. Il sert d'ARN messenger qui est traduit en une **polymérase (protéine P)** qui possède une activité de reverse transcriptase et en protéines qui s'assemblent pour former la **capside** virale.

— Des ARNm plus courts qui sont traduits pour la synthèse des protéines d'enveloppe (AgHBs : protéine S, préS1 et préS2) et la protéine X.

La réplication du génome s'effectue par reverse transcription à partir du prégénome ARN. (1) Le prégénome ARN possède des structures redondantes à chaque extrémité 3' (DR1) et 5' (DR2) qui jouent un rôle important dans l'encapsidation et la réplication. (2) Le prégénome est incorporé dans une capsidie nouvellement assemblée. La protéine P initie la synthèse d'un brin ADN(-). (3) Alors que se poursuit la synthèse de l'ADN (élongation), le prégénome est dégradé (activité RNase H de la polymérase) laissant l'extrémité 5' terminale du prégénome (15 à 18 nucléotides). Cet ARN sert d'amorce pour la synthèse du brin complémentaire (+) d'ADN.

3.3.2. Virus à ARN (figure 2.14)

Le génome des *Retroviridae* est constitué de deux brins ARN(+) identiques. Sa réplication et son expression nécessitent la synthèse d'un intermédiaire ADN double brin assurée par la RT associée au virion (figure 2.14). La synthèse du premier brin d'ADN(-) est amorcée par la liaison d'un **tARN** à proximité de l'extrémité 5' du génome (**I**), sur une séquence complémentaire appelée PBS (Primer binding site). Cette synthèse s'arrête à l'extrémité 5' du génome. L'ARN de l'hybride ARN/ADN est alors dégradé par l'activité ARNase H de l'enzyme (**II**) ce qui permet la translocation et l'hybridation du fragment d'ADN nouvellement synthétisé sur l'extrémité complémentaire 3' du génome viral (**III**). Durant l'élongation de la chaîne d'ADN(-) il y a élimi-



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

nation de la matrice d'ARN par l'ARNase H, à l'exception d'une région PBS (+) ou PPT (polypurine track) (IV). Cette région est utilisée pour amorcer la synthèse du brin d'ADN(+) (V). Il se produit une seconde translocation (intramoléculaire) avec hybridation des régions PBS des brins + et - (VI) ; celle-ci est suivie d'une élongation de l'ADN(+) (VII). L'ADN bicaténaire complet (VIII) peut être intégré dans le génome cellulaire par une **intégrase virale** ; il peut alors être transcrit par l'ARN polymérase II cellulaire. Les produits de transcription formeront de nouveaux génomes ou des ARN messagers qui seront traduits en précurseurs polyprotéiques (Pr55^{gag} et Pr160^{gag-pol}) clivés par une **protéase virale** pour finalement donner naissance à des protéines virales matures. D'autres subiront un épissage et seront traduits en glycoprotéine d'enveloppe gp160 ou en protéines qui joueront un rôle important dans la régulation de la multiplication virale (protéines Tat ou Tax, Rev, Nef...).

La régulation de l'expression génétique des rétrovirus est complexe. Les rétrovirus intégrés ont au niveau de leurs extrémités 3' et 5' des séquences répétées appelées LTR (Long terminal repeat) qui encadrent la région codante et qui contiennent des régions promotrices et régulatrices. La synthèse de l'ARN viral commence à partir de la région LTR 5', où est situé le promoteur, et se termine dans la région LTR 3' qui contient le site de polyadénylation. Outre le promoteur, la région LTR 5' contient des séquences régulatrices où se fixent des facteurs de transcription cellulaires SP1, NF-KB... ; diverses molécules (cytokines, mitogènes ou protéines d'autres virus : herpesvirus, cytomégalovirus...) peuvent également modifier l'expression des gènes en agissant à ce niveau. Cette région contient aussi une séquence importante appelée TAR (Tat response element) ; l'ARNm commençant sa synthèse à ce niveau forme une boucle qui fixe spécifiquement la protéine Tat. Cette protéine, associée à des cofacteurs cellulaires, augmente le déclenchement de la transcription.

D'autres protéines virales interviennent dans la régulation transcriptionnelle ou post-transcriptionnelle. La protéine Rev, par exemple, interagit avec une séquence spécifique des ARNm (RRE pour Rev responsive element) ; elle inhibe l'épissage de l'ARNm viral et permet son transport du noyau vers le cytoplasme.

4. ASSEMBLAGE, MATURATION ET LIBÉRATION DES VIRUS

Les étapes terminales de la multiplication virale aboutissent à la formation de nouvelles particules. Cette phase correspond à une série d'événements tels que l'assemblage des protéines de structure, l'incorporation du génome dans la procapside, la maturation des protéines par clivage protéolytique ou modification de conformation.

Les mécanismes peuvent être simples avec auto-assemblage des protéines de capsidation et encapsidation du génome. Ils peuvent être plus complexes avec l'intervention de protéines virales spécifiques – protéine chaperone ou d'écha-



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

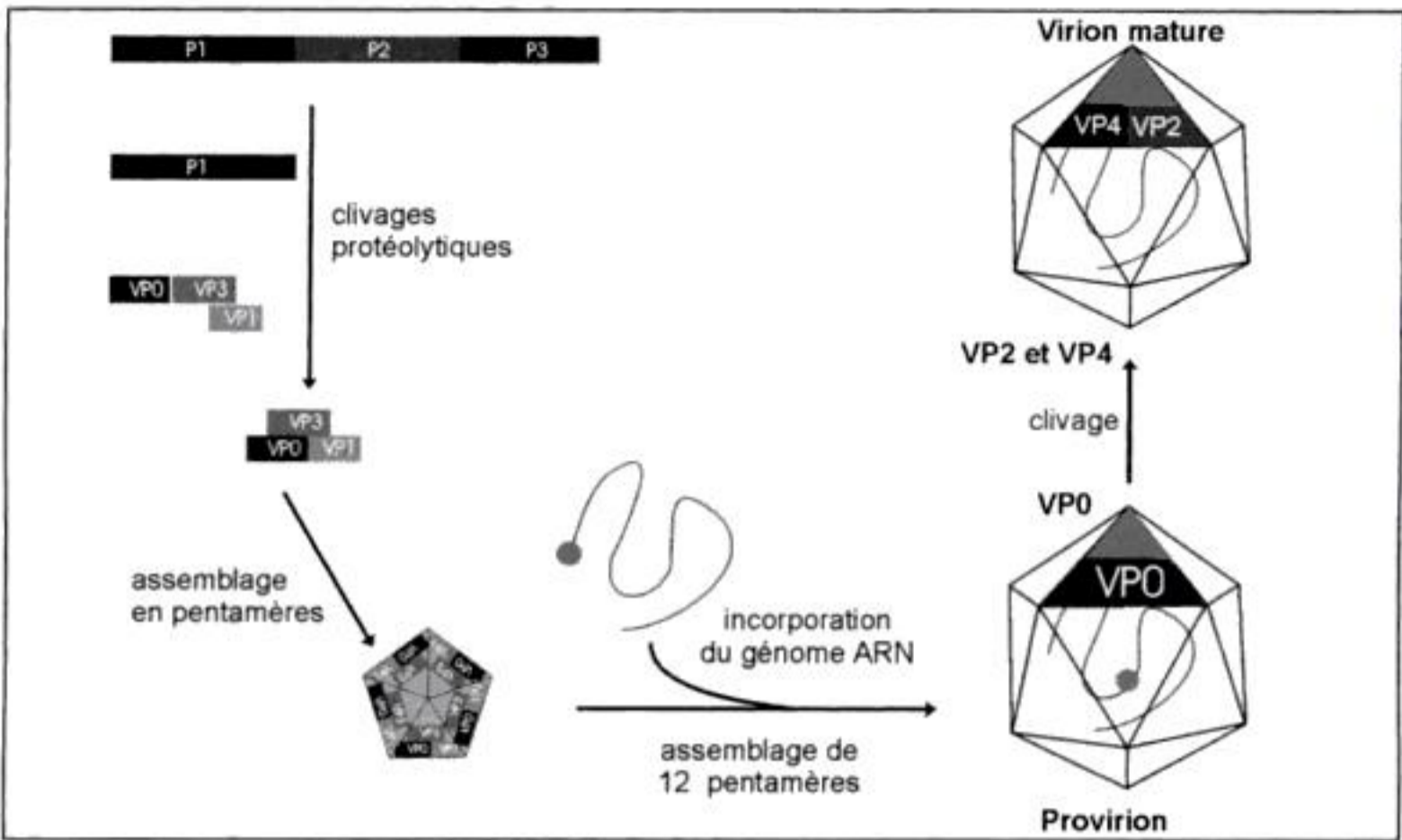


Figure 2.16

Morphogénèse des Picornaviridae

L'assemblage de la capside commence dès les clivages des protéines VP1, VP3 et VP0 effectués. Le clivage de VP0 intervient lorsque la capside est complètement assemblée. (Collection association AZAY avec permission)

– Exemple du HIV (figures 2.17 et 2.18) :

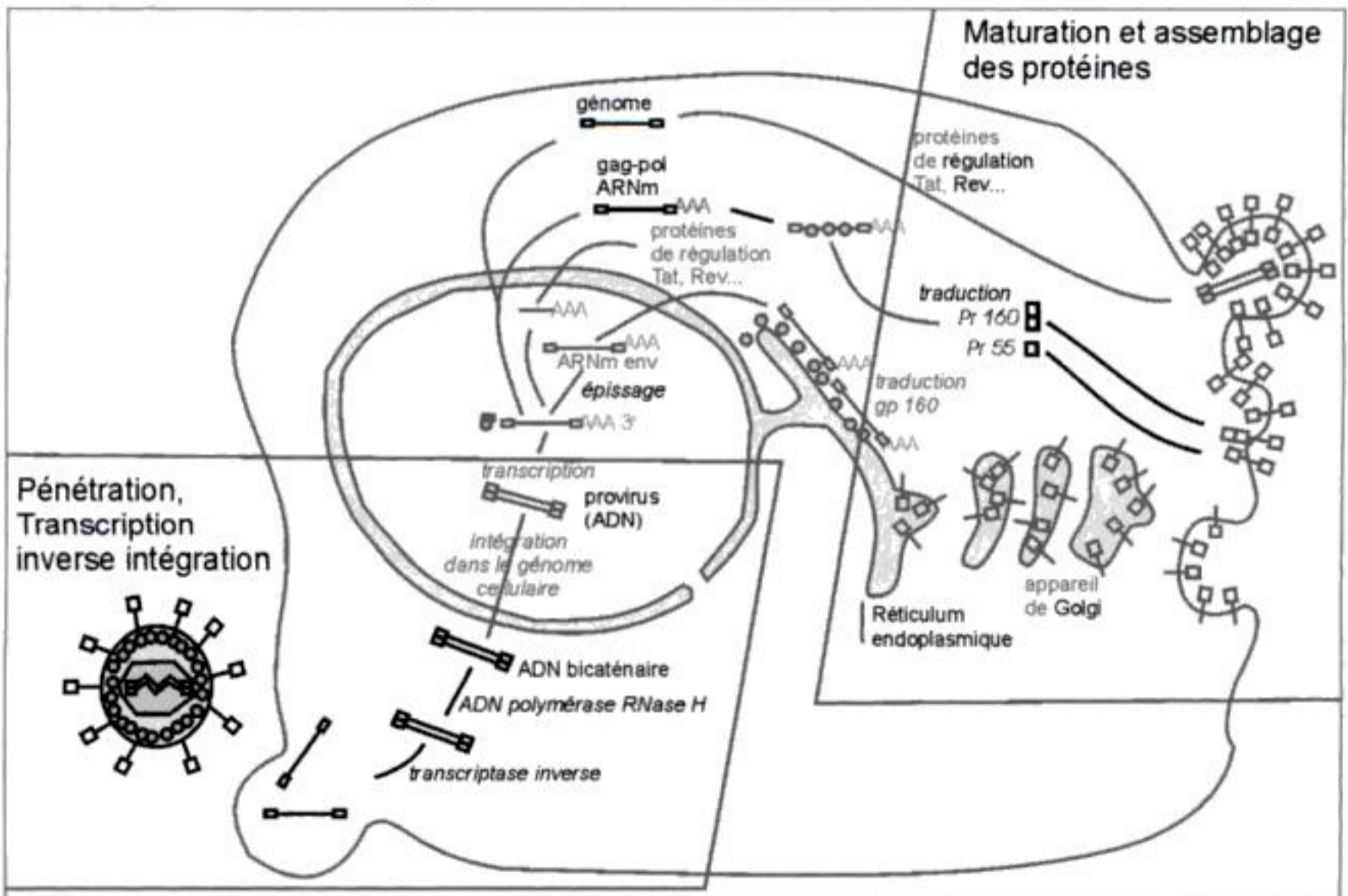


Figure 2.17

Schéma général de la multiplication du HIV

L'attachement, la pénétration et la transcription inverse sont détaillés ailleurs. La maturation et l'assemblage des protéines constituant le virion suivent un processus proche d'autres virus enveloppés (Paramyxoviridae ou Orthomyxoviridae). Les glycoprotéines d'enveloppe sont synthétisées au niveau des polyribosomes du réticulum endoplasmique ; insérées dans la membrane de l'appareil de Golgi où elles sont glycosylées, elles cheminent jusqu'à la membrane cellulaire. Les protéines de capside sont synthétisées au niveau des ribosomes cytoplasmiques.

La protéase des rétrovirus – incluse dans la polyprotéine Pr160^{gag-pol} – reconnaît des séquences peptidiques présente dans les précurseurs Pr55^{gag} et Pr160^{gag-pol} qu'elle clive pour donner les protéines matures codées par les gènes gag (protéines de matrice : MA, de capside : CA, de nucléocapside : NC) et pol (protéase : PR, transcriptase inverse : RT, intégrase : IN). Mais c'est un phénomène parfaitement intégré dans le processus de maturation de la particule virale ; l'activation appropriée de la protéase nécessite la formation de dimères de Pr160^{gag-pol} qui permettent un processus de protéolyse en *trans* et la maturation des protéines. Les complexes Pr55^{gag} et Pr160^{gag-pol} migrent vers la membrane de la cellule et s'associent à la glycoprotéine gp41 par le domaine MA (protéine de matrice) de Pr55^{gag}. Alors que cette polyprotéine s'organise pour former le « core » viral, son domaine NC réagit avec une séquence spécifique de l'ARN génomique (*cis acting packaging element* ou *psi*) pour l'encapsider. Parallèlement, il se produit au niveau de cette nouvelle capside une évagination de la membrane cellulaire qui se libère du reste de la cellule.

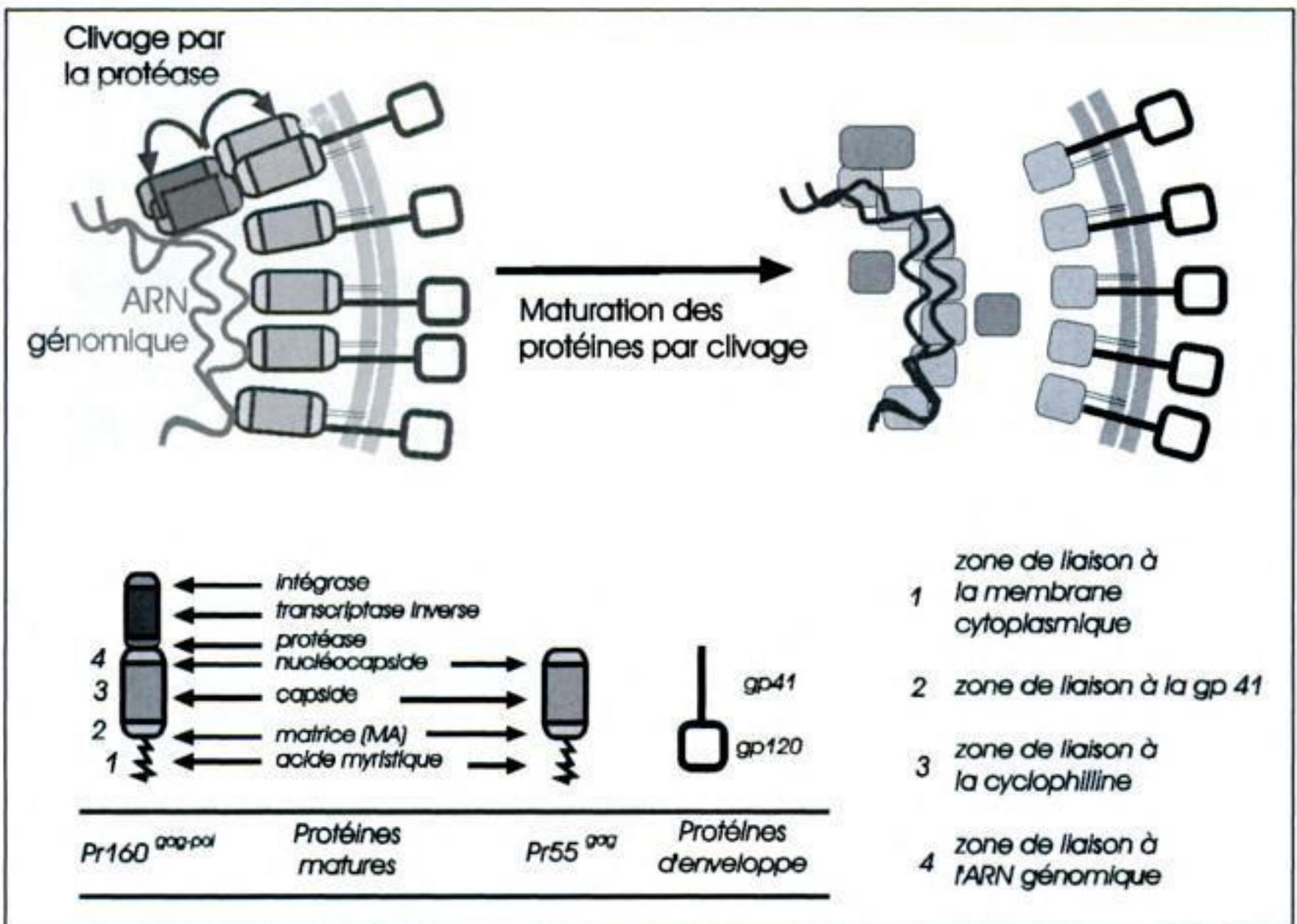


Figure 2.18

Les précurseurs polyprotéiques Pr55^{gag} et Pr160^{gag-pol} – dans le cas du HIV – migrent jusqu'à la membrane cytoplasmique. Leur ancrage dans celle-ci est assuré par l'acide myristique et une région N terminale du domaine MA (matrice) de ces précurseurs ; une autre région de MA se lie par ailleurs à la glycoprotéine gp41. Le domaine NC se lie spécifiquement à l'ARN génomique et permet son encapsidation. Une région du domaine CA (protéine de capside ou p24) se lie à la cyclophiline A. Cette dernière est présente dans le virion purifié et cette liaison est indispensable pour le pouvoir infectieux du virus.

Pour les Paramyxovirus et les Orthomyxovirus les protéines de matrice (M) et de nucléocapside (NP) jouent un rôle voisin. Mais ces protéines sont synthétisées sous leur forme mature et la protéine M peut se lier aux glycoprotéines dès leur synthèse au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique ou plus tardivement. Les protéines du cytosquelette jouent un rôle important pour diriger ces protéines au site de bourgeonnement, notamment quand les cellules sont polarisées (pôle apical et basal). (Collection association AZAY avec permission)

Ce processus appelé **bourgeonnement** est également observé pour d'autres virus enveloppés : *Paramyxoviridae*, *Orthomyxoviridae*, *Togaviridae*, *Rhabdoviridae* et *Arenaviridae*. Pour d'autres virus (*Flaviviridae*, *Coronaviridae*, *Bunyaviridae*) le bourgeonnement s'effectue au niveau de la membrane de l'appareil de Golgi. Les vésicules contenant le virion vont migrer jusqu'à la membrane cytoplasmique avec laquelle elles vont fusionner. Les virus seront relargués par exocytose. Pour les herpesvirus, le mécanisme est encore différent. Leur membrane est acquise par bourgeonnement au niveau de la membrane interne du noyau cellulaire. Les virus enveloppés sont éliminés vers l'extérieur en cheminant via le réticulum endoplasmique. Les conséquences pour la cellule sont variables, certains virus enveloppés sont très cytolytiques (togavirus, paramyxovirus, rhabdovirus) alors que d'autres le sont peu ou pas. La libération des virus non enveloppés, au contraire, implique la lyse de la cellule.

CONCLUSION

Bien que parasites intracellulaires et d'une structure apparemment simple, les virus ont une multiplication complexe. Elle se réalise en plusieurs étapes dont les mécanismes moléculaires peuvent être spécifiques et toujours finement réglés.

La connaissance de ces mécanismes est indispensable pour comprendre la pathogénèse des infections virales et mettre au point de nouveaux médicaments antiviraux. Ainsi la découverte récente d'un deuxième récepteur pour le HIV permet de comprendre « la résistance naturelle » de certains individus qui présentaient un défaut génétique pour ce récepteur. En outre, cette découverte ouvre des perspectives thérapeutiques nouvelles, explique certains échecs de modèles expérimentaux, notamment les modèles de souris transgéniques.

Chapitre 3

GÉNÉTIQUE ET ÉVOLUTION DES VIRUS. FACTEURS DE VIRULENCE

Hélène Peigue-Lafeuille

Parasites intracellulaires obligatoires, les virus ont un génome de taille limitée et représentent les formes de vie les plus efficaces et économiques. Mais cette structure génétique simplifiée autorise une plus grande tolérance aux variations (absence des phénomènes de régulation observés dans les cellules et les organismes). Ainsi dès les premières études, voici environ 80 ans, il est apparu que la variabilité des virus était une de leurs propriétés caractéristiques. D'abord analysée grâce à la production et à la caractérisation de mutants présentant des marqueurs de mise en évidence facile (marqueurs phénotypiques), l'étude de la variabilité bénéficie désormais des techniques de biologie moléculaire qui sont venues compléter voire remplacer les techniques classiques. Ces outils permettent actuellement la caractérisation rapide de mutants, domaine en plein développement. Cette conception dynamique de la virologie conduit aussi à étudier les conséquences de la variabilité virale sous l'angle du diagnostic au laboratoire, du pouvoir pathogène, du traitement et de la prophylaxie des infections virales. Cet aspect est capital pour comprendre et interpréter les résultats des examens biologiques, l'évolution de la pathologie virale et les difficultés rencontrées dans la lutte contre certaines affections.

1. MÉTHODES D'ÉTUDE DE LA VARIABILITÉ DES VIRUS

La variabilité des virus a d'abord été étudiée sous l'angle de leurs caractéristiques biologiques (leur « phénotype »). Parmi ces propriétés, les caractéristiques antigéniques ont été analysées de façon intensive, surtout depuis le développement de la technologie des anticorps monoclonaux. Plus récemment, l'analyse directe des génomes s'est attachée à établir une corrélation entre les caractéristiques phénotypiques (observées ou obtenues parfois de manière empirique) et des mutations génétiques (tableau 3.1).



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

La résistance aux antiviraux est également un marqueur utilisable aussi bien dans la surveillance de la sensibilité des souches, au cours du temps, aux drogues spécifiques que dans l'étude du mode d'action de ces produits au niveau des structures virales (voir chapitre : chimiothérapie antivirale).

Techniques	Exemples d'application
Marqueurs phénotypiques classiques	
<i>Plages</i>	<i>taille, type, aspect</i>
<i>Thermosensibilité du développement</i>	<i>mutants ts (thermosensible) mutants ca (adaptés au froid)</i>
<i>Spectre d'hôte</i>	<i>spécificité cellulaire</i>
<i>Activité biologique</i>	<i>neutralisation, hémagglutination, neuraminidase, thymidine kinase</i>
<i>Résistance à l'inactivation</i>	<i>chaleur, pH, composés chimiques</i>
<i>Pouvoir pathogène expérimental</i>	<i>modèles animaux</i>
<i>Résistance aux antiviraux</i>	<i>drogues spécifiques</i>
<i>Propriétés antigéniques</i>	<i>reconnaissance par sérums polyclonaux monovalents reconnaissance par sérums monoclonaux d'épitopes spécifiques</i>
Moyens d'étude de la variabilité génétique	
<i>Amplification génique Hybridation avec sondes connues Profil de restriction Séquençage</i>	<i>comparaison de séquences – entre famille de virus – entre virus de la même famille – entre souche prototype et variants</i> <i>construction d'arbres phylogéniques classification étude du substratum des différences phénotypiques, des variations du pouvoir pathogène, diagnostic...</i>

Tableau 3.1
Marqueurs d'étude de la variabilité virale

1.3. Méthodes d'étude de la variabilité antigénique (figure 3.1)

Les propriétés antigéniques des virus ont d'abord été étudiées à l'aide de sérums polyclonaux monovalents, obtenus en immunisant des animaux avec la souche de référence purifiée ou des antigènes viraux. Ces premiers outils immunologiques, s'ils ont rendu des services indéniables, présentaient une spécificité insuffisante et des titres en anticorps trop faibles pour être dévolus à l'identification fine des virus.

La technologie des anticorps monoclonaux (ACM), permettant d'obtenir des anticorps dirigés contre des épitopes précis de l'antigène viral, a permis



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

Les ACM peuvent également être utilisés comme agents de sélection *in vitro* pour obtenir des mutants, calculer la fréquence de mutation, et caractériser avec précision le site de mutation par la comparaison des séquences des virus parents et mutés. Il s'agit parfois de modifications minimales portant sur quelques acides aminés. Appliquées à l'étude de l'hémagglutinine du virus grippal, ces méthodes ont permis de déterminer des domaines hypervariables et d'autres conservés. L'utilisation des ACM a montré en effet que l'étendue des domaines antigéniques était encore plus vaste que ne l'avaient montré les études sérologiques classiques. Certains épitopes ne diffèrent dans leur structure primaire que par un acide aminé. On a pu ainsi mettre en évidence 5 domaines antigéniques A à E, tous situés sur l'hémagglutinine HA1, et soumis à de fréquentes variations de structure.

1.4. Méthodes d'étude de la variabilité génétique (figures 3.2a et 3.2b)

Les techniques de biologie moléculaire complètent les précédentes voire les remplacent, d'autant que certains virus échappent encore à la culture, tels les virus de l'hépatite C.

La technique d'amplification génique ou PCR (polymerase chain reaction), permettant l'amplification d'une région génomique d'un facteur de l'ordre de 10^6 , permet de travailler sur de faibles quantités de matériel viral (ADN viral ou ARN préalablement rétrotranscrit en ADN complémentaire). L'ADN ainsi obtenu peut être séquencé soit de façon directe (séquençage automatique), soit après clonage dans un plasmide. L'ADN amplifié peut aussi être révélé grâce aux techniques d'hybridation classiques ou par électrophorèse après coupure par des enzymes de restriction correctement choisies.

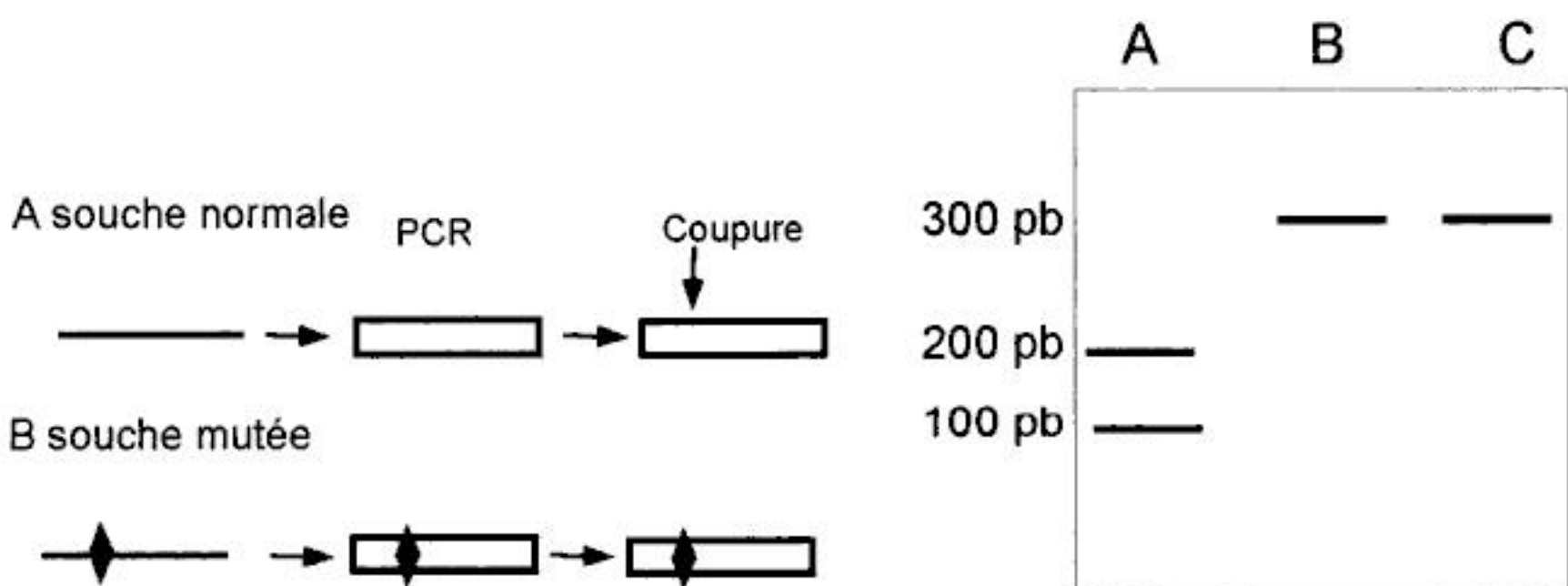
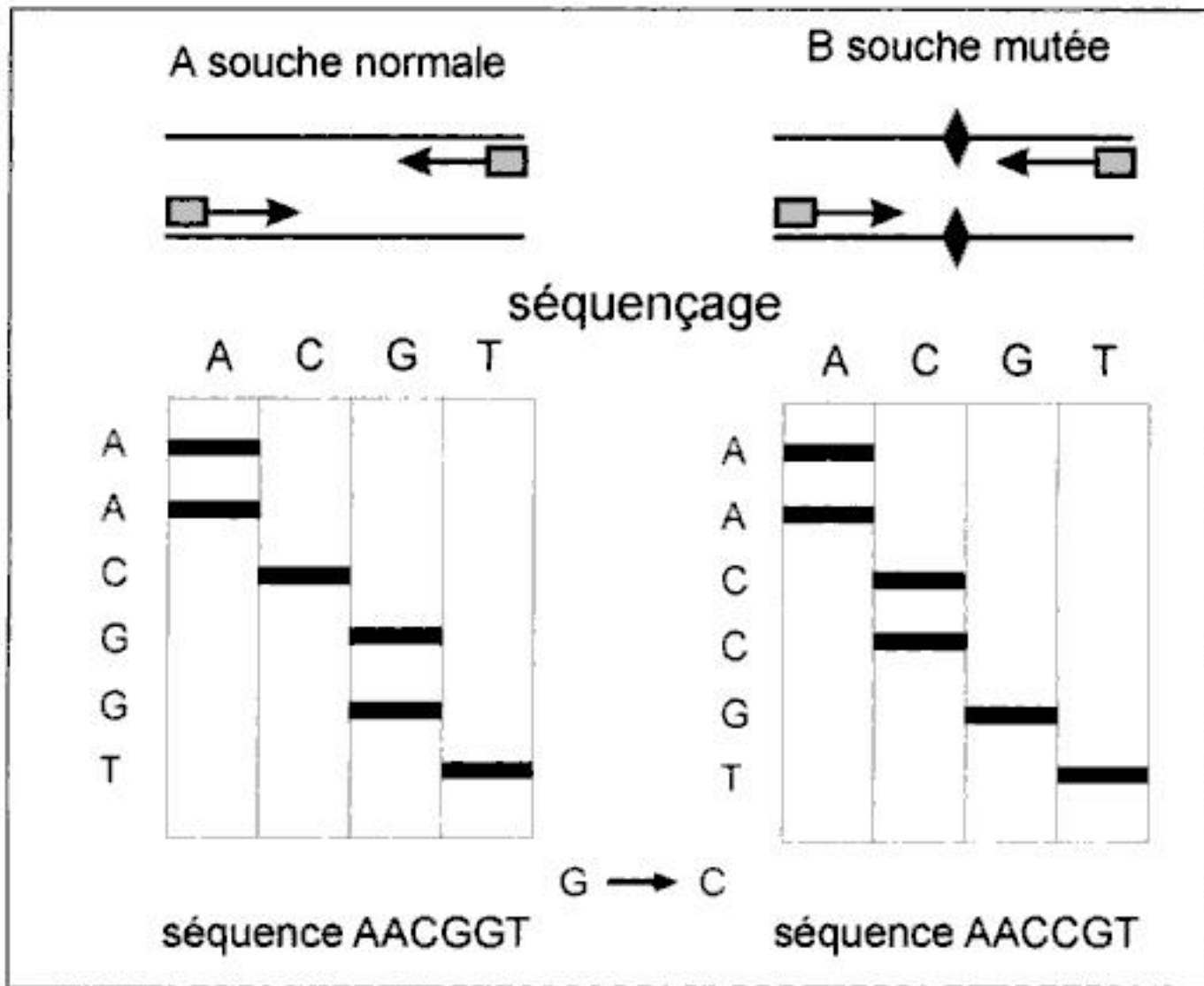


Figure 3.2a

Amplification génique et détection de virus mutants par disparition d'un site de restriction
Après l'amplification d'un fragment de 300pb pour le virus A, non muté, la coupure par une enzyme de restriction fait apparaître un fragment de 200 pb et de 100 pb sur l'électrophorèse après coloration au bromure d'éthidium. L'analyse du virus B montre que la mutation intéresse le site de coupure qui disparaît: le virus muté n'est pas coupé. En C : le virus sauvage non coupé comme témoin.



La souche mutée présente une mutation ponctuelle G→C

Figure 3.2b

Amplification génique et détection de virus mutants par séquençage après amplification

Le choix des amorces utilisées dans la PCR est adapté au but fixé. Ainsi, l'amplification d'une région conservée entre souches est utilisée pour le diagnostic positif, l'amplification de régions variables pour les études épidémiologiques.

Les comparaisons de séquences permettent d'une part la construction d'arbres phylogénétiques et la détermination du degré de filiation des familles de virus, et d'autre part l'analyse des variants, voire la mise au point de tests rapides pour les mettre en évidence permettant ainsi l'étude épidémiologique fine des virus circulant dans la même région, mais aussi dans différentes régions du globe.

2. DÉTERMINISME DE LA VARIABILITÉ DES VIRUS

Pour qu'un changement génétique apparaisse, il faut que les génomes viraux *se répliquent*. La variabilité génétique obéit à trois mécanismes qui sont par ordre d'importance décroissant : les mutations, les recombinaisons et les réassortiments. Ainsi, la nature de l'acide nucléique viral, ADN ou ARN, le caractère segmenté ou non du génome, de même que des considérations épidémiologiques comme l'existence ou non d'un réservoir animal, le développement d'une épidémie à grande échelle touchant une population réceptive, pourront influencer les modalités et l'expression de la variabilité génétique (tableau 3.2).

2.1. Les mutations

Ce sont les causes primaires de variation les plus fréquentes. Le taux de mutation, défini comme la probabilité pour que, au cours d'une seule répli-

cation du génome viral, un nucléotide soit modifié par substitution, délétion, insertion ou recombinaison, est différent selon la nature de l'acide nucléique. Pour les virus à ADN, chimiquement plus stables, les taux de mutations sont faibles, de l'ordre de 10^{-8} à 10^{-11} . La majorité des virus à ADN peut entraîner une persistance et/ou une latence virale chez l'hôte, conduisant parfois à des transformations malignes et des maladies chroniques. Séquestré à l'intérieur de son hôte, l'ADN viral peut rester quiescent, sans se répliquer, pendant des décades et émerger inchangé. C'est par exemple le cas des *Herpesviridae*, dont la primo-infection survient parfois très tôt au cours de la vie. À l'état latent dans les ganglions du système nerveux sensitif (virus herpès simplex, virus varicelle-zona) ou les cellules lympho-monocytaires (cytomégalovirus, virus Epstein Barr), ils peuvent donner lieu à des phénomènes de récurrence plusieurs années plus tard, accompagnés d'une multiplication virale. Ceci survient d'autant plus facilement que le système immunitaire de l'hôte est défaillant (gravité de ces infections chez les immunodéprimés).

Mutations	
<i>virus à ADN</i> (taux 10^{-8} à 10^{-11})	<i>Herpesviridae</i> virus de l'Hépatite B
<i>virus à ARN</i> (taux 10^{-3} à 10^{-4})	Orthomyxovirus influenzae <i>Enterovirus</i> virus de l'Hépatite C HIV...
Recombinaisons	
<i>virus à ADN</i>	Adenovirus
<i>virus à ARN</i>	<i>Enterovirus</i> HIV
Réassortiments	
<i>virus à ARN</i> <i>plurisegmentés</i>	Orthomyxovirus influenzae (Grippe A) Rotavirus <i>Bunyavirus</i>

Tableau 3.2

Déterminisme de la variabilité de quelques virus
(Un même virus peut associer plusieurs processus)

Pour les virus à ARN les erreurs de réplication sont très fréquentes et les taux de mutations sont donc élevés, de 10^{-3} à 10^{-4} . C'est pour les virus à ARN que la variabilité est la plus grande, et il est d'ailleurs particulièrement frappant de constater que la plupart des pandémies de par le monde sont dues à

des virus à ARN, ces épidémies étant source de beaucoup d'informations sur la variabilité virale. Tel est le cas pour la grippe, les infections à entérovirus, la fièvre jaune, la dengue, la fièvre de la Vallée du Rift, la rougeole jusqu'à l'infection par le HIV et le virus de l'hépatite C.

Les mutations spontanées n'ont pas les mêmes conséquences. Beaucoup de virus mutés sont éliminés lorsqu'elles ne leur confèrent pas un avantage sélectif. D'autres portent sur des marqueurs tels que le taux de réplication, l'expression des plages de lyse, le pouvoir pathogène, la résistance aux agents physiques ou chimiques. Il en résulte une grande hétérogénéité d'un virus à l'autre, d'une souche à l'autre, voire à l'intérieur d'une même souche, conduisant parfois à la notion de « quasi-espèce » virale.

Les mutations peuvent également être induites *in vitro* par des mutagènes ou *in vivo* par des analogues de base (5-fluoro-uracile par exemple).

2.2. Les recombinaisons génétiques

Plus rares que le mécanisme précédent, elles ont cependant été montrées dans la nature, qu'il s'agisse de recombinaisons interspécifiques ou intraspécifiques, lors d'infections mixtes ou de co-infections. Ainsi, lors de la vaccination orale anti-poliovirus, qui réalise une véritable infection mixte avec les trois sérotypes, il peut se produire une recombinaison naturelle entre les poliovirus type 2 et type 3. De même, chez des sujets immunodéprimés surinfectés par plusieurs types d'adénovirus, une recombinaison entre le type 7 et le type 35 a conduit à l'apparition d'une souche recombinante possédant des caractères nouveaux. Le phénomène se rencontre aussi pour le HIV.

2.3. Les réassortiments génétiques

Ils concernent essentiellement les virus à ARN à génome segmenté. Au moment du bourgeonnement à la surface de la cellule, lorsque le virus assemble ses segments pour la formation de virions complets, il peut se produire en cas d'infection simultanée par deux virus de même famille un échange au hasard des segments de chacun des deux virus lors de l'encapsulation finale. Cela conduit à l'apparition d'une souche à caractère nouveau.

Ce mécanisme a été démontré pour les bunyavirus, virus à ARN de type simple brin comprenant 3 segments.

Un autre exemple est celui du virus de la grippe A, dont le génome est constitué de huit segments d'ARN simple brin. Le virus H3N2 pourrait résulter du réassortiment du virus H2N2, pathogène pour l'homme, qui a circulé entre 1958 et 1968, avec un virus aviaire connu depuis 1963. L'échange du gène de l'hémagglutinine lors d'une infection mixte a conduit à l'apparition de la combinaison H3N2, virulente pour l'homme et pour laquelle les populations ne possédaient aucune immunité, d'où la pandémie meurtrière de 1968 (grippe de Hong Kong).



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

loppe G. Cette mutation unique rend la souche virale non pathogène, sans que l'on sache encore exactement par quel mécanisme (changement de spectre d'hôte ? modification de la réponse immunitaire cellulaire ?).

De façon générale, pour les virus enveloppés, les glycoprotéines de l'enveloppe jouent un grand rôle dans le pouvoir pathogène (herpes simplex virus, orthomyxovirus influenzae, HIV...).

Dans le cas de la grippe, la maturation finale du virus et son pouvoir pathogène sont liés à la coupure de l'hémagglutinine (HA) en deux molécules, HA1 et HA2, reliées par un pont disulfure. Toute mutation empêchant ce clivage entraîne l'atténuation ou la disparition de la virulence. Toutefois, l'étude *in vitro* des réassortiments de mutants ts entre deux souches d'origine différente a montré que d'autres gènes intervenaient dans la virulence, en particulier les trois gènes impliqués dans l'activité polymérasique, ce qui montre le caractère polygénique de la virulence.

4. CONSÉQUENCES DE L'ÉVOLUTION GÉNÉTIQUE CHEZ LES VIRUS

4.1. Apparition de souches nouvelles

L'apparition de souches « nouvelles » se fait toujours à partir de virus *préexistants*, ou sous l'influence d'une pression de sélection. Lorsqu'un changement confère un avantage sélectif, le virus mutant tend à devenir la population dominante. Ceci est bien démontré par les analyses phylogénétiques incluant des virus pathogènes pour l'homme et pour l'animal. C'est par exemple le cas des *rétrovirus* (comparaison des séquences des virus humains et simiens), des *orthomyxovirus influenzae* (souches aviaires et porcines), des *entérovirus* (tel l'entérovirus 70 agent de conjonctivites hémorragiques, inconnu chez l'homme avant 1969, mais pour lequel on a retrouvé des anticorps anti-entérovirus 70 chez les animaux bien avant cette date)...

La notion de souche « nouvelle » ne doit toutefois pas être confondue avec la notion de « pathologie nouvelle », qui peut correspondre à une pathologie que l'on ne savait pas diagnostiquer au laboratoire (hépatite C) et/ou pour laquelle les circonstances épidémiologiques ont changé (hépatite A touchant désormais les adultes dans les pays à bon niveau d'hygiène, ou hépatite E liée aux voyages, aux catastrophes naturelles...).

4.2. Facteurs d'origine humaine influençant la variabilité virale

A contrario, le développement de certaines pathologies, certains actes thérapeutiques ou des vaccinations à grande échelle peuvent accélérer l'évolution génétique des virus en exerçant une pression de sélection qui modifie l'écologie microbienne.

Ainsi, l'augmentation du nombre d'immunodéprimés (immunodépression d'origine thérapeutique ou infection par le HIV) se traduit par l'apparition



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

rentes, et adaptés. Ainsi, certains variants de rotavirus du groupe A, certains adénovirus 40 et 41 responsables de gastro-entérites, ne sont plus détectés par les ACM utilisés pour le diagnostic positif, ce qui est source de résultats faussement négatifs lorsqu'on utilise ces réactifs immunologiques ; l'examen comparatif en microscopie électronique de ces mêmes prélèvements montre bien la présence de ces virus. De même 10 à 20 % des souches d'entérovirus qui circulent actuellement ne sont plus identifiées avec les immunsérums polyclonaux monovalents de référence, fabriqués il y a plusieurs décennies à l'aide des souches prototypes, à cause de la dérive antigénique de ces virus. Il y a beaucoup d'autres exemples.

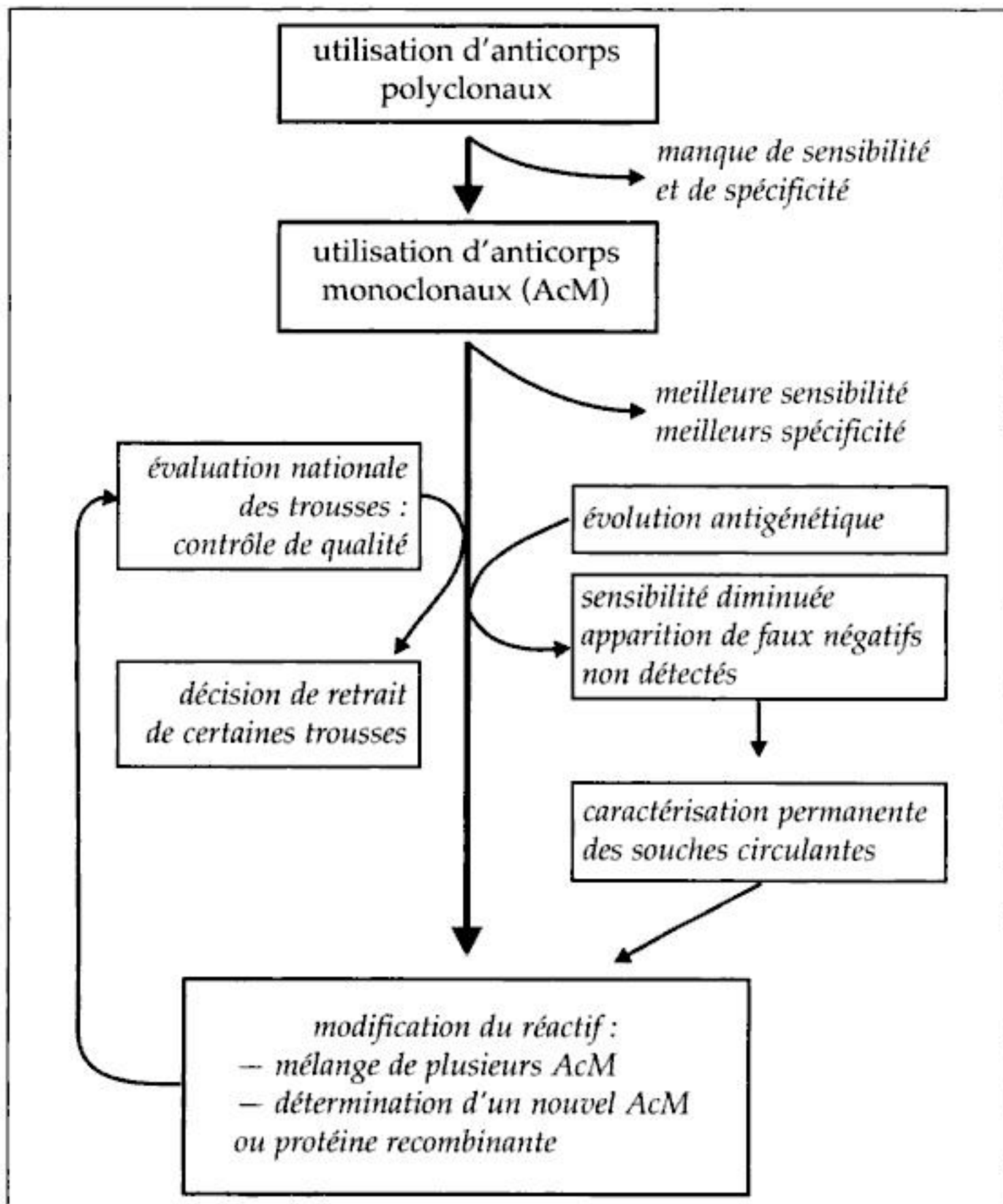


Tableau 3.3

Impact de la variabilité antigénique sur le diagnostic, évolution des trousse immunologiques en fonction du temps

En règle générale, toute détection de virus ou d'anticorps à l'aide de réactifs immunologiques est par définition une technique fermée (on ne trouve que ce que l'on cherche avec l'outil employé). Toutes les trousse immunolo-

giques sont, pour cette raison, régulièrement évaluées au niveau de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) et, si besoin est, retirées du marché.

L'utilisation plus récente des outils génétiques, sondes et amorces pour la PCR, est soumise aux mêmes contraintes. Une mutation, dans la région génomique censée s'hybrider avec la sonde complémentaire ou l'amorce, rendra l'hybridation impossible, obligeant à changer la séquence génomique ou la localisation de celle-ci sur le génome. Par exemple les trousseuses utilisées dans le génotypage des virus de l'hépatite C peuvent donner des résultats indéterminés sur des souches variantes. C'est aussi le cas du HIV sous-type 0, qui n'était pas dépisté par certaines trousseuses. Là aussi, l'évaluation régulière des trousseuses est nécessaire.

Il est donc capital de comprendre que, si pour un *individu donné* atteint d'infection virale, de nombreux tests de diagnostic rapide sont maintenant disponibles et performants, on ne saurait toutefois, dans l'intérêt de la *collectivité*, résumer le diagnostic virologique à ces seuls tests. Si l'on se privait de la possibilité d'isoler, de collecter les souches circulantes d'une épidémie, et de les analyser, nos outils diagnostiques (et thérapeutiques) deviendraient rapidement caducs du fait de l'évolution des virus. La trousse idéale permettant de mettre en évidence *toutes* les souches d'un même type de virus à la surface du globe n'existe pas. C'est le rôle des laboratoires de Virologie, des Centres de Référence et d'instances telles que l'AFSSAPS, d'évaluer au cours du temps la bonne performance des trousseuses diagnostiques actuelles. Grâce aux renseignements ainsi obtenus dans le cadre de la réacto-vigilance, ceci permet aux laboratoires fabriquant ces réactifs de les améliorer, et donc aux laboratoires d'analyses médicales de les utiliser.

4.4. Conséquences de l'évolution sur la prophylaxie spécifique

De même que la vaccination à grande échelle peut faire apparaître des virus mutés (voir ci-dessus), de même la variabilité naturelle des virus oblige au réajustement des vaccins existants. Le meilleur exemple est celui de la vaccination anti-grippale, dont la composition doit être adaptée chaque année en fonction de l'analyse des souches circulantes de l'hiver précédent, ce qui nécessite de les avoir obtenues en culture et caractérisées. C'est le travail des Centres de Référence nationaux et internationaux de surveillance de la grippe qui décident chaque année de la réactualisation des vaccins pour l'année suivante.

Sur un plan fondamental, la variabilité virale et l'évolution génomique rapide peut expliquer, même si ce n'est pas le seul facteur, la difficulté de mise au point de vaccins efficaces. Dans le cas de l'infection par le HIV, la variabilité génétique et antigénique des isolats naturels, surtout au niveau des glycoprotéines d'enveloppe, se traduit par l'existence sur la surface du globe de 3 groupes : M (pour majeur comprenant 9 sous-types et 11 formes recombinantes), N et O. À cette variabilité inter-souches s'ajoute une variabilité intra-souche, le virus évoluant de façon permanente lors de sa réplika-

tion, même à bas bruit, chez le même individu. Dans le cas du virus de l'hépatite C, les très nombreux génotypes différents et l'infection chronique qu'ils entraînent chez le même individu peuvent laisser prévoir des difficultés analogues pour la mise au point de vaccins efficaces.

4.5. Conséquences sur la thérapeutique, la désinfection et l'antisepsie

Les traitements antiviraux exercent une pression de sélection sur des populations virales naturellement hétérogènes, et peuvent entraîner la sélection de virus mutés, résistants à la thérapeutique, risque d'autant plus grand que ces traitements sont institués au long cours ou que la compliance n'est pas bonne (voir chapitre 10 « Chimiothérapie antivirale »). Ainsi, dans les populations naturelles des virus herpes simplex, on trouve des mutants résistants à l'aciclovir, qui peuvent devenir majoritaires sous l'effet de la thérapeutique. Plusieurs mutations ont été mises en évidence, dans le gène codant la thymidine kinase ou l'ADN polymérase. Mais le nombre et le site des mutations sont encore à inventorier. Ce phénomène, qui pour l'instant semble sans conséquence malgré la diffusion très large de l'aciclovir, doit inciter à la vigilance.

C'est également le cas de la résistance du HIV aux inhibiteurs de la reverse transcriptase ou de la protéase : des virus présentant des mutations d'apparition séquentielle dans les gènes codant pour la reverse transcriptase et la protéase sont sélectionnés au cours du temps.

En matière de désinfection/antisepsie, il peut apparaître également une modification de l'écologie microbienne par le biais d'une pression de sélection. Ainsi, il a été montré, dans des études *in vitro*, que des souches récentes d'entérovirus peuvent présenter un niveau de sensibilité moindre vis-à-vis d'un désinfectant aldéhydique de référence que les souches prototypes anciennes (y compris la souche utilisée dans les études de normalisation). Ces résultats, dans ce domaine encore peu exploré, doivent inciter à la surveillance de la sensibilité des souches circulantes, afin d'adapter la concentration du désinfectant et le protocole de désinfection des surfaces ou des instruments d'examen par exemple.

5. ÉTUDE SYNTHÉTIQUE DE TROIS MODÈLES : HIV, GRIPPE, ROTAVIRUS

5.1. La variabilité du HIV

Une variabilité importante est retrouvée chez tous les lentivirus, virus humains (HIV1 et HIV2) ou virus de primates. Les enzymes responsables de la réplication du génome (transcriptase inverse, ARN polymérase) introduisent environ une erreur pour 10 000 nucléotides. Les études phylogénétiques laissent supposer que ces virus ont un ancêtre commun. Les virus HIV 1 et 2 présentent moins de 50 % de séquences identiques, alors que les différents isolats de HIV1 ne diffèrent pas de plus de 20 % entre eux. Le HIV2 présente

une forte homologie avec le virus du Sooty Mangabey (singe de l'Afrique de l'Ouest). Pour le HIV1, sur la base des séquences génétiques des gènes *env* et *gag*, on différencie actuellement trois groupes, le groupe M majeur (sous types A à J) dans lequel certaines séquences nucléotidiques du gène *env* diffèrent entre elles de 30 % (boucle V3 hypervariable), le groupe O et récemment le groupe N.

Groupe	sous-type	répartition majoritaire
Groupe M	B (Isolat LAI, premier caractérisé)	Europe occidentale États-Unis
	A, B, C, D, E, G, H	Afrique sub-saharienne
	C	Inde
	B, E	Thaïlande
Groupe O	O	Gabon, Cameroun, France (quelques cas)

Tableau 3.4

Répartition simplifiée des sous-types du HIV 1 dans le monde

Les différents sous-types du groupe M se répartissent différemment à la surface du globe (tableau 3.4). Au-delà de l'intérêt didactique de cette classification, les efforts actuels portent sur la comparaison des propriétés de ces différents virus : propriétés biologiques (tropisme cellulaire, effet cytopathogène, vitesse de réplication), pouvoir pathogène, mode de transmission préférentiel, sensibilité aux antiviraux... Les résultats de ces études influenceront le choix des vaccins, et ont déjà des conséquences immédiates sur les outils diagnostiques au laboratoire. C'est le cas des trousse de diagnostic immunologique, qui doivent dépister le groupe O, ou des trousse de mise en évidence des génomes qui doivent permettre la détection/quantification de tous les génotypes.

Récemment, à ce mode évolutif par accumulation de mutation est venue s'ajouter la notion d'évolution par événements de recombinaison entre différents sous-types viraux lors de co-infections chez le même individu. Ainsi ont été décrits des virus hybrides chez des malades : virus hybride sous-type B/sous-type F au Brésil, virus hybride sous-type A/sous-type D au Kenya. Enfin, ont été décrites des recombinaisons intergroupes M et O, montrant l'ampleur de la variabilité du HIV.

5.2. Le modèle de la grippe

Les virus Influenza A, B et C sont des virus à ARN simple brin, antimesager et plurisegmenté en 8 segments. Le type B n'est présent que chez



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

sortiment pourrait résulter soit d'échanges de segments entiers d'ARN, soit d'une recombinaison intragénique entre les segments homologues d'ARN.

Ainsi en 1957, le virus A/Singapour/1/57 présentait une HA et une NA radicalement différentes des souches préexistantes, d'où la dénomination H2N2 (tableau 3.5). En 1968, l'apparition de la souche A/HongKong/1/68 pourrait provenir du réassortiment du virus H2N2, avec un virus aviaire connu depuis 1963 : un échange d'hémagglutinine entre ces deux virus ayant produit la combinaison H3N2.

À ces deux modes de variabilité, mutations et réassortiment, s'en ajoute un troisième, la mise en réserve animale d'un virus humain. Là encore, le proc jouerait un rôle central, permettant la réémergence de virus humains contre lesquels les populations humaines seraient dépourvues d'immunité.

5.3. Le modèle des rotavirus

Les rotavirus (famille des *Reoviridae*) responsables de diarrhées, présentent un polymorphisme génétique et antigénique remarquable. Trois conditions sont en effet réunies : génome à ARN, génome plurisegmenté en 11 segments d'ARN bicaténaire, existence de nombreuses souches humaines et animales avec possibilité d'une transmission inter espèce. Ils constituent des populations hétérogènes de réassortants et de variants et peuvent être considérés comme des quasi-espèces virales. Chacun des 11 segments code pour des protéines de structure et des protéines non structurales. Certaines de ces protéines, telles que la protéine VP6 (codée par le gène 6), la glycoprotéine VP7 (gène 9), la protéine sensible à la protéase VP4 (gène 4) ont des spécificités antigéniques entraînant la formation d'anticorps. Ceci permet la classification des rotavirus en groupes, sous-groupes et types. Le groupe A est le plus important en clinique. Il existe chez l'homme 11 types G (VP7) et 7 types P (VP4) différents. D'autres sérotypes G et P sont retrouvés chez les souches bovines, porcines, équine, simiennes, etc.

Cependant, la caractérisation antigénique et génétique des souches de rotavirus isolées de malades ou de sujets non diarrhéiques fait apparaître l'existence de nombreuses souches atypiques d'après la nature du type G ou P. Elles correspondent soit à des mutations, soit à des échanges de fragments des gènes correspondants. Ces réassortiments naturels sont obtenus lors de coïnfections et intéressent parfois des souches animales. Ainsi, **à l'échelle d'un individu**, des souches mixtes avec des spécificités G ou P d'origine bovine ou porcine ont été isolées chez des enfants diarrhéiques en Thaïlande (souche humaine/bovine) et des nouveaux-nés asymptomatiques en Inde (souche humaine/porcine). En dehors de cette transmission inter espèce, l'analyse d'un isolat unique d'un malade montre une population hétérogène de virus, ultérieurement sélectionnés sous l'influence de facteurs liés à l'hôte (pression immunitaire) et à la souche.

À l'échelle d'une population, on a montré que les souches circulantes sont d'autant plus hétérogènes que la population est elle-même diversifiée et



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

Chapitre 4

RÉPONSE DE L'ORGANISME À L'INFECTION VIRALE. INTERFÉRONS

I – RÉPONSE DE L'ORGANISME À L'INFECTION VIRALE

Jean-Pierre Gut

Lorsque de nombreux individus sont exposés à un même virus, l'expérience montre que l'issue de l'infection sera extrêmement variable, la plupart des sujets infectés resteront asymptomatiques et quelques-uns présenteront des lésions, souvent peu sévères. Ainsi les conséquences d'une infection virale ne dépendent pas uniquement de facteurs liés au virus mais également de facteurs liés à l'hôte. Ceux-ci regroupent un ensemble de mécanismes de défenses anti-infectieuses mis en oeuvre par le système immunitaire. Fruit de l'évolution phylogénique face à la menace infectieuse, la réponse immunitaire met en jeu des mécanismes effecteurs efficaces, souvent bénéfiques pour l'hôte, parfois néfastes, mais toujours complexes. L'origine de cette complexité est diverse : (1) Pour le virologue, l'immunologie est longtemps demeurée une discipline théorique élaborant des hypothèses spéculatives, parfois contradictoires. L'extrapolation d'observations expérimentales *in vitro* ou sur modèles animaux à l'organisme humain entier a parfois conduit à des conclusions erronées, sinon antinomiques. (2) Le rôle des facteurs génétiques de l'hôte, établi grâce à l'expérimentation utilisant différentes souches isogéniques de souris, explique la grande variabilité individuelle, déjà évoquée, de la sensibilité aux infections. Mais cette variabilité tient également à l'existence de facteurs plus contractuels comme l'âge, le sexe, la grossesse, l'état nutritionnel, les conditions épidémiologiques. (3) La réponse antivirale est également compliquée car constituée de deux phases successives, l'immunité naturelle et l'immunité spécifique. La première est immédiatement disponible mais ne vise pas un virus en particulier. La seconde est plus spécialisée, spécifiquement dirigée contre le virus en cause, plus efficace

et économe en moyens, mais nécessite un temps d'induction de quelques jours (recrutement et prolifération clonale des lymphocytes reconnaissant spécifiquement les antigènes du virus). Certains effecteurs sont communs aux deux types d'immunité, alors plus efficaces lors de la réponse spécifique, car mieux adaptés au virus. (4) Enfin, la complexité des mécanismes effecteurs de la réponse antivirale est liée aux caractéristiques particulières de la biologie des virus : (a) la réponse immunitaire doit s'établir entre trois protagonistes, le système immunitaire, les antigènes viraux extra-cellulaires (particulaires ou solubles) et les cellules du soi exprimant des déterminants viraux ou des auto-antigènes cellulaires démasqués. De ce fait, la lyse des cellules infectées sera souvent la conséquence de l'action cumulée de l'ECP viral et de la réponse de l'hôte. Parfois les effecteurs du système immunitaire eux-mêmes, et non le virus, seront seuls responsables des lésions observées, une telle réponse immunopathogène survenant essentiellement, mais pas exclusivement, lors des infections persistantes ; (b) un mécanisme effecteur particulier présentera un rôle curateur soit essentiel, soit au contraire insignifiant selon le virus en cause (les anticorps contre les entérovirus et les lymphocytes T cytotoxiques contre la plupart des autres virus) ; (c) chaque type d'effecteur joue un rôle variable, qualitativement et quantitativement, selon l'âge de l'infection, et entre la primo-infection et la ou les réinfections ; (d) enfin, la capacité de certains virus à se multiplier dans une cellule du système immunitaire conduira à un possible dysfonctionnement de la réponse anti-infectieuse.

L'exposé tentera de suivre, de façon non exhaustive mais à la lumière des données récentes, la chronologie du développement de la réponse immunitaire au cours de l'infection virale : immunité naturelle, puis immunité spécifique avec l'induction (activation) de la réponse, les mécanismes effecteurs et le rôle de ces derniers dans la guérison ou la protection contre la réinfection. Néanmoins, une section particulière sera consacrée à l'interféron qui intervient tout au long de la réponse. Les mécanismes immunopathogènes seront abordés dans le chapitre « Pathogénèse virale ».

1. DÉFENSES OU IMMUNITÉ NATURELLES

La peau, les muqueuses respiratoire, digestive, conjonctivale et urogénitale, et leurs produits de sécrétion (mucus, récepteur soluble inhibant l'adsorption virale (mucoprotéines pour les myxovirus), pH acide, lipases, protéases, vomissements, diarrhées, paupières, larmes) constituent les premières barrières naturelles, de nature surtout physicochimique, à l'encontre de la pénétration des virus (cf. « Pathogénèse »). Les particules virales qui ont réussi à franchir cet obstacle seront exposées dès l'étage sous-cutané-muqueux à des effecteurs tissulaires de nature biologique : des cellules (macrophages et cellules NK), des médiateurs solubles (interférons, système du complément, autres cytokines) et la réaction inflammatoire (fièvre et chute du pH).

1.1. Le macrophage

La nature de l'interaction virus-macrophage, potentiellement virucide, va conditionner la dissémination virale et le développement de l'infection dans les phases précoces, et secondairement l'induction de la réponse immunitaire spécifique. Les macrophages, présents en petit nombre comme résidents dans la plupart des tissus, sont disposés de façon cruciale dans tout l'organisme afin d'optimiser leur rencontre avec les virions qui se propagent : dans le tissu sous-épithélial, dans les ganglions lymphatiques sur le trajet de la lymphe, dans les sinusoides sanguins du foie (cellules de Kupffer), de la rate et de la moelle osseuse, dans les cavités péritonéale et thoracique, dans les alvéoles pulmonaires. Les monocytes, précurseurs circulants, acquièrent leur potentialités phagocytaires en quittant le sang, lorsqu'ils sont recrutés dans un foyer inflammatoire. Les mécanismes de reconnaissance des virus par le macrophage, qui, sauf exception, ne porte pas de récepteur viral spécifique, sont peu connus. Les forces électrostatiques semblent déterminantes pour l'attachement.

Plus de 99 % des particules de vaccine inoculées à la souris par voie IV sont épurées après 20 minutes (figure 4.1). La clairance des particules de petite taille (phage T7) n'est obtenue que si celles-ci sont opsonisées par des anticorps et/ou du complément du fait de la présence d'un récepteur pour le Fc des immunoglobulines et du C3 sur la membrane plasmique des macrophages.

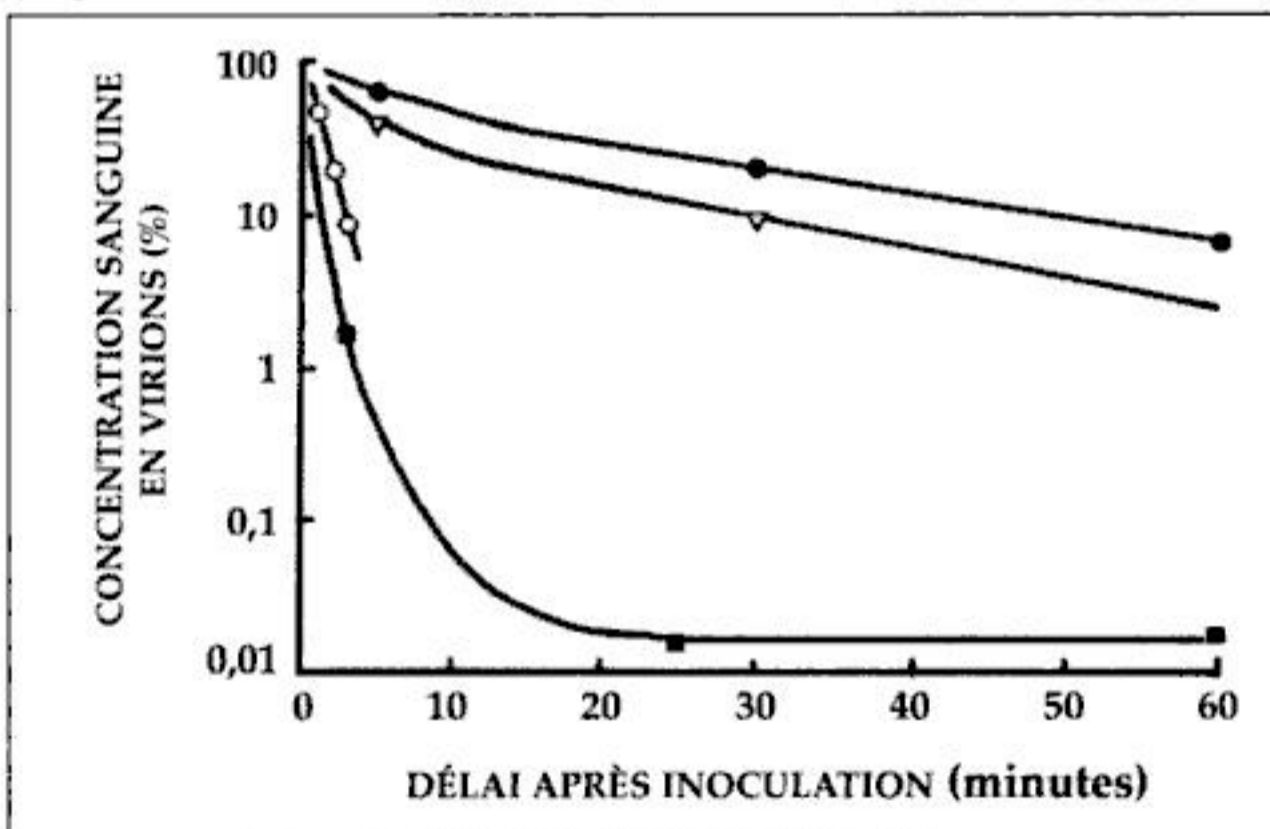


Figure 4.1

Clairance de particules virales de différentes tailles inoculées par voie intra-veineuse (C.A. MIMS)
 ● : bactériophage T7 (30 nm) ; ▽ : virus de la fièvre de la vallée du Rift (60 nm) ; ○ : virus de la stomatite vésiculaire (90 nm) ; ■ : virus de la vaccine (250 nm).

La phagocytose, qui est un phénomène actif, se traduit par l'internalisation simultanée de plusieurs virions dans un phagosome, une grande vésicule formée aux dépens d'une invagination de la membrane plasmique par contraction des filaments d'actine et de myosine. La fusion entre le phagosome et plusieurs lysosomes conduit au phagolysosome, « estomac » de la cellule, où les structures virales sont dégradées par déversement des protéases acides.

Par analogie à la lutte antibactérienne, on ignore le rôle antiviral de l'activation des métabolismes oxydatifs (agression oxydante par libération d'anions superoxydes, de peroxydes d'hydrogène et de monoxyde d'azote). Néanmoins, la synthèse de NO synthétase sous l'effet des interférons α et β et, antiviraux notoires, a été décrite dans les macrophages murins. Par ailleurs, concernant le sida, il paraît légitime d'émettre l'hypothèse que les formes oxydatives de l'oxygène,

impliquées dans la déplétion des lymphocytes T par apoptose, soient générées, au moins en partie, par l'activation des macrophages induite lors des infections opportunistes.

Il a été montré que de nombreux virus, comme certains *Herpesviridae*, *Togaviridae* (LDH), *Paramyxoviridae* (Sendai), poxvirus (éctromélie), lentivirus (HIV, anémie équine infectieuse, VISNA), *Coronaviridae* (MHV3), *Arenaviridae* (CML), *Reoviridae* et le virus de rougeole sont capables de se multiplier dans les macrophages. Il est admis que pour échapper à la destruction enzymatique ces virus ne pénètrent pas par phagocytose, mais par pinocytose ou par fusion et se multiplient comme ils le feraient dans leur cellule cible habituelle. Cela pose néanmoins le problème de la disponibilité des récepteurs. Une autre hypothèse à l'absence de dégradation des virions tiendrait à la capacité de certaines protéines virales d'inhiber la fusion entre phagosome et lysosome. Finalement, on peut admettre que lors des premiers stades de l'infection il y a une balance entre le nombre des particules lysées ou néosynthétisées dans les macrophages. Ceci aboutira le plus souvent à l'arrêt, mais parfois au développement de l'infection, favorisant la virémie secondaire qui permettra l'acheminement des virions aux organes cibles. Signalons que cette balance sera influencée par le niveau d'activité fonctionnelle de ces cellules, sous la dépendance de nombreux facteurs propres à l'hôte. Enfin, au lieu d'être modulée, la résistance naturelle antivirale des macrophages peut être totale et constante pour un virus donné dans une espèce ou chez un individu. L'expérimentation a établi que cette capacité est génétiquement contrôlée.

Le modèle expérimental de l'hépatite murine induite par le MHV3 a montré qu'il existe des souches de souris sensibles et d'autres totalement résistantes et que cette différence est parfaitement corrélée, entre autres, à la sensibilité observée in vitro des macrophages hépatiques à la multiplication virale. La résistance (ou la sensibilité) est donc génétiquement contrôlée et le plus souvent de caractère polygénique. La résistance des macrophages peut également varier en fonction de l'âge. Alors que la souris adulte est partiellement résistante, le souriceau est spontanément sensible à l'infection par le VHS ; le transfert de macrophages adultes au souriceau lui confère un état de résistance. Dans certains modèles expérimentaux il apparaît que cette résistance des macrophages est sous la dépendance de la sécrétion d'interféron. C'est alors la synthèse ou la sensibilité à l'interféron, et non la susceptibilité des cellules phagocytaires, qui est directement contrôlée par les gènes de l'hôte.

Une autre activité anti-virale, indirecte, est attribuée aux macrophages et surtout à des cellules voisines, les cellules dendritiques (présentes essentiellement sous les épithéliums malpighiens, cellules de Langerhans, dans les ganglions, cellules interdigitées, et dans le sang). Il s'agit d'initier l'activation de la réponse immunitaire spécifique en présentant l'antigène viral aux lymphocytes T auxiliaires. Cette activité nécessite souvent la migration de la cellule dendritique qui a capté l'antigène après son passage par voie transépithéliale, vers le ganglion loco-régional où se fait la rencontre avec le lymphocyte. Dans le cas de l'infection par le HIV, cette capacité des macrophages de migrer, de répliquer le virus et d'interagir avec le lymphocyte T permet de comprendre son rôle en tant que réservoir et agent de dissémination du virus.

1.2. Cellules NK

Les cellules tueuses naturelles (natural killer, NK) constituent un groupe hétérogène de grands lymphocytes à granulations, de lignée indéterminée (CD3-, CD56+), portant un récepteur pour le Fc des immunoglobulines (CD16+), potentiellement capables de lyser *in vitro* des cellules tumorales ou



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

Il a été montré que différents rétrovirus et les virus Sindbis et de la maladie de Newcastle sont capables de se lier au C1q et d'initier l'activation de la voie classique. L'activation du complément a également été montrée par l'obtention d'un dépôt de C3b sur la membrane plasmique de cellules infectées par le virus de la rougeole après leur incubation au contact de protéines purifiées appartenant à la voie alterne. Le fait que de multiples virus enveloppés à ADN ou ARN (rougeole, oreillons, para-influenza, influenza, herpès, HIV) sont effectivement capables d'activer la voie alterne est maintenant bien établi, mais il semble que la lyse cellulaire qui en découle soit plus efficace en présence d'anticorps.

1.4. Réaction inflammatoire (fièvre et chute du pH)

Au cours de l'infection virale, les facteurs déclenchant la réaction inflammatoire, plus souvent générale que locale, sont principalement la lyse cellulaire viro-induite, l'interféron et les macrophages recrutés et stimulés qui excrètent des protéases et des cytokines, comme l'IL-1 et le TNF α . Au moins deux effecteurs générés au cours de l'inflammation ont un effet anti-viral, la fièvre et la chute du pH.

Des études classiques ont montré que des souriceaux infectés par le virus de Coxsackie B1 dont l'inoculation est fatale dans les conditions normales d'élevage (25° C), survivent si on les transfère en chambre chaude où leur température corporelle augmente de 1° C. Ces observations ont été confirmées sur de nombreux modèles avec des virus variés. L'inhibition artificielle du développement de la fièvre par des antipyrétiques augmente la mortalité de lapins infectés par le virus de la vaccine. Ce résultat n'est pas dû à un effet secondaire du médicament car dans le lot des lapins non traités la mortalité atteint 100 % chez les lapins spontanément athermiques contre 20 % chez les lapins spontanément hyperthermiques. L'effet antiviral de la fièvre s'explique par la thermosensibilité de la multiplication virale qui a été établie en incubant des cellules infectées à différentes températures. D'une manière générale, plus un virus sauvage est capable de se multiplier à température élevée, plus il est virulent. Par passages répétés à des températures de plus en plus élevées on sélectionne des mutants thermorésistants dont le rendement de multiplication est plus élevé à haute température (figure 4.2). L'analyse de ce phénomène conduit à impliquer les lysosomes dont les parois se fragilisent lorsque la température augmente. Les nucléases libérées auront moins la possibilité de dégrader l'acide nucléique des virus les plus thermorésistants car leur cycle de multiplication est plus rapide et donc l'encapsidation accélérée par rapport aux particules thermosensibles. Un autre effecteur de la multiplication virale est le pH. Ainsi le développement du virus de la stomatite vésiculeuse est inhibé de 90 % à pH 6,8 et de 99 % à pH 6,6. L'analyse du mode d'action du pH acide montre une altération du métabolisme de la cellule hôte, en modifiant la perméabilité à l'entrée des nucléotides dans la cellule, mais également un effet direct sur la multiplication virale.

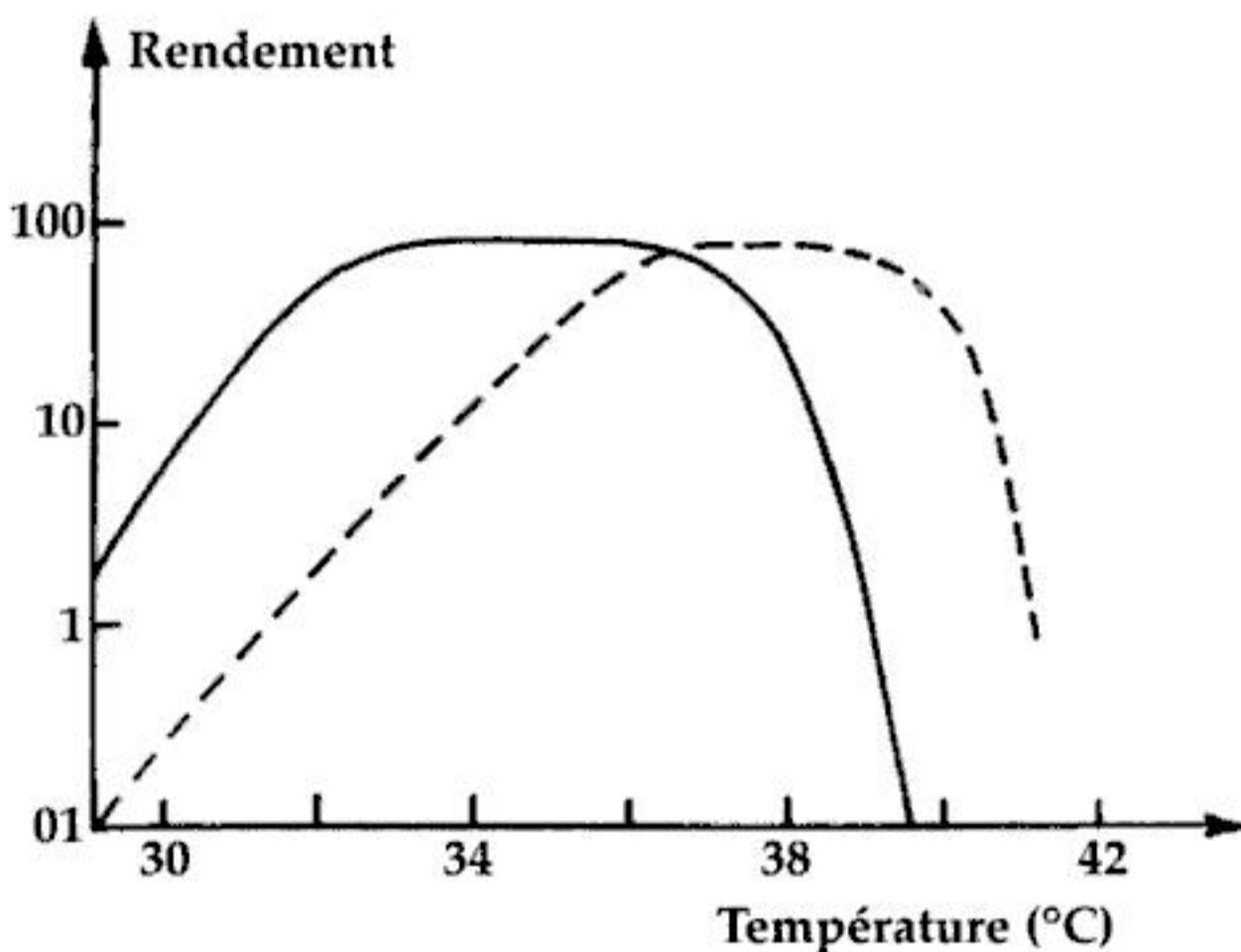


Figure 4.2

Le rendement de multiplication du poliovirus en fonction de la température d'incubation des cellules infectées (A. LWOFF, 1961)

Traits pleins : souche vaccinale avirulente (« thermosensible ») ; tirets : souche virulente (« chaude »).



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

fique (cf. tableau). La compréhension de ces mécanismes complexes nécessite au préalable quelques connaissances sur la régulation génétique du TCR et des protéines du CMH, et sur le cheminement intra-cellulaire de ces dernières. Le locus majeur d'histocompatibilité code pour trois protéines CMH de classe I et au moins six protéines CMH de classe II, présentes sous de nombreuses formes alléliques. Les protéines de classe I sont exprimées sur la totalité des cellules de l'organisme, mais parfois en quantité très faible (hématies, neurones). L'expression des molécules de classe II est limitée aux CPA, LB, LT, entérocytes et cellules épithéliales respiratoires. L'extrémité distale de ces protéines comporte une gorge qui va fixer le peptide viral. La séquence en acides aminés de cette gorge qui varie selon l'haplotype propre à chaque individu, déterminera la gamme de possibilités de liaison avec le peptide antigénique. Le complexe peptide-protéine CMH sera à son tour reconnu par le TCR du clone de LT approprié à l'épitope viral, mais uniquement s'il s'agit d'une protéine CMH du soi. Le fait que la coopération entre la CPA et le LT n'est effective que si les deux cellules appartiennent au même individu, est connu sous le terme de restriction par le CMH (figure 4.3).

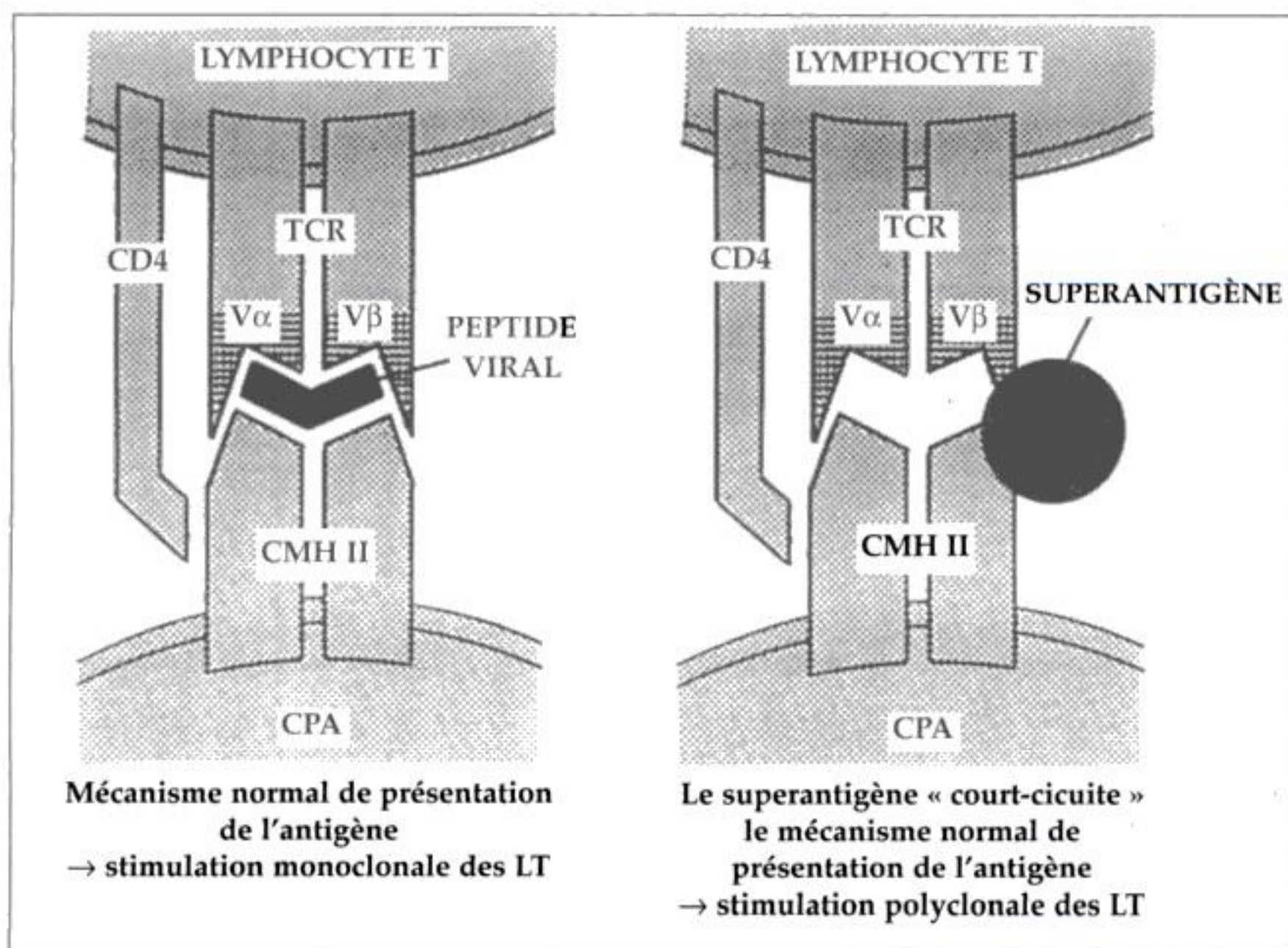


Figure 4.3

Présentation des antigènes viraux aux lymphocytes T et mécanisme de stimulation par les superantigènes

Par ailleurs, la classe de protéine CMH qui est couplée au peptide viral conditionnera le type de LT qui sera stimulé, LTA ou LTC. Si le peptide viral provient d'une dégradation intra-cellulaire des composants viraux par la voie des endosomes (cas dans les cellules dendritiques, macrophages ou LB),

il sera couplé à une molécule CMH de classe II et présenté au LTA CD4+. Si le peptide est synthétisé dans la cellule (voie cytosolique), lors de la réplication virale, il sera couplé à une molécule CMH de classe I et présenté au LTC CD8+. En conséquence, l'induction de la réponse immunitaire, et donc son existence ou son intensité, dépend de la possibilité de reconnaissance, génétiquement régulée, d'une part entre le peptide viral et la protéine CMH, et d'autre part entre le complexe ainsi formé et le TCR du LT. La structure et le fonctionnement du TCR peuvent être comparés, de façon très grossière, à ceux des anticorps. Il est constitué de deux chaînes, α et β , portant une région constante et une région variable ($V\alpha$ et $V\beta$) reconnaissant l'antigène (paratope). Les gènes correspondants sont constitués en familles d'exons qui, après recombinaison, codent pour des récepteurs d'une très large diversité formant chez chaque individu un répertoire de reconnaissance des antigènes extrêmement vaste. À l'inverse, malgré un grand polymorphisme des gènes du CMH au sein d'une population, chaque individu n'exprime qu'un nombre limité de molécules du CMH différentes. Ainsi, le défaut génétique de synthèse de la molécule du CMH capable de se lier au peptide viral sera sanctionné par sa non-présentation aux LT et donc par l'absence de réponse immunitaire.

*L'exactitude de ces faits est illustrée par les observations suivantes. Il a été montré que la différence de sensibilité à certains virus de souris de souches isogéniques différentes, est liée à la méconnaissance de tel ou tel épitope viral par les molécules de classes I ou II. Chez l'homme, par exemple, un tel mécanisme permet d'expliquer pourquoi les individus qui présentent l'allèle de classe II DRB1*1302, sont protégés contre l'hépatite B persistante. Cette particularité est cruciale pour la mise au point de vaccins synthétiques ne comportant qu'un nombre très limité d'épitopes (cf. chapitre « Vaccination »). La non-expression des molécules de classe I du CMH dans certaines cellules peut conduire, en cas d'infection virale, à un échappement à l'immunosurveillance des LTC, mécanisme qui expliquerait la fréquence des infections virales persistantes du SNC. L'expérience suivante confirme indirectement cette théorie. Des cellules nerveuses infectées par le virus de la chorioméningite lymphocytaire sont lysées in vitro par des LTC uniquement si elles sont préalablement transfectées par un gène codant pour la protéine HLA-I appropriée. Cet échappement pourrait finalement être considéré comme bénéfique pour l'hôte dans la mesure où il évite la destruction des tissus à faible potentiel de régénération.*

Cellules présentatrices	Éléments présentés	Cellules effectrices	Effets antiviraux
Cellule dendritique Monocyte/macrophage	CMH II - peptide	LTA	Activation LTC, LB, HSR
LB			Activation LB
	Virus	LB	Anticorps
Cellule infectée	CMH I - peptide	LTC	Lyse cellule infectée
	?	NK	
	Antigènes viraux membranaires	IgG - cellule K	
Cellule dendritique folliculaire	CI (anticorps-protéines virales)	LB	Mémoire

Tableau 4.1

Interactions entre les CPA, les cellules effectrices et les effets induits

Une deuxième conséquence de ces modalités est que l'induction des CTL, puisqu'elle nécessite la synthèse du peptide viral dans la CPA, survient uniquement lors d'une infection virale naturelle ou après immunisation par un vaccin vivant.

Des expériences récentes utilisant des souris doubles transgéniques ont montré que la seule liaison entre le TCR et le groupe peptide-protéine CMH ne suffit pas à induire la stimulation du LT. Celle-ci nécessite la présence de cofacteurs dont le complexe CD3 qui joue un rôle essentiel dans la transduction des signaux induits par la liaison du TCR, et de molécules d'adhérence intercellulaires qui interagissent avec leur ligand pour favoriser la coopération cellulaire (CD2/LFA-3, LFA-1/ICAM1, ...). À côté de la stabilisation du complexe TCR-peptide-CMH, les molécules CD8 et CD4 ont pour fonction de reconnaître respectivement des molécules de classe I et II du CMH et donc de sélectionner le lymphocyte, LTC ou LTA, qui sera induit. Finalement, l'IL-1 synthétisée par les CPA est un indispensable coactivateur externe des LT, contrôlant l'induction dans ces cellules des récepteurs de l'IL-2.

2.1.2. Les antigènes viraux

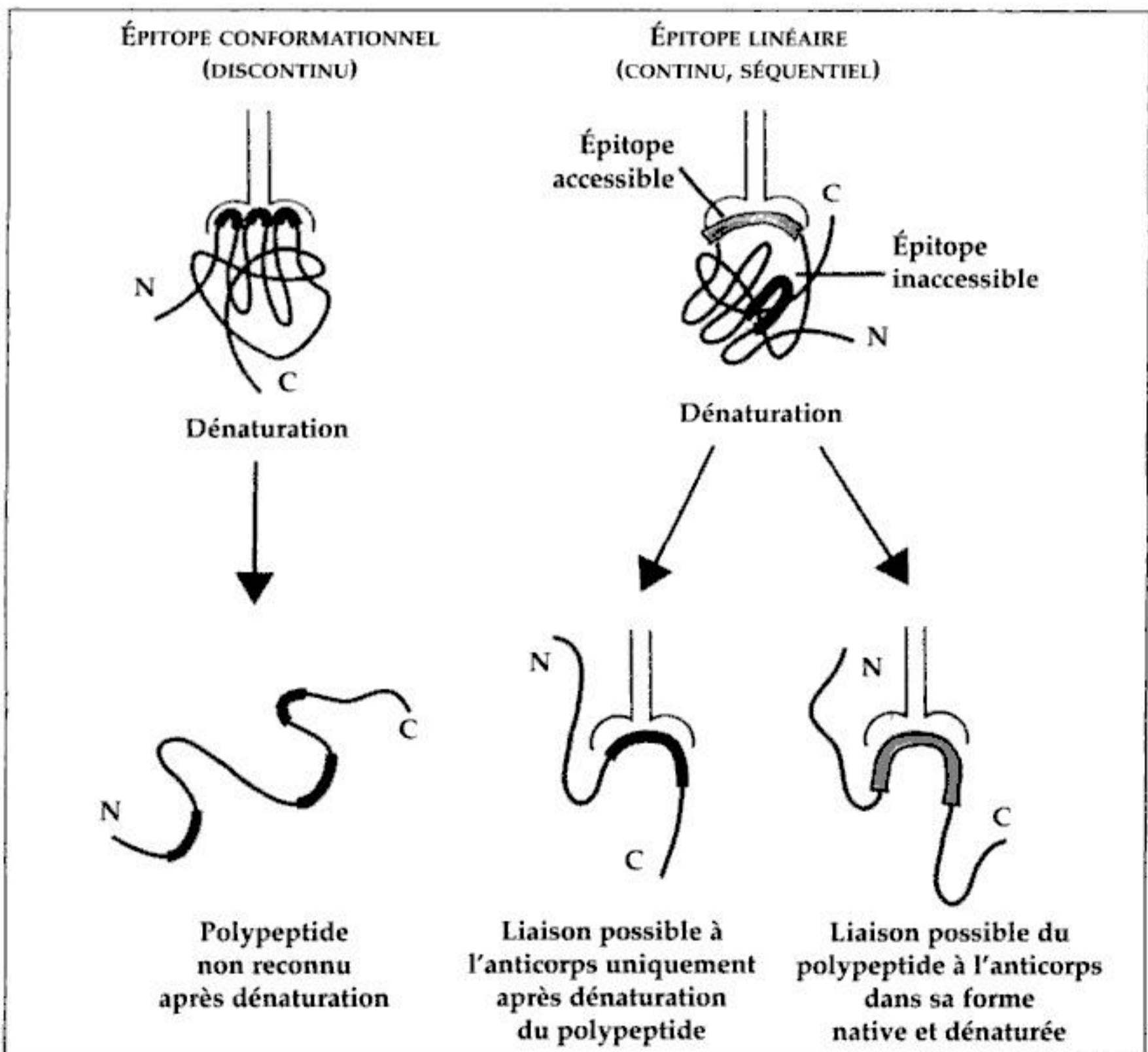


Figure 4.4

Épitopes conformationnels et linéaires

Véritables mosaïques d'épitopes différents et répétitifs, les antigènes viraux sont très immunogènes et le plus souvent T-dépendants. Les récepteurs des LB et les anticorps sont capables d'interagir directement avec les constituants périphériques des particules virales libres et des structures virales présentes sur les membranes des cellules infectées. Les BCR reconnaissent souvent des épitopes conformationnels qui sont généralement situés en surface des protéines virales et donc accessibles (figure 4.4). Inversement les LT sont activés par de petits peptides provenant de la dénaturation de la protéine virale, c'est-à-dire des épitopes séquentiels situés souvent en profondeur des protéines natives. Contrairement aux LB, les LT sont préférentiellement induits par des épitopes appartenant aux protéines internes de la particule ou même aux protéines non structurales. Cette double reconnaissance est impliquée dans l'interaction LT-LB pour la production des anticorps antiviraux par l'hôte (cf. LB). Dans l'intérêt de l'hôte, le répertoire antigénique T pourra suppléer celui des anticorps.

La dualité opérationnelle entre épitope B et T devra à l'avenir être exploitée en incluant ces derniers dans les futurs vaccins. En effet, au cours de l'évolution phylogénique, les structures virales internes, et donc les épitopes T, semblent plus conservés que les constituants périphériques. Il a également été montré que la mutation d'une seule base avec changement d'un acide aminé dans un épitope B qui survient fréquemment au cours de l'infection par le HIV et le CMV, et a été signalée chez d'autres virus plus stables (rougeole, oreillons, polio et rage), peut se solder par un échappement à la réponse humorale. Dans l'énumération des antigènes viraux il faut également signaler l'existence de séquences protéiques homologues entre certains virus et certains tissus de l'hôte (mimétisme moléculaire dont l'émergence est favorisée par la pression de sélection de la réponse immunitaire). Ce phénomène a été décrit pour les HIV, CMV, entérovirus et virus des oreillons. Le système immunitaire de l'hôte est alors confronté au dilemme de la non réponse au virus, induisant une infection persistante, ou de l'induction d'une réaction auto-immune. Certains virus (rage, rétrovirus murins) portent des superantigènes capables de court-circuiter le phénomène normal de présentation en se liant de façon non spécifique à la molécule de classe II du CMH et à la chaîne du TCR. Cela induit une stimulation polyclonale conduisant à l'apoptose, souvent incriminée dans le mécanisme de la lymphopénie des LTA au cours du sida. Enfin, à côté des antigènes codés par les virus, l'infection virale peut générer des auto-antigènes. Ce sont des antigènes tissulaires « ignorés » par la tolérance immunitaire vis-à-vis du soi, et démasqués lors de la multiplication virale suite à des modifications structurales des membranes cellulaires de l'hôte ou à la dérégulation d'un gène cellulaire viro-induites.

2.1.3. Les lymphocytes T

L'interaction avec une CPA conduit le LTA à une phase d'activation et d'expansion clonale avec stimulation autocrine et paracrine par synthèse d'IL-2. En sécrétant une grande variété de lymphokines, les LTA induisent la réaction d'hypersensibilité retardée, l'activation des LTC et la maturation des LB en plasmocytes excréant des anticorps.

L'induction des LTC par les CPA nécessite une forte exposition des molécules de classe I (sous le contrôle des IFNs). Ainsi, certains virus, comme le CMV, par leur pouvoir de diminuer l'expression des molécules de classe I du CMH, sont capables d'inhiber la réponse des LTC. La cyclosporine A, utilisée comme traitement immunosuppresseur lors des greffes, inhibe la transcription des gènes de IL-2 et de l'IFN γ , et bloque ainsi l'aide du LTA au LTC. Les glucocorticoïdes dépriment la réponse anti-infectieuse, inhibant la synthèse des l'IL-1, IL-6 et du TNF, ce qui conduit à l'absence de recrutement et d'activation des macrophages.

Après stimulation antigénique itérative les LTA (et peut-être les lymphocytes CD8+) se différencient en cellules Th1 et Th2, définies en fonction du profil de cytokines qu'ils synthétisent. La réponse Th1, caractérisée par la production d'IL-2, TNF α , IFN α , GM-CSF, est indispensable à la destruction d'agents infectieux intracellulaires. La réponse Th2 stimule en revanche la synthèse d'anticorps par la production d'IL-4, d'IL-10 et d'IL-13, et s'oppose à la synthèse d'IFN α . L'IL-12, produite par les macrophages activés, stimule vigoureusement les cellules Th1. Le glissement du profil de cytokines du type Th1 vers Th2 est incriminé dans l'étiologie de la dysrégulation immunitaire observée au cours du sida.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

titre élevé. La longévité de cette mémoire immunologique est peut-être due à la persistance de l'antigène, sous forme de complexes immuns liés aux cellules folliculaires dendritiques des follicules lymphoïdes ganglionnaires, et stimulation itérative des LB qui recirculent.

L'intérêt de rechercher les IgM vient du fait qu'elles évoquent une infection active, primo-infection et parfois réinfection ou réactivation (figure 4.5), que le fœtus les synthétise à partir de la 21^e semaine de grossesse et qu'elles ne traversent pas le placenta. Alors que les IgM se trouvent essentiellement dans le secteur intravasculaire, les sécrétions muqueuses contiennent peu d'IgG, mais surtout des IgA, dites sécrétoires, résistantes aux protéases digestives. Il est probable que les IgA sécrétoires jouent un rôle antiviral important, dans la mesure où la majorité des virus pénètrent dans l'hôte à travers les muqueuses.

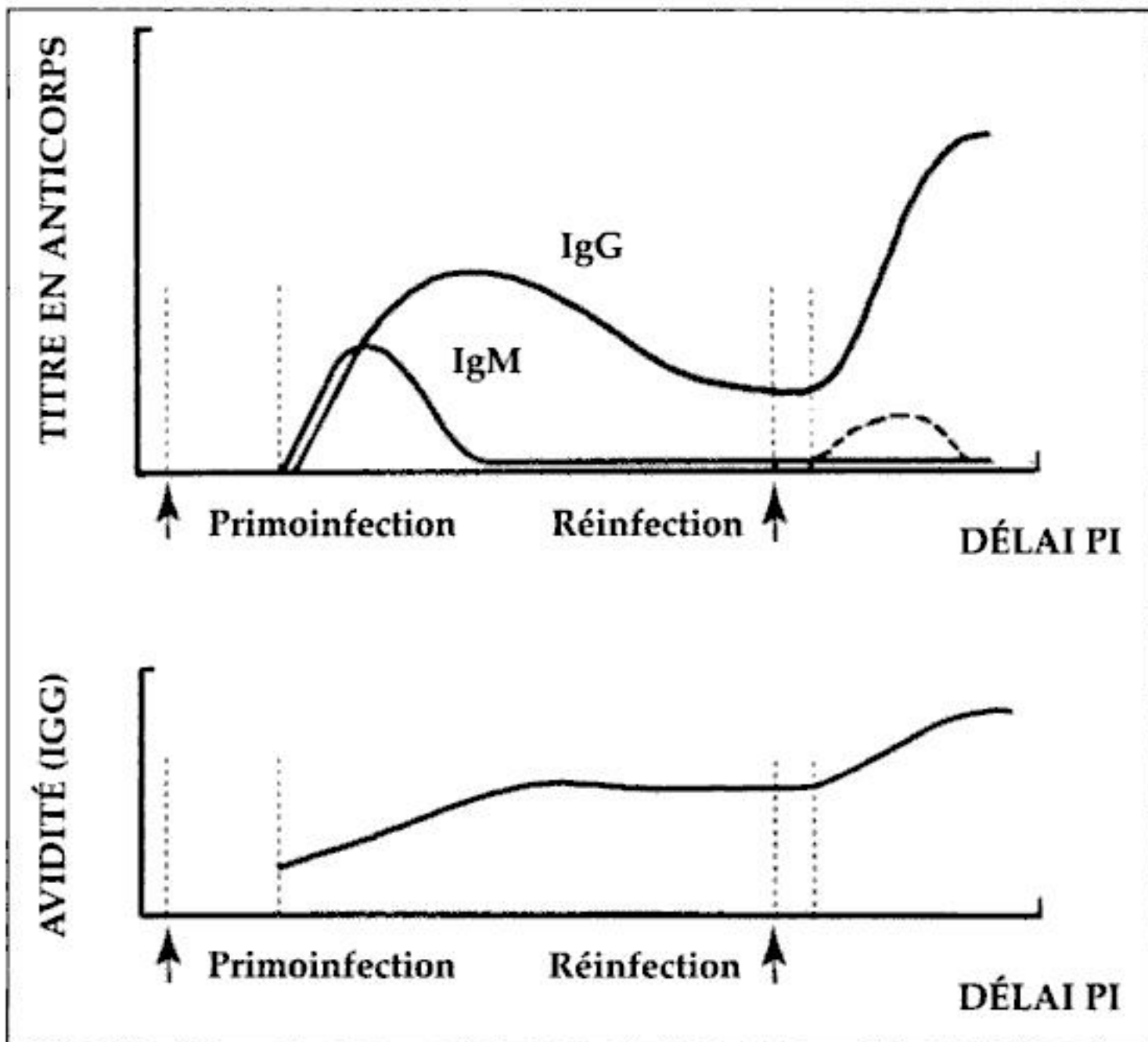


Figure 4.5

Différences quantitatives et qualitatives de la réponse humorale lors de la primo-infection et de la réinfection par un virus

Les LB sont stimulés par l'antigène dans les MALT (mucosal associated lymphoid tissue), par exemple les plaques de Peyer du tractus digestif, appelé site inducteur, et recirculent vers le site effecteur situé dans la lamina propria des sous-muqueuses où ils synthétisent les IgA. Celles-ci acquièrent une pièce sécrétoire en traversant la cellule épithéliale pour être déversées sous forme d'IgA sécrétoires dans la lumière de l'organe considéré. Les IgAs sont présentes principalement dans les sécrétions nasales, bronchiques, intestinales, génitales (glaires cervicales), les larmes, la salive, la bile, le colostrum et le lait. Les systèmes immunitaires systémique et des muqueuses (MALT) fonctionnent probablement de façon relativement indépendante. On accorde aujourd'hui un certain crédit au « concept d'un système immunitaire commun des muqueuses » qui émet l'hypothèse qu'une réponse immunitaire induite à la surface d'une muqueuse peut aboutir à une réponse immunitaire à la surface d'une autre muqueuse, même distante. En vue d'une immunisation active, il est important de savoir que la muqueuse intestinale, très riche en tissu lymphoïde, est considérée comme possédant la région inductrice la plus performante du système immunitaire commun des muqueuses, et pourrait induire une immunité significative étendue à l'ensemble des autres muqueuses.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

Néanmoins, il faut également accorder aux LTC un rôle néfaste dans la mesure où ils induisent une cytolyse « physiologique » des LTA infectés dont l'intensité évolue parallèlement à l'augmentation inexorable de la charge virale.

Des travaux récents semblent montrer que les lymphocytes CD8+ sont également capables d'exercer une activité antivirale non fondée sur un mécanisme cytolytique. Les cellules CD8+ synthétiseraient un facteur soluble qui bloque la réplication de toutes les souches de HIV à un stade précoce du cycle. Cette activité varie en fonction du stade évolutif de l'infection ; elle serait conservée chez les individus asymptomatiques à long terme. Une telle activité antivirale indirecte des LTC est également rapportée dans des modèles animaux d'infection par le VHS, les virus influenza et de la chorioménigite lymphocytaire. Enfin, les LTC ont été incriminés indirectement dans l'induction de la lyse des hépatocytes infectés par le HBV en activant les macrophages intrahépatiques (cf. chapitre « Pathogénèse virale »).

2.2.2. Réaction d'hypersensibilité retardée (HSR)

L'HSR se traduit essentiellement par la réaction inflammatoire, déjà générée au cours des défenses naturelles, mais fortement amplifiée lors de la réponse spécifique par le TNF α qui recrute les macrophages (par augmentation de l'expression de molécules d'adhésion) et l'IFN α qui les stimulent. Une activation des fibroblastes conduira à la fibrose cicatricielle. La réaction d'HSR inclut donc des phénomènes très hétérogènes qui mettent en jeu les différentes fonctions cellulaires T. Les tests cutanés à un antigène viral, pratiqués autrefois pour mettre en évidence un état d'immunité, traduisent l'existence d'une HSR et la génération de lymphocytes T mémoires. Cependant, des expériences utilisant le modèle de la souris infectée par le virus grippal montrent que l'existence d'une HSR vis-à-vis d'un virus ne permet pas toujours de préjuger d'un état de protection contre celui-ci.

2.2.3. Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant d'anticorps (ADCC)

Cet effecteur utilise une pièce intermédiaire, l'anticorps, qui assure la reconnaissance spécifique d'un antigène viral sur la membrane de la cellule infectée et la liaison à une cellule cytotoxique par l'intermédiaire des récepteurs Fc. L'ADCC est le fait de différentes cellules, lymphocytes K (ou NK), macrophages et polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, qui induisent la cytolyse par l'intermédiaire de l'excrétion de perforine, de TNF ou d'enzymes lysosomiales. La contribution de l'ADCC dans le contrôle des infections virales, *in vivo*, est encore mal définie. La nécessité de la préexistence de la réponse anticorps, elle même tardive, fait que cet effecteur ne peut intervenir que lors d'une infection persistante ou d'une réinfection.

2.2.4. Anticorps antiviraux

Selon la structure et les fonctions biologiques des épitopes viraux qu'ils reconnaissent, les anticorps peuvent être impliqués dans des mécanismes de protection spécifiques aux virus (anticorps neutralisants) ou communs aux autres agents infectieux. Dans le cadre de ces derniers, les anticorps peuvent se fixer sur les antigènes viraux exprimés à la surface des cellules infectées et conduire à leur lyse soit par ADCC, soit par phagocytose, soit par action du complément (complexe d'attaque de la membrane). Pour les particules virales extracellulaires, surtout dans le sang et plus rarement dans les tissus, il y aura formation d'un complexe virion/anticorps/ \pm complément qui sera capté par une cellule phagocytaire exprimant les récepteurs de Fc et C3b. Si le macrophage n'est pas permissif (poliovirus), cette opsonisation constitue un mécanisme de protection. Inversement, si le virus est capable de se multi-

plier après internalisation (virus de la dengue) l'immunoadhérence médiée par les anticorps ou le C3b conduit à une facilitation virale (cf. chapitre « Pathogénèse »). On accorde surtout aux anticorps la capacité d'exercer *in vitro* une neutralisation du pouvoir infectieux des particules virales ; à ce titre ils sont dits protecteurs *in vivo*. Admise comme un postulat, la réalité de l'activité neutralisante *in vivo* des anticorps n'a été confirmée que très récemment par la démonstration que l'inoculation de fragments Fab d'anticorps (ayant donc perdu leurs fonctions protectrices médiées par le Fc) permet de protéger des souris contre une infection par des coronavirus. La neutralisation des virions est primordiale à la surface des muqueuses où les IgA sécrétaires empêchent la fixation des particules à l'épithélium, et donc leur pénétration dans l'organisme. On a même attribué aux IgA polymériques qui traversent de façon physiologique les cellules épithéliales des muqueuses, une action neutralisante intracellulaire. S'il est admis de longue date que les anticorps neutralisants bloquent, par encombrement stérique, l'interaction entre le virion et son récepteur cellulaire spécifique (inhibition de l'adsorption, et donc des stades ultérieurs de la multiplication virale), il semble, aujourd'hui, que le concept de la séroneutralisation doive évoluer, son mécanisme d'action n'étant pas univoque.

*Des études récentes ont montré que certains virions recouverts d'anticorps sont encore capables de s'adsorber sur leur récepteur cellulaire et induire un ECP ou bien que certains anticorps peuvent neutraliser un virus déjà préalablement adsorbé à son récepteur. Ainsi la liaison de l'anticorps à une structure de surface de la particule pourrait entraîner sa modification conformationnelle, conduisant à inhiber l'activité fonctionnelle d'une protéine virale essentielle située à proximité (par exemple inhibition de la transcriptase du virus influenza ou de la décapsidation du poliovirus). La neutralisation nécessite également la disponibilité d'une quantité d'immunoglobulines suffisante (50 molécules d'IgG pour neutraliser une particule de virus influenza) et de forte avidité. De plus l'expérimentation sur des modèles animaux concernant de nombreux virus a mis à jour une absence de corrélation absolue entre la neutralisation *in vitro* et la protection *in vivo*. Ainsi, on a constaté que des anticorps monoclonaux qui ne neutralisent pas *in vitro*, peuvent néanmoins protéger l'animal après leur transfert adoptif, et inversement. Enfin, le complément augmente la séroneutralisation en réduisant le nombre de particules virales infectieuses disponibles soit en agrégeant des complexes immuns, soit pour les virus capables de l'activer (directement ou en présence d'anticorps) en recouvrant les virions (encombrement stérique) ou en lysant leur enveloppe (C9).*

2.3. Rôles respectifs des anticorps et de la réponse à médiation cellulaire dans la prévention et la guérison d'une infection virale

La simple observation clinique a montré que les individus, de plus en plus nombreux, présentant une immunodéficience primaire ou acquise de la réponse T, sont très sensibles à l'infection par les *Herpesviridae* et par de nombreux autres virus enveloppés, qualifiés d'agents opportunistes. Un exemple informatif est celui des enfants atteints d'aplasie du thymus qui, lors de l'infection par le virus morbilleux, ne développent pas l'éruption caractéristique de la rougeole, mais une pneumopathie d'évolution fatale. Cet exemple illustre parfaitement le rôle de l'immunité cellulaire dans la guérison de la majorité des infections virales : fondamental, mais au prix de lésions concomitantes occasionnées aux constituants de l'hôte.

Cette action des LT a été confirmée à l'aide de nombreux modèles expérimentaux utilisant des animaux transgéniques, génétiquement déficients, déplétés et reconstitués dans un phénotype lymphocytaire particulier. Ainsi, chez la souris infectée par le CMV murin, le virus influenza et de la chorioméningite lymphocytaire, une corrélation étroite a été établie entre la protection (survie et morbidité) et le transfert de LT CD8+ restreint par les molécules de classe I du CMH préalablement stimulées par les LT CD4+.

L'observation que les enfants agammaglobulinémiques, compétents pour tous les autres effecteurs immunitaires, se remettent aisément de la rougeole ou de la varicelle, mais présentent fréquemment des lésions paralytiques lorsqu'ils sont infectés par un poliovirus, ou même après administration du vaccin polio atténué, montre que les anticorps peuvent également exercer un rôle curatif (infections à entérovirus, togavirus et flavivirus). En réalité, on accorde aux anticorps un rôle essentiel de prévention envers les réinfections. Pour preuve, les anticorps administrés passivement, par sérothérapie précoce ou surtout à travers le placenta et par le lait maternel exercent un effet protecteur vis-à-vis de nombreuses infections virales (hépatites A et B, rubéole, varicelle, rougeole, oreillons). Dans ce cas les anticorps agissent en s'opposant à la dissémination virale. Pour y parvenir ils doivent avoir la possibilité de rencontrer le virus. Leur synthèse doit être préalable au stade de la virémie (situation réalisée si la période d'incubation est longue) qui doit se développer sous forme de virus libre. Cela explique l'absence d'effet des anticorps lors d'une virémie et d'une dissémination intracellulaires (cas respectifs du CMV et de l'herpès récurrent). Cette fonction préventive de la réponse humorale est autorisée par le développement de LB mémoires qui continuent à synthétiser des anticorps à titre faible après la primo-infection et qui seront activés rapidement lors d'une réinfection.

Ce fait est exploité lors de la mise en évidence d'anticorps spécifiques comme marqueur classique de l'existence d'un état d'immunité envers tel ou tel virus. Concernant ce point, il faut signaler que la mémoire immunitaire est parfois inopérante, dans la mesure où l'on a décrit l'existence de réinfections symptomatiques par un virus en tous points identique à celui responsable de la primo-infection. Une durée de vie et de synthèse limitée des IgA sécrétoires, contrairement aux IgG, peut expliquer la survenue de réinfections par les virus respiratoires (RSV, virus para-influenza) mais pas les cas récemment décrits d'attaques répétées de parotidites ou de méningites ourliennes. Une autre curiosité de la réponse humorale secondaire, connue sous le nom du « péché antigénique originel », traduit le fait que lors d'une infection par un virus il y a synthèse d'anticorps à titre élevé contre des virus antigéniquement proches. Ce phénomène a d'importantes implications dans l'interprétation d'une sérologie virale, la compréhension des mécanismes immunopathogènes et le développement de stratégies vaccinales.

II – LES INTERFÉRONS

Pierre Lebon

Les interférons (IFN) sont des protéines définies par leur propriété de pouvoir conférer aux cellules un état de résistance aux infections virales. Dans les chapitres précédents, ces molécules ont été mentionnées parmi les

moyens de défense antivirale non spécifiques, mis en œuvre rapidement par l'organisme lors d'une infection virale.

Découverts en 1957 par Isaacs et Lindenmann, les interférons sont maintenant classés en quatre types : **alpha, bêta, kappa, oméga et gamma**. Leurs gènes ont été clonés et exprimés dans différents vecteurs. Les quatre types peuvent être regroupés en deux classes selon l'homologie de leurs séquences nucléotidiques : la classe I comprend les interférons alpha, bêta, oméga et la classe II, l'interféron gamma.

1. GÈNES ET PROTÉINES

Les interférons alpha (IFN α) constituent un groupe de molécules pour lesquelles 18 gènes dont quatre pseudogènes ont été dénombrés. **L'interféron bêta (IFN β)** n'est représenté que par un seul gène. Il existe six gènes pour **l'oméga** dont cinq pseudogènes. Les gènes des IFN de classe I sont dépourvus d'introns, ils sont situés sur le bras court du chromosome 9 (9p21ter). **L'interféron gamma (IFN γ)** est codé par un gène unique comprenant trois introns, localisé sur le chromosome 12.

Plus de 20 espèces moléculaires d'IFN α (166 aa), une seule pour l'IFN β ont été identifiées par des anticorps monoclonaux et aussi selon leurs caractéristiques physico-chimiques ; leurs poids moléculaires varient de 17000 à 25000. L'interféron oméga (172 aa) possède six aminoacides de plus que les IFN α . La structure de ces molécules a été déterminée après cristallisation. Elle comprend cinq chaînes en hélices alpha. L'interféron gamma est composé de deux sous-unités protéiques de poids moléculaire 17500 formant un dimère biologiquement actif de 35000.

2. CELLULES PRODUCTRICES

La plupart des gènes des interférons sont « normalement » réprimés ; leur transcription est induite selon des processus différents. De rares sous-types d'IFN α sont transcrits de façon constante à des niveaux faibles, c'est le cas de l'IFN type $\alpha 5$. Plusieurs facteurs protéiques contrôlent les gènes IFN α et β ; parmi eux, trois ont été identifiés, NF-KB et IRF1 ont un effet positif et IRF2 négatif sur l'expression de ces gènes.

Les IFN α humains sont produits par différentes sous-populations lymphocytaires dont l'activation varie selon le type de virus. Ainsi, le virus herpès simplex induit l'IFN α dans une population lymphocytaire non T, non B, portant les antigènes HLA DR. Cette population est rare, moins de 1 pour 1000 des cellules mononucléées du sang ; il s'agit probablement des cellules dendritiques circulantes. Les IFN α peuvent être produits aussi par les monocytes, en présence de certains inducteurs viraux, tels les paramyxovirus. Les lymphocytes B synthétisent de l'IFN α après infection et immortalisation par le virus EBV. Une faible quantité d'IFN α peut être produite aussi par les fibroblastes.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

d'une sécrétion d'interféron circulant prolongée. Dans ces infections, l'IFN α paraît différent des alphas connus par une sensibilité plus grande aux pH acides.

Une interféronémie similaire existe dans certaines affections auto-immunes, tels le lupus, la sclérodermie, au cours des poussées de ces maladies, sans qu'un virus n'ait été impliqué jusqu'à maintenant dans ces pathologies.

3.3. Infections du système nerveux central

Au cours des encéphalites virales et des méningites aseptiques, l'apparition d'une synthèse de l'IFN α dans le liquide céphalo-rachidien suggère fortement une réplication virale intrathécale. Ainsi l'interféron alpha est souvent élevé dans les LCR des patients avec encéphalites herpétiques ou avec encéphalites primaires d'une autre étiologie ; il en est de même dans les LCR des patients avec méningites dues aux entérovirus ou au virus des oreillons.

La mesure de l'élévation de l'interféron alpha dans le sérum ou le LCR est une aide au diagnostic de ces différentes maladies et a donc aussi un intérêt dans le cas de syndromes infectieux mal définis.

Une synthèse d'interféron gamma dans le LCR est aussi présente au cours des encéphalites et des méningites virales. Les IFN α et γ ne sont habituellement pas retrouvés dans les liquides céphalo-rachidiens au cours des encéphalopathies post-infectieuses.

4. RÔLE DES INTERFÉRONS DANS L'INFECTION VIRALE

Le rôle protecteur de l'interféron dans les infections virales aiguës a été confirmé par plusieurs données expérimentales :

— Les injections d'interférons rendent les animaux résistants à l'infection virale et leurs effets antiviraux sont plus importants quand celles-ci sont pratiquées préventivement, plutôt qu'en traitement curatif.

— L'injection d'anticorps anti-IFN α et β neutralise l'IFN endogène que l'animal produit en réponse à l'infection virale, ce qui a pour résultat d'augmenter le taux de mortalité des animaux inoculés avec un virus pathogène et de diminuer la période d'incubation de la maladie expérimentale.

À l'opposé, dans l'infection chronique néonatale de la souris par le virus de la chorioméningite lymphocytaire (CML), l'injection de globulines anti-interféron améliore l'état des souriceaux inoculés, alors que paradoxalement la réplication du virus est stimulée. L'augmentation du titre viral dans les tissus entraîne une baisse des lymphocytes CD8⁺ dirigés contre le système nerveux qui sont responsables de la pathologie observée chez l'animal.

— Plus récemment, les rôles des IFN α et γ ont été démontrés par l'obtention de souris dont les gènes des récepteurs aux interférons ont été rendus non



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

d'IFN γ endogène pourrait être suffisant pour entretenir une activité microbicide de base dans les neutrophiles et les macrophages. Une anomalie du gène du récepteur de l'IFN γ humain est à l'origine d'infections disséminées.

5. MÉCANISME DE L'ACTIVITÉ ANTIVIRALE DES INTERFÉRONS (figures 4.6 et 4.7)

Les interférons ont une spécificité d'espèce. En règle générale, ils ne protègent de l'infection virale que les cellules de l'espèce dont ils proviennent ; des exceptions existent : par exemple, l'interféron alpha humain exerce aussi un effet antiviral sur les cellules de bovidés.

Leur spectre d'activité antivirale s'étend à tous les virus indépendamment de leur acide nucléique RNA ou DNA ; cependant, le cycle de réplication de certains virus, tels le virus de l'hépatite C et le virus de la varicelle, sont plus facilement bloqués que d'autres virus dans les cellules ou chez les malades traités par les interférons.

Les interférons ne peuvent pas inactiver directement les virus ou même bloquer l'entrée des particules virales dans la cellule. Ils agissent sur le cycle de réplication virale par **l'intermédiaire de la cellule**.

Les interférons alpha et bêta reconnaissent les mêmes récepteurs spécifiques composés de deux sous-unités alpha et bêta ; l'IFN β phosphoryle les deux sous-unités de ce récepteur, l'IFN α phosphoryle seulement la sous-unité bêta ; (gène sur chromosome 21) ; les récepteurs de l'IFN γ sont formés aussi de deux sous-unités (gènes sur chromosome 21 et 6). Cette interaction IFN-récepteurs conduit à la phosphorylation en cascade de tyrosines kinases (tyk2 et jak1 pour l'IFN α et jak1 et jak2 pour l'IFN γ). Ces phosphorylations activent les facteurs de transcription cytoplasmiques (STAT1, 2 et p48 pour IFN α et STAT1 pour l'IFN γ). (Des races de souris dont le gène STAT1 a été artificiellement neutralisé (k.o.) ne répondent plus aux deux classes d'interféron α/β et γ)

Ces facteurs vont se lier dans le noyau à des séquences nucléotidiques spécifiques (ISRE) dans les promoteurs de différents gènes (figure 4.6) ; ainsi sous l'effet des IFN, de nombreuses protéines sont synthétisées. Certaines ont une action antivirale démontrée, il s'agit d'une **protéine kinase de poids moléculaire 67000**, d'une **2-5 oligo-adenylate synthétase** et de la **protéine Mx**. D'autres protéines sont induites et interagissent avec le système immunitaire, tels les antigènes HLA classe I inductibles par les deux groupes d'IFNs et les HLA classe II, par l'IFN γ ; enfin de nombreuses autres protéines néosynthétisées ont un rôle qui n'est pas défini, telles les protéines présentes dans les corps nucléaires SP100 et la protéine PML associée à la leucémie promyélocytaire.

Les effets de l'interféron alpha sur la cellule mènent aussi à des changements morphologiques ultra-structuraux comme l'apparition d'inclusions tubulo-réticulaires dans l'ergastoplasme des cellules endothéliales après une interféronémie prolongée. Ces formations ont été observées dans les tissus au cours du lupus, de la rubéole congénitale, des infections à HIV et chez les

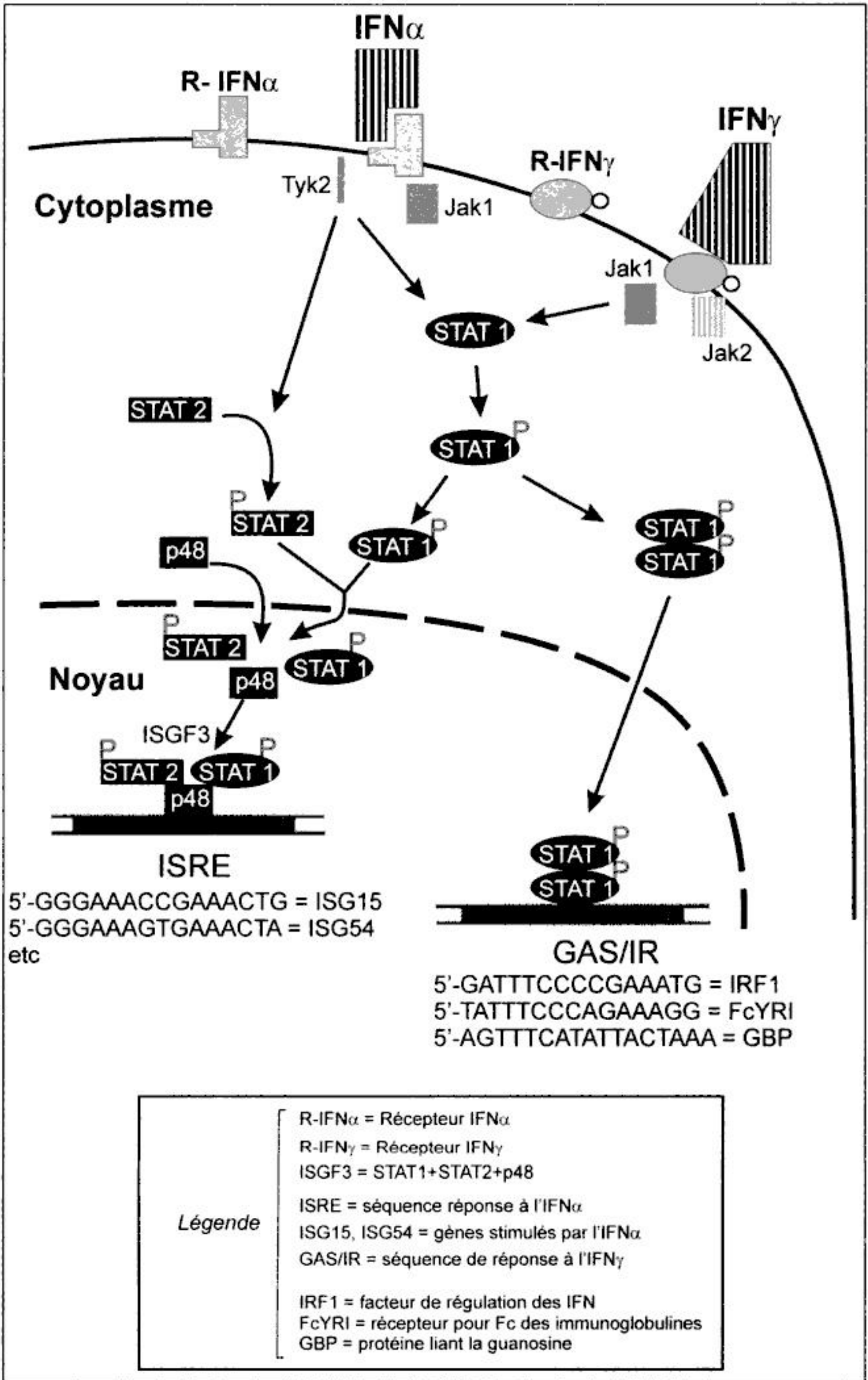


Figure 4.6

Représentation schématique des signaux de transduction pour les interférons α/β et γ

personnes traitées par IFN α . Un des composés protéiques, une protéine P36 Kd, a été isolé.

5.1. Protéines antivirales

La protéine kinase 67000 et la 2-5 O-A synthétase restent inactives à des concentrations intracytoplasmiques élevées jusqu'à ce qu'elles soient activées en présence d'ATP par la forme bicaténaire du RNA viral (apportée par le virus infectant la cellule) (figure 4.7). La protéine kinase phosphoryle alors la sous-unité alpha du facteur d'initiation elf2 de la synthèse des protéines qui devient ainsi inactive, ayant pour résultat l'arrêt de la synthèse des protéines virales. La 2-5 A synthétase produit un 2-5 poly-A qui active une RNase cellulaire devenant capable de dégrader les RNA messagers viraux dans certaines régions du cytoplasme. Les activités de ces deux protéines aboutissent donc à une inhibition de la formation des virus; d'autres protéines comme les protéines Mx inductibles par les IFN du groupe I et non par ceux du groupe II exercent aussi un effet antiviral dont le mécanisme n'est pas encore bien compris. L'INF γ ne stimule pas tout à fait les mêmes protéines que les IFN de classe I. Il induit (de même que le TNF α) la synthèse d'une NO synthétase (NOSi) qui augmente le niveau intracellulaire du mono-oxyde d'azote NO. Celui-ci exerce aussi un effet antiviral et a une action microbicide intracellulaire. L'INF γ induit la synthèse de la GTP cyclohydrolase I qui a pour conséquence une augmentation sérique de la 7,8-dihydro-néoptérine observée dans les maladies inflammatoires et chez les patients traités par interférons.

5.2. Résistance à l'effet antiviral

Certains virus ont acquis des gènes dont l'expression modifie la réponse cellulaire aux interférons. C'est le cas des adénovirus dont la protéine E1A bloque l'action des facteurs de transcription des gènes inductibles par l'interféron. De plus, les ARN de 159 nucléotides (VA-RNA) codés par l'adénovirus se lient à la protéine kinase induite par l'interféron et bloquent son effet antiviral. Dans la famille des poxvirus, des protéines virales bloquent l'effet des interférons par une analogie de structure avec les récepteurs de l'interféron alpha et gamma.

6. AUTRES EFFETS BIOLOGIQUES DES INTERFÉRONS

6.1. Effet sur la mitose des cellules normales et tumorales

Les IFN ralentissent la vitesse de croissance des cellules, peut-être par un effet inhibiteur de l'expression de différents oncogènes (Cmyc, Cfos).



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

6.3. L'activité antitumorale

Elle résulte des effets cités plus haut sur le cycle cellulaire ; les interférons augmentent l'activité des cellules NK ; l'effet antitumoral des IFN est renforcé aussi par l'action d'autres cytokines, tels le TNF, facteur nécrosant des tumeurs et par l'hyperthermie.

7. UTILISATION DE L'INTERFÉRON EN THÉRAPEUTIQUE

7.1. Pharmacocinétique et modes d'administration

Les interférons sont administrés le plus souvent par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Par cette dernière voie, le taux maximal sérique est observé entre six et douze heures après l'injection. À des doses égales ou supérieures à 3 millions d'unités/m² par jour, l'interféron entraîne l'apparition de fièvre, malaise général, nausées, vomissements, asthénie. Ce sont ces symptômes qui sont observés aussi dans de nombreuses infections virales qui composent le syndrome grippal que l'on pourrait appeler aussi « syndrome interféron ».

Les interférons ne franchissent pas les barrières hémato-encéphalique et placentaire.

Les doses administrées varient de 1 à 10 millions d'unités/m² toutes les 48 heures selon les indications. Une dose de 3 M par la voie intra-musculaire conduit à un taux d'IFN sérique compris entre 100 et 200 UI/ml

7.2. Thérapeutique antivirale

Des essais cliniques ont démontré l'efficacité de l'interféron dans le traitement du zona et de la varicelle chez l'immunodéprimé ; les virus des hépatites B et C sont sensibles à l'IFN α . 65 % à 75 % des hépatites chroniques à virus C répondent au traitement ; parmi les malades répondeurs au traitement, 25 % deviennent résistants au cours du traitement, seulement 25 % d'entre eux guérissent et 25 % des cas récidivent à l'arrêt du traitement. La résistance initiale à l'interféron est associée souvent à un génotype viral particulier. Il faut noter aussi après plus de trois mois de traitement, l'apparition d'anticorps dirigés contre l'interféron dans 10 à 20 % des cas. Des titres élevés de ces anticorps pourraient aussi expliquer dans quelques cas l'échappement viral au traitement.

10 à 20 % des hépatites chroniques dues au virus HBV sont sensibles à l'IFN α .

Des effets positifs de l'IFN α ont été obtenus dans la prévention de la rage en association à la vaccination et aux gammaglobulines.

L'IFN α est sans effet sur un certain nombre d'infections virales déclarées telles les pneumopathies à CMV, l'encéphalite rabique déclarée, la panencéphalite sclérosante subaiguë, le SIDA.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

Chapitre 5

PATHOGÉNÈSE DES INFECTIONS VIRALES

Michel Segondy

Les virus pénètrent dans l'organisme par différentes portes d'entrée : muqueuse respiratoire, digestive, oro-pharyngée, génitale, oculaire, ou par voie transcutanée. Certaines infections virales restent localisées au niveau de la porte d'entrée : il s'agit essentiellement d'infections respiratoires, de gastro-entérites ou d'infections cutanéomuqueuses. D'autres virus à l'inverse, vont diffuser dans l'organisme. Cette diffusion se fait essentiellement par voie sanguine, mais elle peut faire intervenir les cellules du système réticulo-histiocytaire ou, pour un petit nombre de virus, la voie nerveuse. Cette diffusion du virus, à l'origine d'infections virales généralisées, permet au virus d'atteindre un ou plusieurs organes cibles.

L'action pathogène d'un virus fait intervenir des facteurs liés au virus lui-même — tels que la quantité de virus inoculée, la voie d'inoculation, le pouvoir cytopathogène ou le pouvoir transformant du virus, les mécanismes d'échappement aux réponses immunitaires ou aux traitements antiviraux etc... — mais également des facteurs liés à l'hôte, essentiellement représentés par les réponses immunitaires. D'une part, les virus opportunistes profitent des états d'immunodépression pour exercer un pouvoir pathogène accru alors que d'autre part, les réponses immunitaires elles-mêmes peuvent exercer une action délétère contribuant à l'action pathogène du virus. Ainsi, les médiateurs de l'inflammation, les cytokines, les anticorps sous forme d'immuns-complexes et les cellules cytotoxiques peuvent être à l'origine des manifestations pathologiques associées à l'infection virale.

L'action pathogène d'un virus est le résultat d'interactions complexes entre le virus et l'organisme hôte. Cette action pathogène résulte de l'action directe du virus sur l'organisme, mais elle fait intervenir également la réponse de l'organisme à l'infection virale. Le degré de pathogénicité d'un virus donné (virulence) chez un individu sera donc le reflet de facteurs liés

au virus lui-même (quantité de virus, organes ou cellules cibles, cytopathogénicité) et de facteurs liés à l'hôte (réponse adaptée ou pathologique).

De l'équilibre entre ces facteurs dépendront :

- la durée de l'infection (infections aiguës ou persistantes),
- la gravité de l'infection sur le plan clinique : infections asymptomatiques, maladies symptomatiques, infections mortelles.

1. PROPAGATION DU VIRUS DANS L'ORGANISME

1.1. Voies de pénétration

Les virus peuvent s'introduire dans l'organisme par effraction cutanée ou par pénétration à travers les muqueuses respiratoires, digestives, génitales ou oculaires. Au cours de la grossesse, l'infection peut être transmise à l'embryon ou au fœtus par voie transplacentaire.

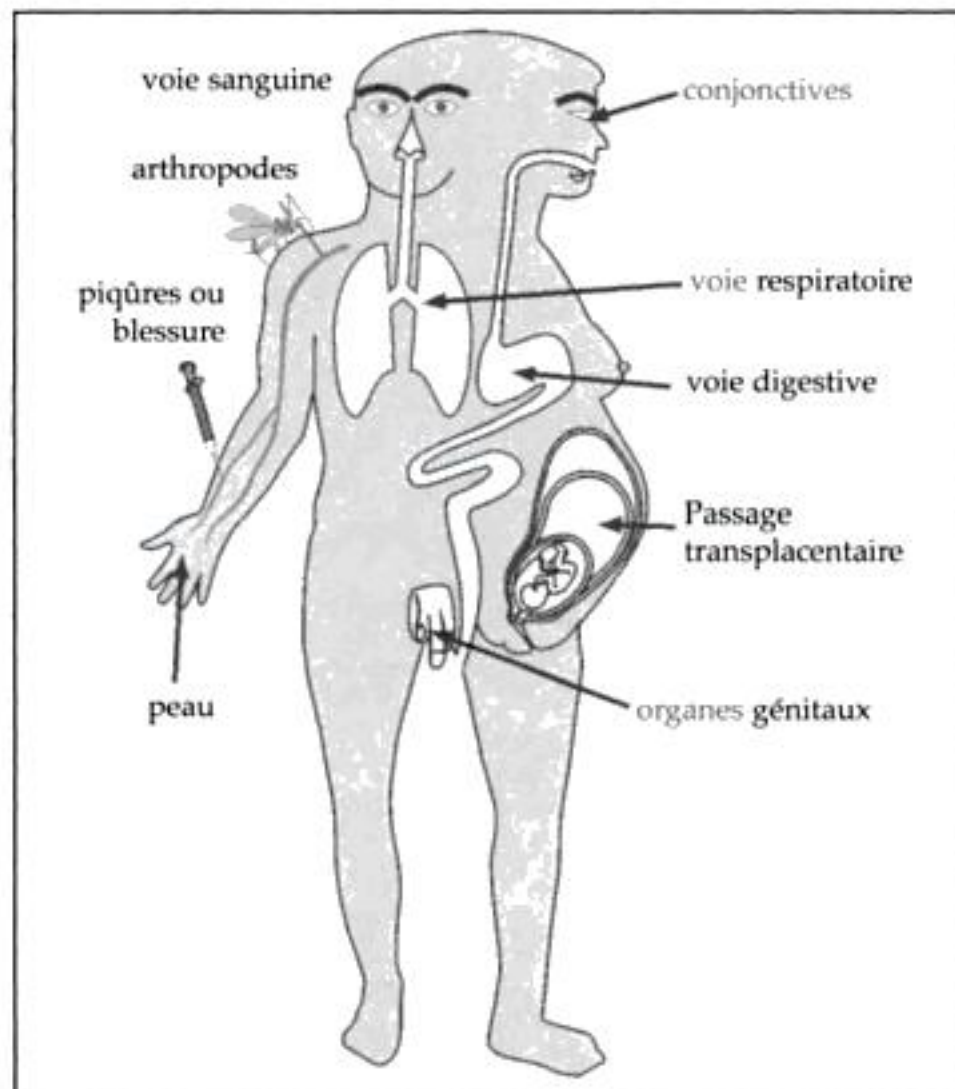


Figure 5.1

Différentes voies de pénétration des virus dans l'organisme
(collection AZAY)

1.1.1. Au niveau cutané

Les virus ne pénètrent pas à travers la barrière cutanée en l'absence de lésions. Les cellules mortes qui constituent la couche cornée de l'épiderme ne peuvent en effet être infectées par les virus. C'est donc la voie transcutanée qui permettra la pénétration de virus dans l'organisme : lésions préexistantes, piqûres (accidentelles, toxicomanie), morsures, transfusions, piqûres d'arthropodes vecteurs. Les virus concernés sont principalement les virus transmis par le sang (HBV et virus delta, HCV, HIV, CMV), le virus de la rage (morsures) et les arbovirus (arthropodes vecteurs).

1.1.2. Au niveau des muqueuses

1.1.2.1. Muqueuses respiratoires (figure 5.2)

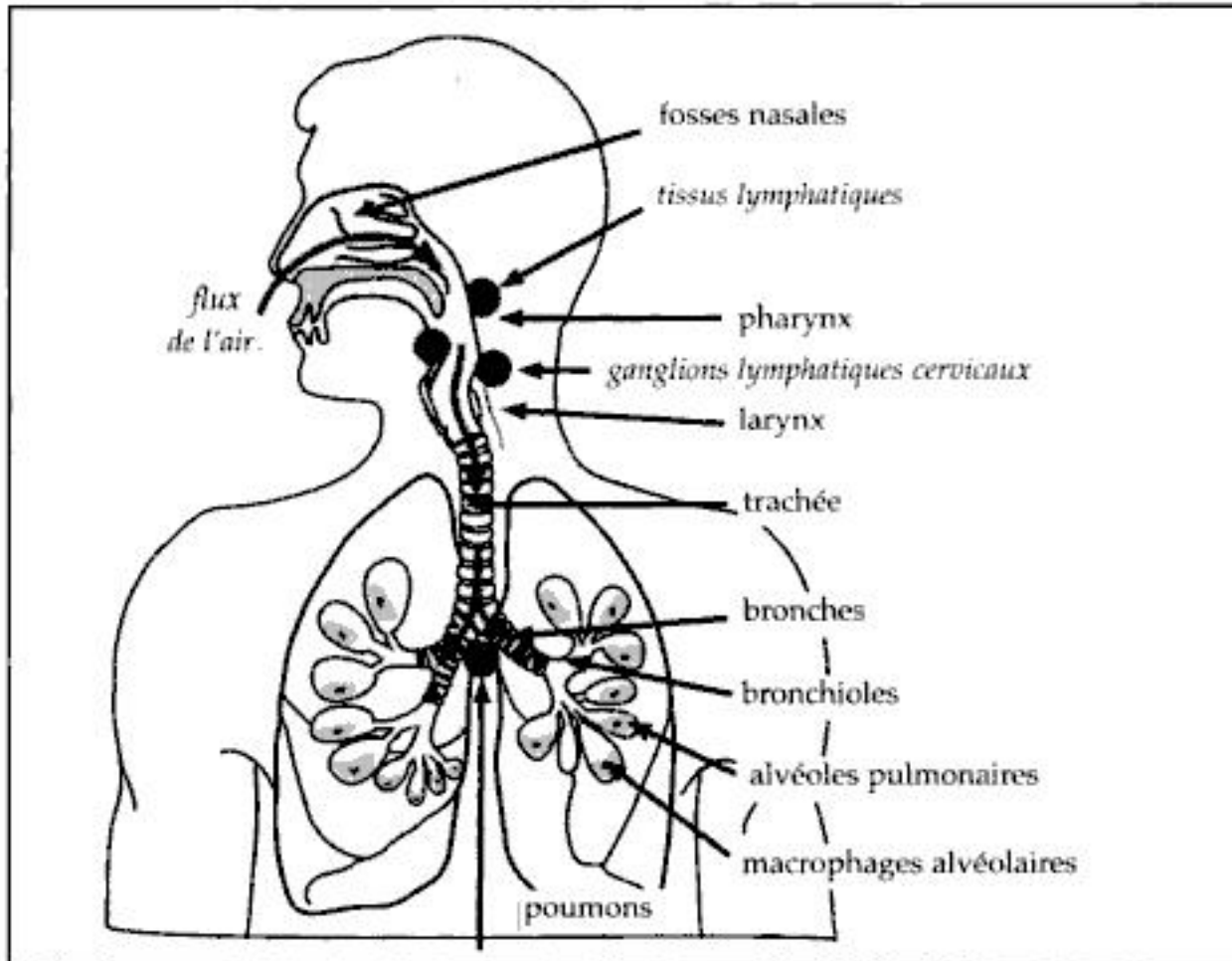


Figure 5.2

Pénétration du virus dans les voies respiratoires. Le mucus et les cils vibratiles créent un flux opposé à celui de l'air inspiré

Les virus concernés sont transmis par voie aérienne (virus de la grippe, virus para-influenza, adénovirus, rhinovirus, coronavirus, parvovirus B19, virus de la rougeole, de la rubéole, des oreillons...). Les virus, qui sont excrétés dans l'air ambiant, sont inhalés sous forme d'aérosols. Au niveau du tractus respiratoire, des mécanismes de défense s'opposent à l'implantation de l'infection. L'air inspiré est filtré au niveau des fosses nasales qui représentent un véritable piège pour les particules d'une certaine taille. Au niveau de la trachée et des bronches, le mucus sécrété par les cellules caliciformes et les glandes à mucus retient les particules qui sont ramenées vers le larynx par les mouvements des cils vibratiles de l'épithélium cilié. Au niveau des alvéoles pulmonaires, les macrophages alvéolaires phagocytent et détruisent les particules étrangères arrivant jusqu'au poumon. Une réponse immunitaire locale, sous forme d'IgA sécrétoires s'oppose de manière spécifique à l'implantation d'agents pathogènes contre lesquels le système immunitaire a été sensibilisé.

Un certain nombre de virus infectent cependant facilement le tractus respiratoire :

— La filtration des particules au niveau des voies aériennes supérieures est d'autant moins efficace que la taille des particules inhalées diminue. Les virus sont inhalés sous forme de particules de moins de $5 \mu\text{M}$ (seuil en dessous duquel cette filtration devient inefficace) qui atteignent facilement les alvéoles pulmonaires.

— L'efficacité du tapis mucociliaire peut être affectée par le froid, le tabac, la pollution atmosphérique : les conditions climatiques et environnementales peuvent donc favoriser les infections par les virus transmis par voie aérienne.

— La variabilité antigénique des virus peut rendre inefficace la réponse IgA sécrétoire : ainsi en est-il pour le virus de la grippe A qui modifie en permanence ses antigènes de surface. Les rhinovirus qui infectent fréquemment les voies respiratoires sont représentés par plus de cent sérotypes différents ; les anticorps neutralisants étant spécifiques de sérotype, il n'y a pas de protection croisée et des infections mettant en jeu des sérotypes différents peuvent donc se succéder.

1.1.2.2. *Muqueuse oropharyngée*

Les virus qui pénètrent à ce niveau sont les virus transmis par voie salivaire (HSV-1, CMV, EBV, HHV-6...) mais également les virus transmis par voie aérienne, cités précédemment.

1.1.2.3. *Muqueuses digestives*

La voie digestive concerne des virus qui sont ingérés avec l'eau ou les aliments contaminés. Le tube digestif représente un milieu hostile qui s'oppose à l'infection par la majorité des virus : acidité gastrique, mucus, protéases et sels biliaires des sucs intestinaux. Il existe également à ce niveau une réponse immune locale sous forme d'IgA sécrétoires. Les virus non enveloppés, résistants au pH acide de l'estomac et à l'action des sucs digestifs seront les seuls à pouvoir s'implanter (entérovirus, adénovirus, réovirus, calicivirus...). Le nombre important de sérotypes dans les genres entérovirus et adénovirus favorise également la possibilité d'infections successives du tractus digestif par des sérotypes différents, malgré la présence d'IgA sécrétoires.

1.1.2.4. *Muqueuses génitales*

La transmission de ces virus a lieu par voie sexuelle. Les virus concernés sont excrétés au niveau du tractus génital (HSV, CMV, HIV, virus de l'hépatite B, papillomavirus...). La muqueuse génitale est fragile et des microtraumatismes survenant à l'occasion des rapports sexuels permettent au virus de pénétrer à travers la muqueuse. La présence de lésions dues à des MST est un facteur favorisant. En règle générale, ces infections se transmettent préférentiellement dans le sens partenaire actif vers partenaire passif ; ceci en raison d'une part de la surface plus importante des muqueuses vaginales et rectales par rapport à la muqueuse du pénis et, d'autre part, de la fragilité relativement plus importante de ces muqueuses. En ce qui concerne les virus HIV, il semblerait que certains génotypes (sous-types) se transmettent plus facilement que d'autres par voie hétérosexuelle. Cette transmission accrue paraît liée au tropisme de ces sous-types pour les cellules de Langerhans (lignée monocyttaire) présentes dans les muqueuses.

1.1.2.5. *Conjonctive*

La conjonctive est une muqueuse très vascularisée. La sécrétion lacrymale et les battements des paupières s'opposent à l'implantation des agents infectieux à ce niveau. La muqueuse conjonctivale peut cependant représenter

une porte d'entrée pour des virus présents dans l'environnement (piscines, instruments d'ophtalmologie) tels que des adénovirus ou des entérovirus, mais aussi lors de contacts accidentels (mains souillées, projection de matériel infectieux) avec les virus HSV, VZV, le virus de la rougeole ou les virus présents dans le sang (virus des hépatites, HIV).

1.1.3. Passage transplacentaire

Certaines infections virales survenant au cours de la grossesse peuvent être transmises au fœtus ou à l'embryon. Cette transmission a lieu pendant la phase de virémie maternelle. La barrière placentaire peut être franchie si le virus infecte les cellules du placenta. Les virus en cause sont essentiellement représentés par le CMV, le virus de la rubéole, le parvovirus B19 et le HIV.

1.2. Diffusion du virus (figure 5.3)

1.2.1. Système réticulo-histiocytaire

Au niveau des tissus et des muqueuses, les particules virales peuvent être captées par des cellules phagocytaires (polynucléaires neutrophiles, macrophages) dans lesquelles elles sont détruites. Certains virus qui résistent à cette phagocytose peuvent cependant se multiplier dans ces phagocytes (CMV, HIV) qui vont véhiculer le virus dans l'organisme.

Les cellules de la lignée monocyte/macrophage telles que les monocytes sanguins, les macrophages tissulaires, les cellules de Langerhans (peau, muqueuses), les cellules de Kupffer (foie), les cellules microgliales (cerveau) assurent la persistance et la dissémination de certains virus. Ce rôle a été bien établi dans le cas de l'infection par HIV.

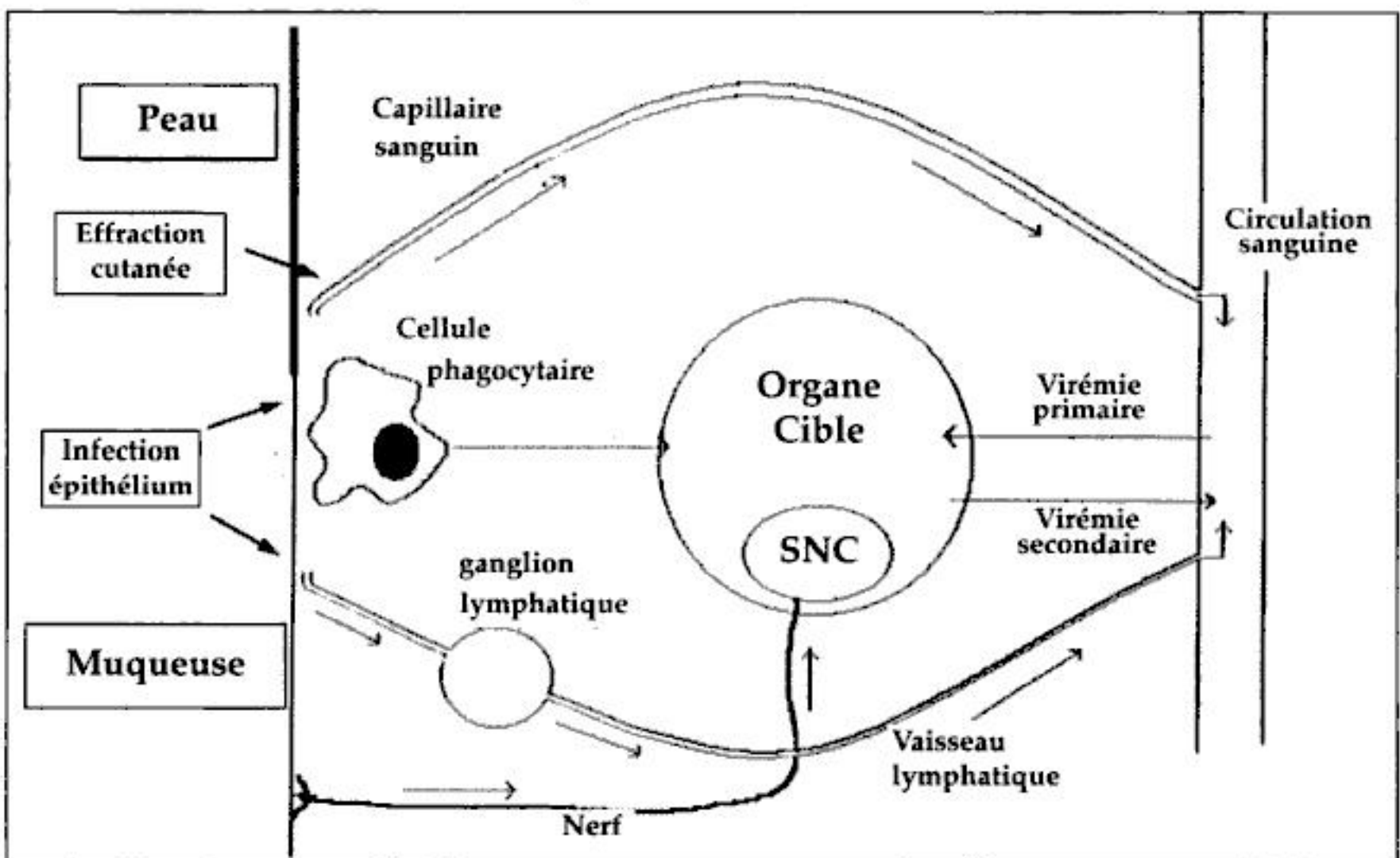


Figure 5.3
Diffusion du virus dans l'organisme



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

Des lésions du tube digestif (oesophagites, colites, rectites) peuvent par ailleurs être causées par le CMV ou HSV.

1.3.2.4. Foie

Le foie représente l'organe cible par excellence pour les virus des hépatites : hépatite A, hépatite B, hépatite delta, hépatite C, hépatite E. Une hépatite peut également être observée au cours d'infections à CMV, EBV ou HSV. Le virus amaril est responsable d'une atteinte hépatique (hépato-néphrite) au cours de la fièvre jaune. Dans la majorité des cas, les hépatites virales ne résultent pas d'une l'action directe du virus, mais d'un mécanisme immunopathologique dû à l'action du système immunitaire sur les hépatocytes infectés.

1.3.2.5. Système nerveux

Les manifestations neurologiques observées au cours des infections virales sont représentées essentiellement par des méningites, habituellement bénignes, et des encéphalites qui présentent une sévérité clinique beaucoup plus marquée (mortalité élevée avec certains virus). La moelle épinière peut être atteinte (myélites, encéphalomyélites), ainsi que les nerfs rachidiens (polyradiculonévrites). Les virus en cause sont les entérovirus (méningites, méningo-encéphalites, poliomyélite), les virus HSV-1 (encéphalites) et HSV-2 (méningites et méningo-encéphalites), le VZV (méningo-encéphalites, ataxie cérébelleuse), le CMV et l'EBV (encéphalites, polyradiculonévrites), la rougeole et la rubéole (encéphalites), les alphavirus et flavivirus (encéphalites), le virus CML (méningites, méningo-encéphalites), le virus JC (encéphalites), HIV (encéphalopathies), HTLV (myélopathies). Ces affections peuvent résulter directement de l'effet cytopathogène du virus se multipliant au niveau du SNC (méningite ourlienne, méningite à entérovirus, poliomyélite, encéphalite herpétique). Cependant, les encéphalites, encéphalomyélites ou polyradiculonévrites résultent bien souvent d'un mécanisme immunopathologique dans lequel l'infection virale joue le rôle de facteur déclenchant.

À côté des formes aiguës d'encéphalite, il existe des formes d'évolution lente. Ce sont la panencéphalite subaiguë sclérosante (PESS) due au virus de la rougeole, la leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP) due au virus JC, et l'encéphalopathie associée à l'infection par HIV. La PESS est à distinguer de l'encéphalite rougeoleuse aiguë qui survient en phase post éruptive. Elle survient en effet plusieurs années après la primo-infection. La LEMP, qui s'observe presque exclusivement chez des sujets très immunodéprimés, résulte de la réactivation du virus JC, qui persiste sous forme silencieuse chez les sujets infectés.

Nous citerons pour mémoire les encéphalopathies spongiformes, bien que ces affections ne puissent pas être rattachées pour l'instant à des virus proprement dits, mais à des agents transmissibles non conventionnels (ATNC) de nature protéique appelés prions (cf. chapitre 48 « Les Prions »).

1.3.2.6. Œil

Les virus HSV (herpès oculaire) et VZV (zona ophtalmique) peuvent se localiser au niveau oculaire et entraîner des lésions de la cornée. Les adéno-



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

1.3.2.12. *Embryon et fœtus*

Le passage transplacentaire du virus pendant la grossesse entraîne l'infection de l'embryon ou du fœtus. L'atteinte de l'embryon (20 premières semaines) par le virus de la rubéole a un effet tératogène à l'origine de malformations cardiaques, d'atteintes oculaires et de surdité. L'infection de l'embryon ou du fœtus par le CMV est à l'origine d'atteintes polyviscérales avec prédominance des atteintes neurologiques. Le parvovirus B19 peut être la cause d'une anémie fœtale responsable d'un anasarque foeto-placentaire. Le VZV est également à l'origine de rares cas d'embryopathies lorsque la primo-infection survient en début de grossesse.

1.4. Voies d'excrétion

La multiplication du virus dans l'organisme s'accompagne d'une excrétion virale permettant la transmission de l'infection à d'autres individus. Les voies d'excrétion sont représentées par :

1.4.1. Les voies respiratoires

Les virus responsables d'infections respiratoires (grippe, virus para-influenza, adénovirus, rhinovirus, coronavirus...) ou se multipliant au niveau de la sphère ORL (VZV, rougeole, rubéole, parvovirus B19...) sont éliminés par la toux, les éternuements, dans les microgouttelettes de salive. La transmission de l'infection a lieu par voie aérienne.

1.4.2. La salive

La salive représente une voie d'excrétion pour les virus se multipliant dans les glandes salivaires : virus ourlien, CMV, EBV, HHV-6. Les virus se multipliant au niveau de la sphère ORL, ainsi que les virus HSV, HBV et HIV sont également présents au niveau salivaire.

1.4.3. Les larmes

La sécrétion lacrymale représente une source d'excrétion pour les virus se multipliant au niveau de la conjonctive ou de la cornée : HSV, VZV, adénovirus, rougeole...

1.4.4. Les lésions cutanéomuqueuses

Les virus tels que HSV, VZV, papillomavirus et poxvirus qui se multiplient dans les épithéliums cutanés ou muqueux sont éliminés au niveau des lésions qu'ils provoquent.

1.4.5. Les selles

Les virus se multipliant activement dans l'intestin sont éliminés dans les selles. Il s'agit des rotavirus, entérovirus, adénovirus, calicivirus, astrovirus, coronavirus, ainsi que du virus de l'hépatite A. La transmission se fait par voie digestive à partir de l'eau ou des aliments contaminés.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

- les fièvres éruptives : varicelle, rougeole, rubéole, mégalérythème épidémique (parvovirus B19), exanthème subit (HHV-6),
- les syndromes mononucléosiques provoqués par le CMV ou l'EBV,
- les hépatites virales : virus des hépatites A, B, C, delta, E,
- les atteintes neurologiques : entérovirus, virus des oreillons, arbovirus...

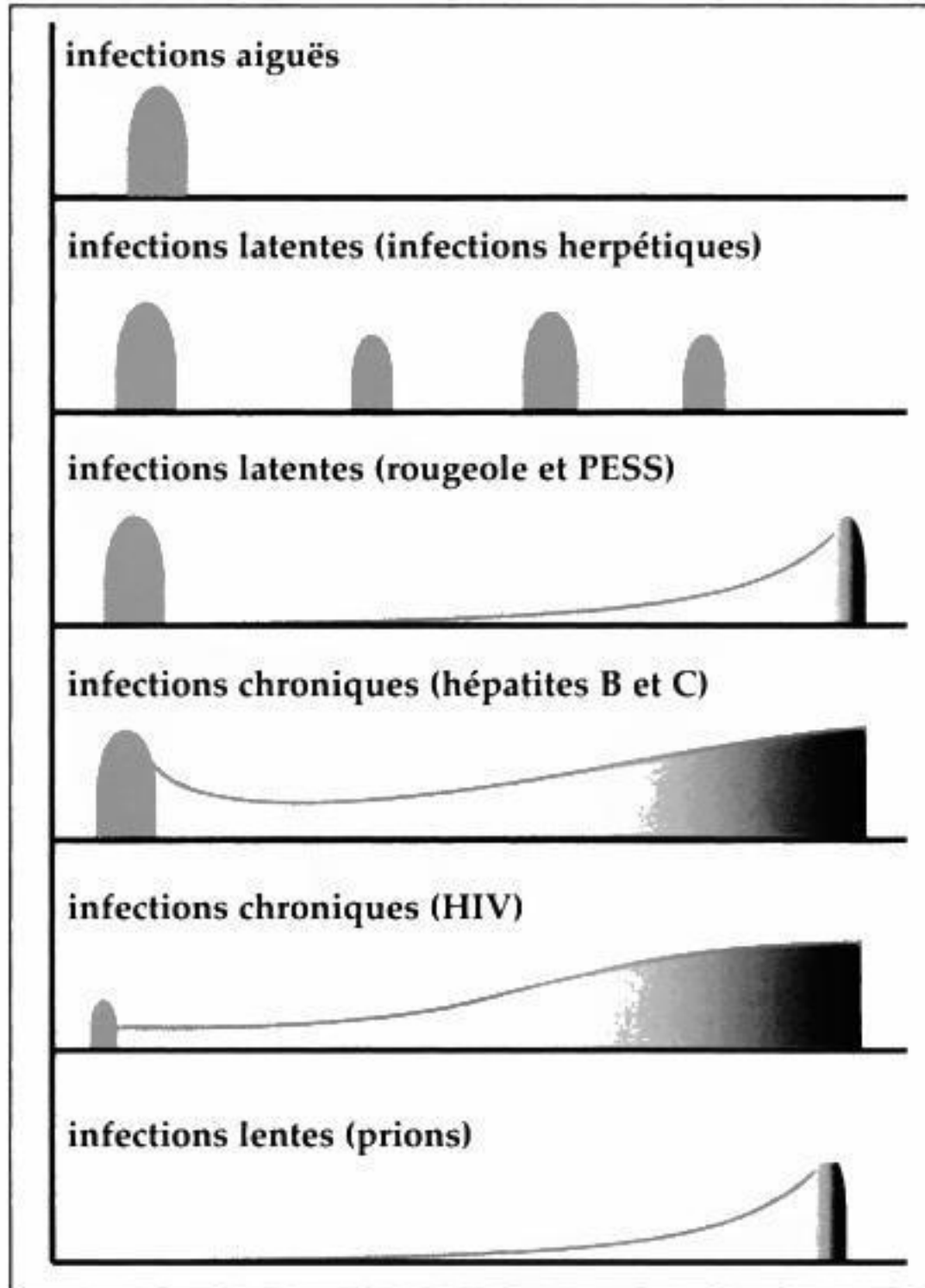


Figure 5.5

Différents types d'infections virales :

Infection aiguës type grippe, gastroentérites. Infections persistantes : infections latentes avec récurrences (infections herpétiques génitales ou orales, varicelle-zona). Infections latentes suivant une infection aiguë (exemple de la rougeole suivie d'une PESS). Infections chroniques (hépatites B et C). Infections par le HIV. Enfin les infections à évolution lente : infections à prions.

2.2. Infections persistantes

Dans le cas des infections persistantes, la réponse immunitaire ne parvient pas à éliminer le virus, celui-ci va donc persister dans l'organisme. La persistance du virus peut intervenir sous forme inactive dans le cas des infections latentes, ou sous forme active dans le cas des infections chroniques.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

Virus	Type d'infection	Porte(s) d'entrée principales(s)	Diffusion	Organe(s) cible(s) majeur(s)	Voie(s) d'excrétion
<i>Herpesviridae</i>					
HSV-1 et HSV-2	- aiguë - localisée (Primo-infection et récurrences) - latente	- oropharyngée - génitale - cutanée - oculaire	- nerveuse	- peau - SNC - œil	- salivaire - lésions cutanéomuqueuses
VZV	- généralisée (varicelle) - latente	- respiratoire - transplacentaire	- nerveuse - sanguine	- peau - SNC - poumons - œil	- respiratoire - lésions cutanéomuqueuses
CMV	- généralisée - latente	- oropharyngée - génitale - transplacentaire	- sanguine	- poumons - foie - tube digestif - SNC - œil	- salivaire - génitale - urines - lait
EBV	- généralisée - latente	- oropharyngée	- sanguine	- organes lymphoïdes	- salivaire
HHV 6	- généralisée - latente	- oropharyngée	- sanguine	- organes lymphoïdes	- salivaire
<i>Adenoviridae</i>					
Adenovirus	- aiguë - localisée	- respiratoire - digestive - oculaire	-	- respiratoire - intestin - œil	- respiratoire - selles
<i>Papillomaviridae</i>					
HPVs	- persistante - localisée	- cutanéomuqueuse	-	- peau - muqueuse génitale	- lésions cutanéomuqueuses
<i>Parvoviridae</i>					
Parvovirus B19	- aiguë - généralisée	- respiratoire - transplacentaire	- sanguine	- hématopoïétiques - fœtus	- respiratoire
<i>Hepadnaviridae</i>					
HBV	- généralisée - aiguë ou chronique	- transcutanée - génitale	- sanguine	- foie	- salivaire - génitale - lait
<i>Retroviridae</i>					
HTLV	- chronique - généralisée	- transcutanée - génitale - orale (nourrisson)	- sanguine	- organes lymphoïdes	- génitale - salivaire - lait
HIV	- chronique - généralisée	- transcutanée - génitale - transplacentaire	- sanguine	- organes lymphoïdes	- génitale - lait

Tableau 5.3

Pathogénèse des principales infections virales rencontrées chez l'homme

d'une réponse immunitaire insuffisante : c'est le cas par exemple de l'hépatite B chronique et des infections virales opportunistes (HSV, CMV, EBV, virus JC) intervenant chez les sujets immunodéprimés.

Lorsqu'une infection virale survient *in utero* ou en période périnatale, un état de tolérance immunitaire est à l'origine d'infections persistantes de l'enfant. Cette situation peut être observée entre autres dans les infections congénitales par le virus de la rubéole, le cytomégalovirus ou le virus de l'hépatite B.

Le tableau 5.3 résume les éléments de pathogénèse caractérisant les principaux virus rencontrés chez l'homme.

3. FACTEURS INTERVENANT DANS LA PATHOGÉNÈSE

Il faut distinguer d'une part des facteurs liés directement au virus et d'autre part des facteurs liés à l'hôte.

3.1. Facteurs liés au virus

3.1.1. Quantité de virus

La quantité de virus introduite dans l'organisme est un facteur déterminant. Un nombre très faible de particules virales sera plus facilement éliminé par les mécanismes intervenant dans l'immunité naturelle ou spécifique. Plus la quantité de virus est importante, plus la probabilité de l'infection sera élevée. Expérimentalement, on peut déterminer chez l'animal la DE₅₀ (dose efficace 50 %) qui détermine un effet pathogène donné chez 50 % des animaux inoculés ou la DL₅₀ (dose létale 50 %) déterminant 50 % de mortalité.

Au cours d'une infection, la charge virale qui représente la quantité de virus présente dans l'organisme reflète l'intensité de la multiplication du virus. Cette charge virale peut être évaluée par différents moyens tels que le titrage du virus dans le prélèvement, le dosage d'antigènes viraux ou la quantification de l'ADN ou ARN viral. Il a été bien mis en évidence avec les virus responsables d'infections persistantes (HIV, HBV, HCV, CMV) que l'augmentation de la charge virale dans le sang était corrélée à l'aggravation de la maladie et que l'efficacité du traitement antiviral était associée à une chute de la charge virale

3.1.2. Voie d'inoculation

La voie d'inoculation est également un facteur intervenant dans la pathogénicité du virus : chez l'animal, la DL₅₀ est différente selon que le virus est introduit par voie intracérébrale, intrapéritonéale, intramusculaire, sous-cutanée ou intranasale.

3.1.3. Cytopathogénicité

L'effet pathogène du virus dans la cellule infectée dépend des mécanismes intervenant dans la réplication du virus et de l'intensité de cette répli-

cation. Certains virus entraînent une destruction rapide de la cellule infectée (herpes simplex, entérovirus...) alors que d'autres peuvent entraîner une infection cellulaire prolongée (virus de la rubéole). Des mécanismes multiples interviennent dans la cytopathogénicité : arrêt des synthèses cellulaires, accumulation de matériel viral dans la cellule, effet cytotoxique de protéines virales, formation de syncytia par fusion membranaire, induction d'un mécanisme d'apoptose.

L'apoptose ou « mort cellulaire programmée » représente un mécanisme physiologique de destruction cellulaire. Elle résulte d'une activation de certains gènes, aboutissant à une condensation, puis à une fragmentation de la chromatine sous l'action d'une endonucléase. Cette étape est suivie par une fragmentation de la cellule en « corps apoptotiques » qui sont rapidement phagocytés. La mort par apoptose des cellules infectées a été mise en évidence avec les virus HIV, les virus influenzae, les alphavirus ou le morbillivirus. Inversement, des virus tels que les adénovirus ou le virus Epstein-Barr codent pour des protéines inhibitrices de l'apoptose, ce qui favorise la persistance de l'infection.

Dans l'organisme la rapidité et l'intensité de la destruction cellulaire résultant de la cytopathogénicité du virus est un élément important de la virulence : la destruction cellulaire entraîne une nécrose qui peut compromettre sérieusement le fonctionnement de l'organe atteint (poliomyélite, encéphalite herpétique). Par ailleurs, la lyse cellulaire libère dans l'organisme des substances jouant un rôle majeur dans la réponse inflammatoire et pouvant avoir un effet délétère sur l'organisme.

3.1.4. Échappement du virus à la réponse immunitaire

Les virus responsables d'infections persistantes ont développé des stratégies leur permettant d'échapper à la réponse immunitaire.

3.1.4.1. Latence

Dans le cas de l'infection latente, les antigènes viraux ne s'expriment pas dans la cellule infectée. De ce fait la cellule infectée de manière latente ne constitue pas une cible pour le système immunitaire.

3.1.4.2. Variabilité génétique

Des virus tels que les virus de la grippe, les virus HIV ou le virus de l'hépatite C se caractérisent par une grande variabilité génétique. Cette variabilité qui concerne préférentiellement certains gènes viraux, permet une modification permanente des épitopes du virus. Les virus variants ne sont plus reconnus par les anticorps neutralisants ou les lymphocytes T cytotoxiques. Il y a ainsi un échappement à la réponse immunitaire.

En ce qui concerne le virus de la grippe A, des variations mineures interviennent périodiquement au niveau des gènes des glycoprotéines de surface, de l'hémagglutinine en particulier. Après quelques années le virus d'un sous-type donné a varié suffisamment pour échapper au contrôle immunologique d'un sujet infecté quelques années auparavant ; une nouvelle infection par le virus de la grippe A pourra survenir à nouveau chez ce sujet. Plus exceptionnellement le virus de la grippe A peut subir une variation antigénique majeure, par recombinaison génétique probablement. On est alors en présence d'un virus grippe A d'un sous-type nouveau. En raison de l'absence d'immunité des populations contre les nouveaux sous-types, ceux-ci sont responsables de pandémies.

Le virus de l'hépatite C et les virus HIV présentent une variabilité génétique encore plus importante. Certaines régions du génome – principalement au niveau des gènes codant pour les glycoprotéines d'enveloppe – sont hypervariables. Chez un individu infecté la population virale est représentée par un ensemble de variants dénommé *quasi-espèces*. L'émergence constante de variants permet au virus d'échapper en permanence à l'action des anticorps neutralisants et des lymphocytes T cytotoxiques.

3.1.4.3. Inhibition de l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)

Les molécules de classe I et de classe II du CMH jouent un rôle majeur dans la réponse antivirale, par présentation de l'antigène aux lymphocytes T *helper* CD4⁺ (molécules de classe II) ou aux lymphocytes T CD8⁺ (molécules de classe I). L'absence d'expression de ces molécules aura donc un effet inhibiteur sur la réponse immunitaire : les cellules dépourvues de molécules de classe II ne pourront ni présenter l'antigène aux T *helper*, ni être la cible d'une réponse cytotoxique CD4⁺ ; les cellules dépourvues de molécules de classe I ne représenteront plus une cible pour la réponse cytotoxique des lymphocytes T CD8⁺.

Une sous-expression des molécules de classe I a été mise en évidence dans des cellules infectées par HSV, CMV, HIV ou des adénovirus. Le CMV paraît également capable d'inhiber l'expression des molécules de classe II.

3.1.4. Résistance aux antiviraux

Un certain nombre d'infections virales peuvent être efficacement traitées par l'administration d'antiviraux. Cependant des souches virales résistantes à l'antiviral peuvent apparaître au cours du traitement, rendant celui-ci inefficace (cf. chapitre 10, « Les antiviraux »).

3.1.5. Bases moléculaires de la pathogénicité (cf. chapitre 3 « Génétique et évolution des virus. Facteurs de virulence »)

Pour un virus donné, des souches de virulence différente se distinguent par des variations dans leur séquence génomique. Les mutations se traduisant par une modification du pouvoir pathogène peuvent affecter des gènes viraux codant des protéines de structure (modification du site de liaison au récepteur cellulaire, modification de sites antigéniques...) ou des protéines non structurales (enzymes, facteurs de régulation...).

L'obtention de virus mutants présentant un pouvoir pathogène atténué est recherchée pour l'obtention de vaccins. Les souches virales atténuées, utilisées comme souches vaccinales (poliomyélite, rougeole, rubéole, oreillons...) présentent généralement des mutations multiples par rapport aux souches sauvages.

Une seule mutation peut être suffisante pour modifier le pouvoir pathogène d'un virus. Dans le cas du virus rabique par exemple, la modification de l'Arg 333 de la protéine G entraîne une atténuation considérable de la virulence. Inversement une seule mutation au niveau de la région pré-C du



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

3.2.1. Infections virales et déficits immunitaires

3.2.1.1. Infections virales chez les immunodéprimés

Les déficits immunitaires peuvent être primitifs – liés à des anomalies génétiques – ou secondaires ; ces derniers sont actuellement les plus fréquemment rencontrés. Ces déficits immunitaires secondaires sont liés essentiellement à l'administration de thérapeutiques immunosuppressives (transplantations d'organes, chimiothérapie des hémopathies malignes et tumeurs solides) et à l'infection par les virus HIV, responsables du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).

L'immunité à médiation cellulaire, qui fait intervenir l'activation de lymphocytes cytotoxiques détruisant spécifiquement les cellules infectées par les virus, joue un rôle majeur dans l'immunité anti-virale. De ce fait, ce sont surtout les déficits de l'immunité à médiation cellulaire qui favorisent les infections virales sévères. Les infections les plus sévères sont observées avec les *Herpesviridae* (tableau 5.4). En effet, ces virus persistant à l'état latent chez tous les sujets infectés, le déficit immunitaire favorise des réactivations qui peuvent être cliniquement sévères.

Virus	Manifestations cliniques
HSV-1 et HSV-2	Lésions cutanéomuqueuses extensives et persistantes
VZV	Varicelle maligne (primo-infection), Zona
EBV	Leucoplasie chevelue de la langue (SIDA), Lymphomes
CMV	Rétinites (SIDA), Pneumonies (Transplantés) Colites, oesophagites, Encéphalites (SIDA)
HHV-6	Pneumonies (?)
Papillomavirus	Condylomes
Virus JC	Leucoencéphalite multifocale progressive (SIDA)

Tableau 5.4

Infections virales opportunistes et déficits de l'immunité à médiation cellulaire

Les déficits de l'immunité à médiation humorale favorisent les infections par des virus qui sont surtout sensibles à l'action des anticorps neutralisants. C'est le cas par exemple des entérovirus. Des infections graves dues aux entérovirus, telles que des infections persistantes du système nerveux central sont observées chez les sujets agammaglobulinémiques. Ces infections peuvent être traitées de manière efficace par administration intrathécale



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

tères sur l'organisme : fièvre, amaigrissement, asthénie, etc. Une production accrue de cytokines au cours d'infections virales prolongées pourrait être responsable de certains symptômes tels que la cachexie du SIDA (TNF α) ou l'asthénie persistante observée au cours d'infections virales telles que les hépatites ou la mononucléose infectieuse.

Le syndrome de fatigue chronique est caractérisé par un état d'asthénie brutal et prolongé. Plusieurs étiologies virales ont été impliquées dans ce syndrome (EBV, HHV-6, entérovirus, etc.). Cette affection pourrait être la conséquence d'une réaction immunopathologique déclenchée par une infection et faisant intervenir une production anormale de cytokines.

3.2.2.2. Réponse anticorps

3.2.2.2.1. Anticorps facilitants

Les anticorps peuvent, dans certaines conditions, favoriser l'infection virale. Le complexe virus-anticorps peut se fixer sur des cellules dépourvues de récepteur pour le virus, mais pourvues de récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines : c'est le cas, par exemple, des cellules de la lignée monocyttaire. Le complément peut également jouer un rôle dans ce mécanisme de facilitation car il se fixe sur les complexes virus-anticorps ; le complexe virus-anticorps-complément peut se fixer sur des cellules portant les récepteurs pour la fraction C3b du complément (cellules phagocytaires) (figure 5.7).

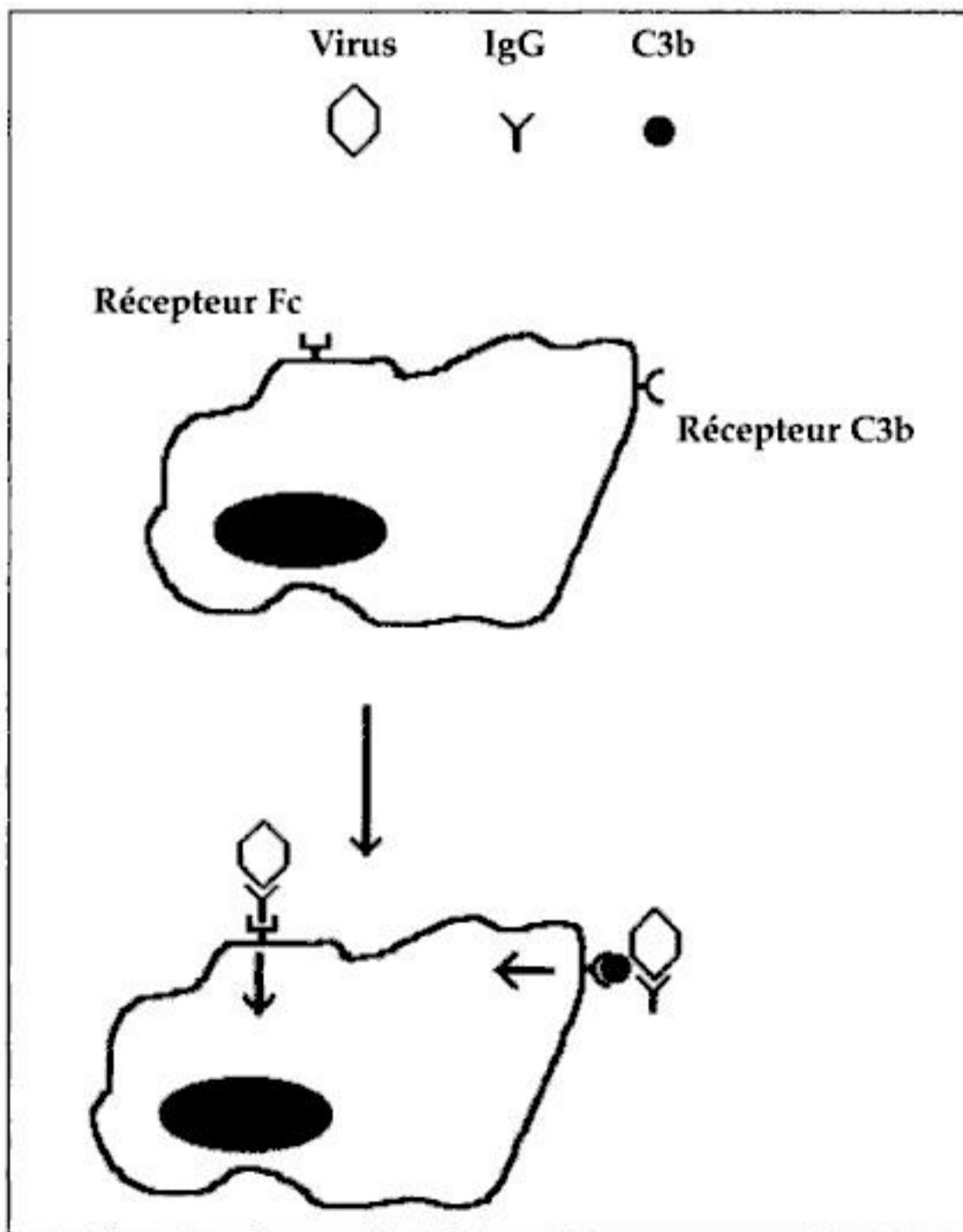


Figure 5.7
Facilitation de l'infection par les anticorps et le complément

Ce mécanisme de facilitation par les anticorps a été bien mis en évidence avec les virus de la dengue ; il a été également mis en évidence *in vitro* avec le virus HIV. Dans le cas du virus de la dengue, les études épidémiologiques ont montré que les cas sévères de dengue (dengue hémorragique) étaient surtout observés chez des sujets ayant été préalablement infectés par un sérotype différent de virus de la dengue et porteurs d'anticorps dirigés contre des épitopes communs aux différents sérotypes. Ces anticorps qui ne sont pas neutralisants pour le deuxième sérotype de virus en cause favorisent au contraire la survenue d'une forme hémorragique. Ces anticorps permettent en effet au virus, sous forme de complexes immuns, d'infecter les macrophages. La lyse des macrophages infectés, par les lymphocytes cytotoxiques, est à l'origine de la libération de facteurs responsables des phénomènes hémorragiques, par action sur la perméabilité vasculaire ou sur l'hémostase.

3.2.2.2.2. Complexes immuns

Au cours de certaines infections virales, on observe une phase de virémie, avec présence de particules virales à l'état libre dans le sang circulant : c'est par exemple le cas au cours des hépatites virales (HAV, HBV, HCV), des infections par HIV, par le parvovirus B19, le virus de la rubéole, de la dengue, etc.

Lorsque se développe la réponse anticorps, il y a formation de complexes immuns qui vont se déposer au niveau des tissus et déclencher une réponse inflammatoire. Ces complexes immuns peuvent donc déterminer une pathologie comparable à celle de la maladie sérique expérimentale : manifestations cutanées, articulaires, vasculaires et rénales.

Parmi les manifestations cliniques dues à la formation de complexes immuns, nous retrouverons donc :

- des éruptions : rubéole, parvovirus B19, dengue, etc.
- des arthrites ou arthralgies : rubéole, parvovirus B19, dengue, HBV, etc.
- des glomérulonéphrites : HBV, virus Hantaan, etc.
- des vascularites : HBV, HCV, etc.
- des cryoglobulinémies observées au cours de certaines infections virales : HCV (++++), HBV, EBV et CMV.

3.2.2.3. Réponse cytotoxique

Les lymphocytes T CD8⁺ sont spécifiquement activés par les antigènes viraux, exprimés à la surface des cellules infectées en association avec les molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité. Ces lymphocytes activés par l'antigène et stimulés par l'IL-2 vont proliférer ; sous l'action de différentes cytokines (IL-2, IL-4, IL-6, interféron g), ils vont se différencier en cellules capables de cytotoxicité pour les cellules infectées (figure 5.8).

L'activation des lymphocytes CD8⁺ peut se traduire par un syndrome mononucléosique associant à des degrés divers fièvre, adénopathies et présence de grands lymphocytes hyperbasophiles dans le sang circulant. Ces grands lymphocytes hyperbasophiles représentent les lymphocytes T activés. Ce syndrome mononucléosique est classiquement observé au cours



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

Cependant, la proportion de cellules infectées par le HIV est très faible (1/100-1/1000) et il n'y a pas assez de virus à un temps donné pour rendre compte de la totalité des pertes cellulaires : d'autres mécanismes, indirects, sont en jeu.

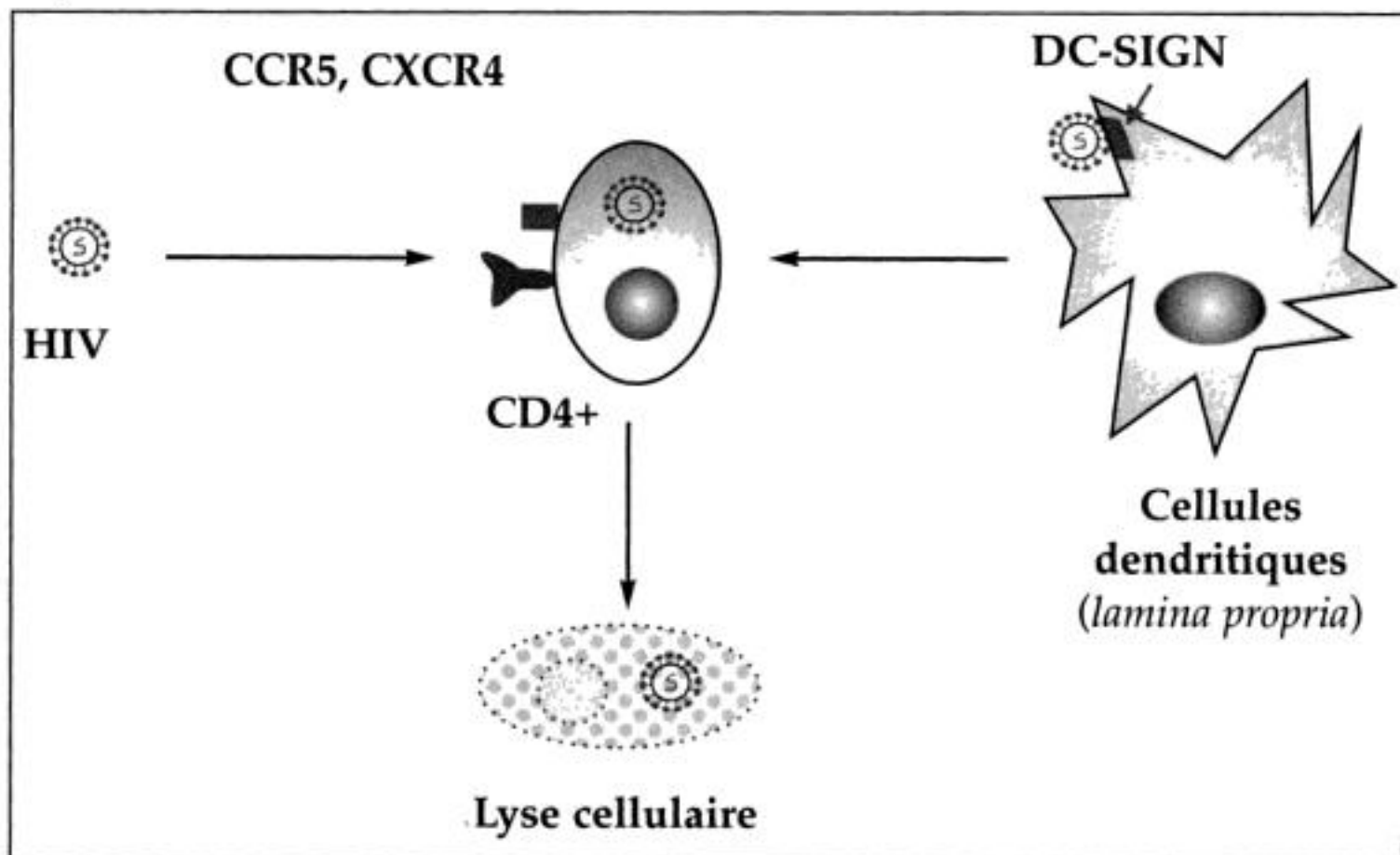


Figure 5.10

Effets cytotoxiques direct du HIV

4.2. Cytotoxicité indirecte : l'apoptose ou la mort programmée de la cellule (figure 5.11)

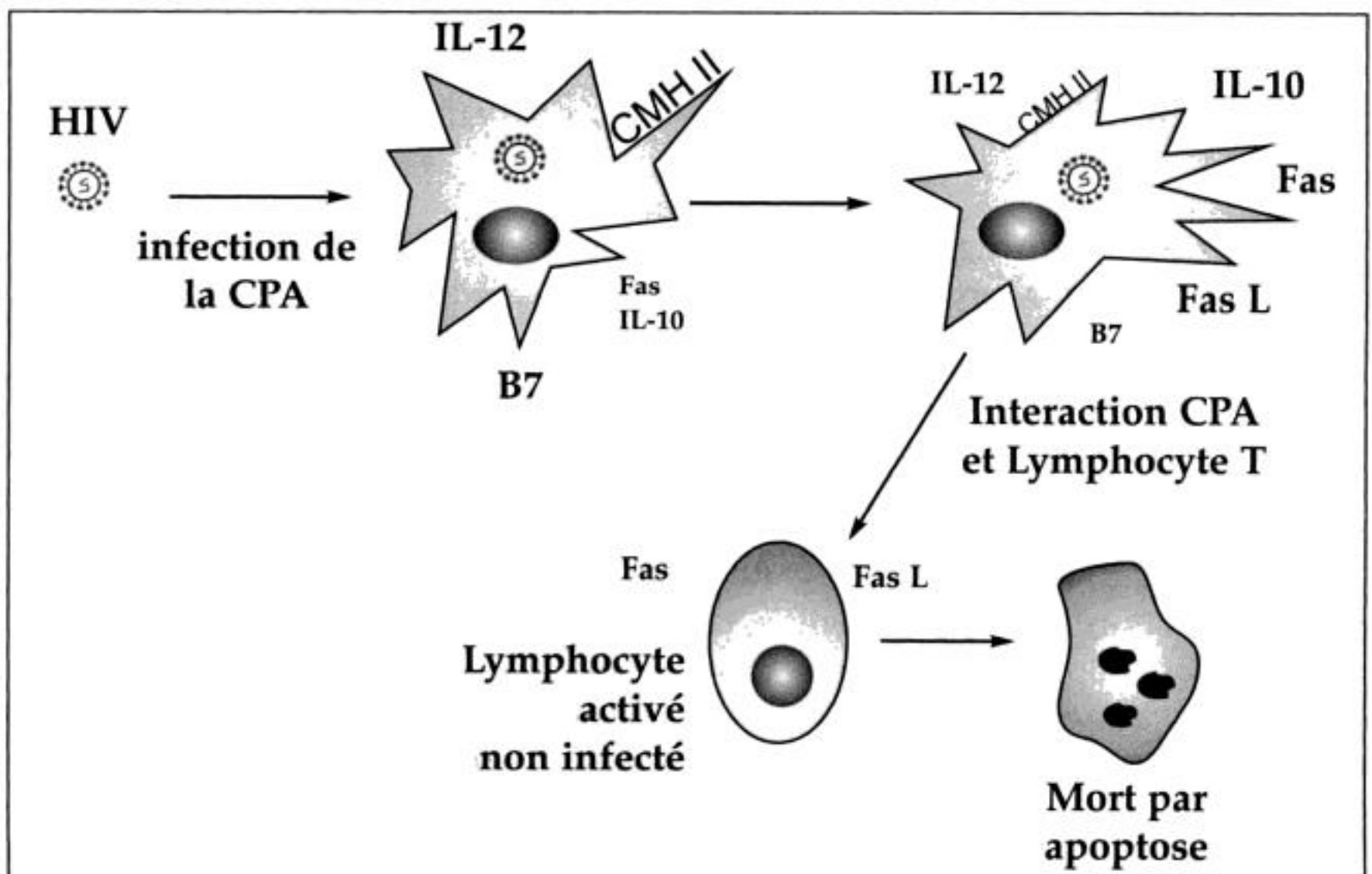


Figure 5.11

Destruction des lymphocytes par apoptose



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

Chapitre 6

LE POUVOIR ONCOGÈNE DES VIRUS

Vincent Maréchal, Jean-Claude Nicolas

« **Cancer** : (mot latin signifiant crabe) Tumeur maligne pouvant se produire dans les organes internes ou externes désorganisant les tissus dans lesquels elle se développe, s'étendant progressivement et pouvant envahir des parties éloignées et se reproduire après avoir été enlevée ». (Larousse Médical Illustré, 1912)

Depuis plusieurs siècles, les cliniciens et les pathologistes ont tenté de décrire, de classer et dans certains cas, de soigner le cancer sous ses différentes formes. Vers 1912, deux groupes de chercheurs démontrent que deux agents ultrafiltrants (virus) sont responsables de cancers chez l'animal. Depuis, de très nombreux travaux ont contribué à analyser le rôle exact des virus comme agents étiologiques du cancer, chez l'animal, puis chez l'homme.

Au cours de ce chapitre seront exposés d'une part **le rôle des virus dans les proliférations cellulaires** et d'autre part, les notions d'**oncogène** et d'**antioncogène** qui constituent le support génétique des processus de prolifération cellulaire non-controlés.

La découverte des virus oncogènes a non seulement permis d'identifier un agent étiologique du cancer, mais elle a également été à l'origine de travaux fondamentaux qui ont contribué à établir l'origine génétique de la plupart des cancers chez l'homme. C'est en effet aux virus oncogènes que l'on doit l'identification des oncogènes viraux et cellulaires.

En revanche, si les modèles de cancer chez l'animal sont multiples, on sera frappé par le petit nombre de virus capables d'induire des cancers chez l'homme. Dans ces quelques situations, la compréhension du mécanisme de transformation par les virus implique de répondre aux questions suivantes :

- Le virus est-il présent dans l'organisme avant l'apparition de la tumeur, au moment où débute la prolifération tumorale ou infecte-t-il de façon privilégiée les cellules tumorales ? (Virus initiateur de tumeur ou simple passager)
- Persiste-t-il dans la cellule durant toutes les étapes du processus néoplasique ?
- Le virus est-il un facteur nécessaire ou seulement un cofacteur ?
- Le virus retrouvé dans la tumeur est-il rigoureusement identique au virus initial ? Est-il libre ou intégré dans l'ADN cellulaire ?



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

fréquence très basse et dans des délais très longs (plusieurs mois). Toutes les cellules tumorales contiennent le virus mais la plupart des cellules infectées ne sont pas transformées. Ceci suggère que la présence du virus est **nécessaire** mais **n'est pas suffisante** pour induire la formation de tumeurs chez l'animal. À l'opposé, l'infection des animaux par le RSV est suivi par l'apparition rapide de tumeurs chez tous les animaux.

Les génomes du RSV et de l'ALV sont en tous points identiques, à l'exception d'un fragment supplémentaire présent uniquement chez le RSV. Ce fragment supplémentaire porte des informations génétiques capables à elles seules d'induire la transformation cellulaire. Cette région contient un gène viral, *Src*, appelé oncogène. Un **oncogène** est, par définition, un gène ayant une **activité positive** sur la croissance cellulaire et contribuant à une **prolifération incontrôlée** des cellules dans lesquelles il est exprimé (figure 6.6).

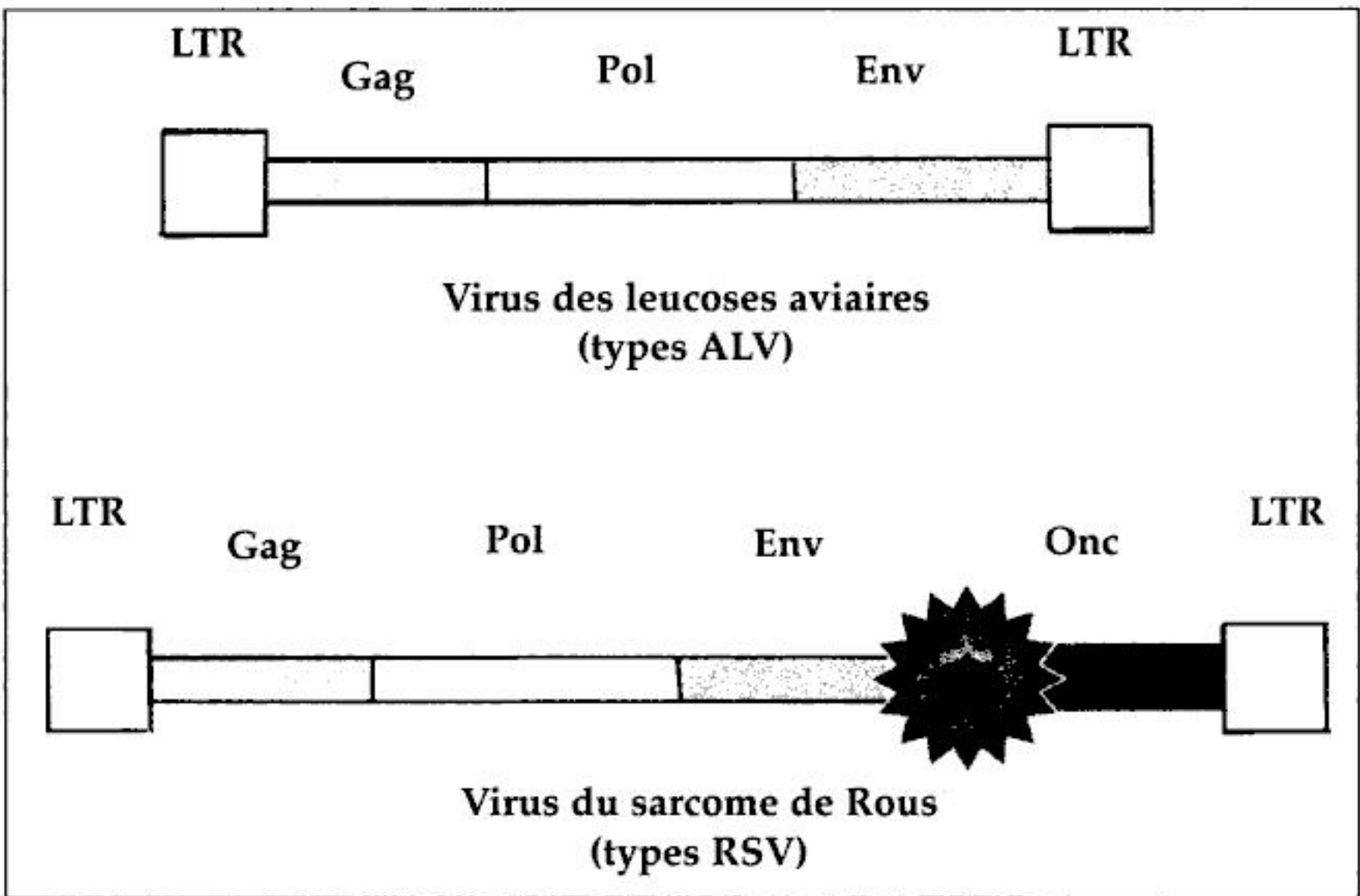


Figure 6.6
Structure génétique des Rétrovirus

À partir de cette observation, D. Stehelin, H. Varmus et J. Bishop ont suggéré dès 1970 que le RSV dériverait d'un virus ALV qui aurait, par recombinaison, acquis un gène cellulaire. En 1976, ils ont démontré par hybridation moléculaire que le gène *src* est présent non seulement dans les cellules d'un poulet non infecté, mais encore chez de très nombreux organismes, y compris l'homme (figure 6.7).

Une preuve supplémentaire de l'origine cellulaire de l'oncogène *src* fut apportée par les expériences d'Hanafusa. En infectant un poulet avec un mutant du RSV déficient pour la transformation (portant une délétion partielle du gène *src*), Hanafusa obtient avec une faible fréquence et dans des



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

ALV, l'intégration du virus au voisinage de *myc* va provoquer une dysrégulation du gène, placé maintenant sous le contrôle du promoteur viral.

Second mécanisme : acquisition et activation d'un proto-oncogène cellulaire (figure 6.8b)

L'intégration du rétrovirus dans le génome cellulaire peut s'accompagner d'un phénomène de recombinaison. Cet événement aboutira, dans certaines conditions, à la capture d'information génétique d'origine cellulaire, comme un proto-oncogène, par le virus.

L'acquisition du pouvoir transformant se fait dans un second temps, soit par la surexpression du proto-oncogène emporté par le virus, soit par l'activation par mutation du proto-oncogène en oncogène, lors des cycles de réplication virale ou de réplication cellulaire.

4. DES ONCOGÈNES VIRAUX AUX ONCOGÈNES CELLULAIRES

Si les oncovirus animaux ont largement contribué à identifier les oncogènes cellulaires, il faut cependant souligner que l'apparition de cancer chez l'homme n'a pu être directement corrélée à une infection rétrovirale que dans un seul cas, celui des leucémies T induites par le HTLV-1.

Néanmoins, dans certaines situations, les virus peuvent agir comme cofacteurs et initier ou promouvoir le processus tumoral (EBV et lymphomes B ou carcinomes nasopharyngés, HPV et cancers génitaux, etc.).

La biologie du milieu des années 70 s'est dirigée vers de nouvelles approches, s'appuyant sur la recherche d'oncogènes cellulaires homologues aux oncogènes rétroviraux déjà identifiés et sur l'étude des anomalies chromosomiques présentes dans les cellules cancéreuses. C'est également à cette période que des études épidémiologiques ont permis de comprendre et interpréter le caractère héréditaire de certaines tumeurs, dont le rétinoblastome.

Identifications des oncogènes humains par transfection (figure 6.9)

De nombreux types de cellules (de la bactérie à la cellule humaine) sont capables *in vitro* de capturer de l'ADN présent dans leur milieu et, à faible fréquence, de l'intégrer dans leur génome. Cet ADN est alors interprété par la cellule réceptrice comme un fragment d'ADN endogène. Par cette technique (la transfection) on peut ainsi étudier dans la cellule réceptrice les propriétés portées par l'ADN transfecté.

Si le phénotype tumoral des cellules cancéreuses est lié à l'expression d'un oncogène, il doit alors être possible de transférer ce phénotype tumoral dans des cellules réceptrices normales.

Suivant cette procédure, l'ADN total de cellules cancéreuses humaines est extrait, fragmenté, puis des fragments de 30 à 50 kilobases sont introduits par transfection dans une lignée immortalisée (mais non transformée). Comme le prédisait l'hypothèse, quelques foyers de cellules de souris transformées apparaissent quelques jours après la transfection de l'ADN tumoral. Inversement,



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

du virus et des tumeurs qui lui semblent associées (figure 6.10). On peut tenter de vérifier cette hypothèse sur des cellules cultivées, en bloquant artificiellement les mécanismes de persistance du virus. Des essais ont été réalisés avec diverses molécules antivirales sur des lignées transformées par le virus Epstein-Barr, dans lesquelles le génome viral persiste sous une forme extra-chromosomique. Dans cette situation particulière, les molécules qui empêchent la réplication et la transmission des génomes viraux dans les cellules en division parviennent à éliminer le virus, ce qui s'accompagne parfois d'une régression du phénotype transformant. *In vivo*, cette notion est illustrée par les résultats tout à fait remarquables obtenus par certaines campagnes de prévention (surveillance épidémiologique et prévention des infections à papillomavirus oncogènes, responsables des cancers du col), ou de vaccination : la réduction des infections à hépatites B par vaccination, à Taiwan notamment, est en effet à l'origine d'une réduction sensible des cas d'hépto-carcinomes associés à ce virus.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

La tendance **séculaire** correspond à la prise en compte du temps sur un long terme (plusieurs années). Elle dépend de plusieurs facteurs tels que le taux de couverture vaccinale de la population, de son niveau d'hygiène, les conditions socio-économiques (nutrition...). Dans les pays développés, l'incidence de nombreuses maladies virales tend à diminuer au cours du temps. Par exemple, aux États-Unis, l'incidence de la poliomyélite a régulièrement diminué depuis 1950 pour atteindre de nos jours un taux quasiment nul (figure 7.5).

La tendance **périodique** est l'étude des variations temporaires qui interrompent la tendance séculaire. C'est par exemple le cas de la grippe avec l'augmentation de l'incidence, tous les 2-3 ans.

La tendance **saisonnaire** est l'étude des variations de l'incidence en fonction des saisons. Certaines infections virales surviennent préférentiellement en hiver (grippe) ou en été (entérovirus). Cette survenue saisonnière peut parfois s'expliquer ; ainsi, la survenue des arboviroses¹ en été s'explique par la plus grande activité des vecteurs (arthropodes, moustiques en particulier) à ce moment là. Bien entendu, une infection due au même virus peut survenir de manière saisonnière dans une aire géographique où les conditions climatiques varient et de manière non saisonnière dans une aire géographique où les conditions climatiques ne varient pas. C'est le cas de la poliomyélite qui survient de manière saisonnière lorsque le taux d'humidité relative fluctue en fonction des saisons.

La tendance **épidémique** est l'augmentation brutale de l'incidence (cf. définition de l'épidémie en annexe).

1.4. Répartition dans l'espace

L'étude de la répartition dans l'espace permet de mettre en évidence des différences entre les aires géographiques, de formuler des hypothèses étiologiques et d'évaluer les actions de santé.

En 1958, Burkitt a décrit, en Afrique de l'Est, des lymphomes survenant chez les enfants. Il a constaté que la répartition géographique de ces tumeurs était superposable à celle de la malaria. Il a alors émis l'hypothèse d'une origine infectieuse, l'agent infectieux étant véhiculé par les moustiques. L'hypothèse de la transmission par les moustiques n'a pas été vérifiée. Mais en 1964, Epstein et Barr ont mis en évidence un herpesvirus dans les lignées cellulaires obtenues à partir des tumeurs de ces patients. Les études épidémiologiques ont montré depuis que plus de 95 % des lymphomes de Burkitt survenant en Afrique sont associés à l'EBV.

1.5. Répartition en fonction des caractéristiques des individus (figure 7.1)

De nombreuses maladies virales surviennent soit tôt au cours de la vie, maladies dites de l'enfance, soit plus tard. Ainsi, moins de 5 % des patients atteints de zona ont moins de 15 ans ; plus de 30 % ont plus de 55 ans. Cette

1. **Arthropod-borne virus.** Les arbovirus appartiennent aux familles de virus à ARN suivantes : *Togaviridae*, *Flaviviridae*, *Arenaviridae* et *Bunyaviridae*.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

2.3.1. Les transmissions interhumaines

La transmission peut être horizontale ou verticale. La transmission des virus est le plus souvent horizontale, *i.e.* d'un individu à un autre. La transmission verticale concerne la contamination de l'enfant par l'intermédiaire de sa mère.

2.3.1.1. La transmission horizontale (figure 7.2)

Elle peut être directe ou indirecte.

La transmission directe requiert un contact physique entre un sujet contagieux et un sujet susceptible. Ce contact peut se faire par l'intermédiaire de la toux (rougeole, grippe...), par manuportage, par rapports sexuels (herpes, virus du SIDA...).

La transmission indirecte se fait par l'intermédiaire d'un véhicule. Le véhicule est l'ensemble de matières ou objets non vivants : air, eau, aliments, objets domestiques divers, matériel médico-chirurgical (infection nosocomiale par le biais de matériel mal désinfecté ou mal stérilisé), sang (transfusion sanguine et contamination par le CMV, le HIV, le virus de l'hépatite B...)

Signalons que pour un virus donné, le mode de transmission peut être multiple. Ainsi, les entérovirus, dont la transmission est principalement fécale-orale, peuvent être transmis non seulement par les aérosols (toux, éternuement) mais également par les mains contaminées par les aérosols.

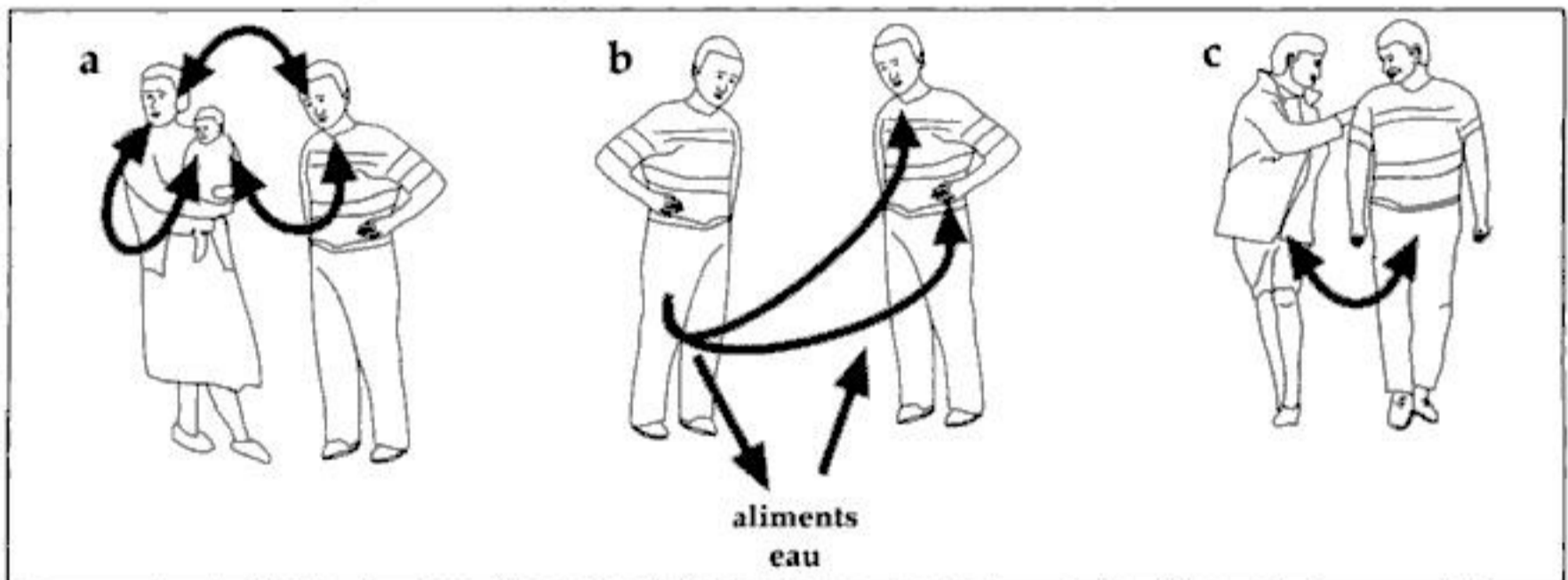


Figure 7.2

Les différents modes de transmission horizontaux :
 (a) voie aérienne ; (b) voie fécale-orale ; (c) voie sexuelle
 (Collection association AZAY avec permission)

2.3.1.2. La transmission verticale

La contamination de la mère à son enfant peut se faire, par voie transplacentaire (rubéole, HIV), au cours de l'accouchement (herpèsvirus, HBV) ou par l'intermédiaire du colostrum ou du lait (HIV, HTLV).

2.3.2. Un exemple de transmission complexe : les zoonoses (figure 7.3)

Par définition, les zoonoses sont transmises à l'homme par des animaux ; il n'y a donc pas de transmission interhumaine. Elles mettent en cause des arthropodes (*arboviroses*) ou des vertébrés, sauvages ou domestiques.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

3. SÉRO-ÉPIDÉMIOLOGIE ET ÉPIDÉMIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Les infections virales laissent une empreinte dans la population, par le biais des anticorps spécifiques. La détection dans la population de ces anticorps, notamment en fonction de différents critères tels que l'âge, la localisation géographique fournit des renseignements sur la manière dont le virus a diffusé dans la population.

La surveillance sérologique permet donc non seulement de déterminer la prévalence d'une infection particulière, mais également d'évaluer l'efficacité d'une campagne d'éradication.

L'épidémiologie moléculaire est l'application des techniques de biologie moléculaire, notamment dans le domaine de la surveillance. Toutes les méthodes peuvent être utilisées : clivage enzymatique du génome, PCR et séquençage, etc.

La surveillance des infections à poliovirus, dans le but de leur éradication, a bénéficié des techniques d'épidémiologie moléculaire. On a pu ainsi préciser l'origine de l'apparition du poliovirus en zone non endémique et montrer que :

- la plupart des résurgences du poliovirus en Europe provenaient du Moyen Orient,
- aux USA, les poliovirus de type 1 isolés depuis 1970 étaient originaires du Mexique (jusqu'en 1979) ou d'Amérique centrale (jusqu'en 1989),
- que la souche responsable de l'épidémie survenue en Palestine (Gaza) en 1980-1981, provenait des Andes.

3.1. Surveillance

La surveillance épidémiologique est la « *collecte systématique et continue, l'analyse et l'interprétation de statistiques sanitaires, afin d'élaborer, de mettre en place, et d'évaluer les programmes de Santé Publique, ainsi que la diffusion rapide de ces informations à ceux qui en ont besoin* ».

Dans le domaine des maladies virales, elle permet :

- d'estimer l'incidence et les caractéristiques d'une maladie virale ainsi que sa répartition temporo-spatiale,
- de détecter les épidémies et de prévoir leur diffusion,
- de mettre en évidence les facteurs de risque et de formuler des hypothèses de recherche,
- d'évaluer les actions de prévention.

La surveillance peut être active (par enquête spécifique) ou passive (par déclaration obligatoire), exhaustive ou par échantillonnage, clinique ou biologique, transitoire ou permanente.

Les principaux outils⁵ de la surveillance en France sont :

- La **déclaration obligatoire** (DO)

Elle correspond à une surveillance passive (*i.e.*, dépendant de l'initiative du déclarant). L'exhaustivité de la déclaration varie d'une maladie à une autre : elle est par exemple de 85 % pour le SIDA, mais est parfois très faible pour certaines maladies virales. Les maladies virales à DO sont : la variole, la fièvre jaune, la rage, les fièvres hémorragiques africaines, la poliomyélite, le SIDA...

5. Les modalités de surveillance des maladies transmissibles en France sont en cours de révision.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

dences). La mise en évidence d'une association statistiquement significative, par l'intermédiaire de ces deux types d'étude ne permet pas de porter un jugement de causalité.

Les avantages et les inconvénients de ces types d'enquêtes, les techniques d'analyse statistique utilisées (en particulier analyse multivariée) et les critères de causalité ne seront pas abordés dans cet ouvrage. Le lecteur intéressé par ces sujets peut se reporter aux ouvrages d'épidémiologie générale.

En pratique, l'observation permet souvent de suspecter les éventuels facteurs de risques. L'existence d'un lien entre exposition et maladie est d'abord étudiée par l'intermédiaire d'une enquête cas-témoins. On poursuit éventuellement l'étude épidémiologique par une enquête exposés-non exposés. Cette démarche a été utilisée pour étudier la liaison entre la contamination de la mère par le virus de la rubéole au cours de la grossesse (= exposition) et la survenue de lésions congénitales chez le nouveau-né (= maladie).

3.3. Causalité et épidémiologie des maladies virales

3.3.1. Hypothèse monofactorielle : postulat de Koch

Pour établir une relation causale entre un microorganisme (en particulier un virus), on se base habituellement sur les postulats de Koch qui stipulent que :

- les microorganismes doivent être régulièrement isolés chez les malades,
- ils doivent pousser en culture pure *in vitro*,
- l'inoculation de cette culture pure à des animaux susceptibles doit entraîner la survenue d'une maladie typique,
- le microorganisme doit être réisolable à partir d'une maladie expérimentalement induite.

Ces conditions ne sont pas toujours remplies, en particulier pour les virus. En effet, l'homme peut être le seul hôte pour le virus étudié (ex : HIV) et/ou le virus peut ne pas se répliquer en dehors de l'homme (ex : virus de l'hépatite B). C'est la raison pour laquelle ces postulats ont été modifiés. Une version des postulats de Koch modifiés stipule que : « Si le virus est étiologiquement associé à la maladie, il doit être régulièrement retrouvé dans les organes cibles des malades mais non chez les sujets sains. Cette association doit être retrouvée à différents endroits et à différentes époques ». Les difficultés liées à cette version sont : 1/ la détection du virus dans les organes cibles des sujets malades dépend de la sensibilité des méthodes diagnostiques disponibles. 2/ Le virus peut être retrouvé dans les organes cibles des sujets sains parce qu'il peut entraîner des infections subcliniques, parce que la période d'incubation peut être longue ou parce qu'il peut persister.

Une autre version modifiée stipule que les anticorps spécifiques doivent être absents avant la maladie et doivent apparaître au cours de la maladie. Une extension de cette version est que la maladie peut être prévenue par un vaccin spécifique.

Dans certaines situations, il est quasiment impossible de satisfaire aux postulats de Koch, même modifiés. Lorsque c'est le cas, on énonce seulement qu'il y a association entre le virus et la maladie. Par exemple, le papillomavirus est retrouvé dans la plupart des cancers du col de l'utérus et parfois dans les tissus cervicaux normaux. On dit simplement que le papillomavirus est associé au cancer du col de l'utérus.

3.3.2. Hypothèse plurifactorielle : facteurs de confusion (ou cofacteurs, ou tiers facteur)

Un facteur de confusion est une variable qui, si elle n'est pas prise en compte, par exemple par des techniques statistiques d'ajustement, modifie l'importance de la relation (ou la biaise) entre la maladie et le facteur de risque. En effet, le facteur de confusion est par définition lié à la maladie (facteur de risque) et à l'exposition. Il est donc capital de rechercher si la rela-



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

1.2.1. L'isolement

La quarantaine a été utilisée depuis fort longtemps pour contenir les épidémies, en particulier au cours des épidémies de peste du moyen âge. En ce qui concerne les épidémies virales, la quarantaine a été instaurée au cours de nombreuses épidémies : fièvre jaune, variole... Récemment, elle a été mise en œuvre dans différentes épidémies dues aux filovirus (Ébola).

L'isolement est une forme particulière de la quarantaine, très utilisée à l'hôpital pour la prévention de la diffusion des infections nosocomiales.

Ces mesures sont d'autant plus efficaces qu'on tient compte de la période d'infectivité. En effet, si l'isolement est institué trop tardivement, à l'apparition des signes cliniques ou levé précocement, à la disparition des signes cliniques, le patient peut alors être en pleine période d'infectivité.

1.2.2. L'hygiène générale

C'est une mesure très efficace, notamment vis-à-vis des virus entériques transmis par les mains et l'eau.

Le traitement de l'eau a permis de diminuer sensiblement l'incidence des maladies virales telles que la poliomyélite et, dans une moindre mesure, celles dues aux calicivirus, rotavirus, adénovirus...

1.2.3. Le contrôle des vecteurs

Il concerne essentiellement les arbovirus ; les mesures de prévention relatives aux virus transmis par les moustiques ne sont pas spécifiques : pulvérisation d'insecticide dans les habitations, moustiquaires imprégnées, pulvérisations spatiales, opérations larvicides, réductions des gîtes larvaires, etc...

1.2.4. L'immunisation : cas particulier de la vaccination

Son efficacité n'est plus à discuter. Elle est une des composantes-clés des programmes d'éradication de certaines maladies virales.

On a pu comparer l'évolution de l'incidence et de la mortalité de certaines maladies virales en l'absence⁹ et en présence de vaccination, au cours des périodes quinquennales qui ont suivi le début des programmes de vaccination. Des reculs très importants dus à l'immunisation ont été constatés pour la poliomyélite (figure 7.5) et la rougeole (Voir *infra* et chapitre 13 « Les vaccins viraux »).

1.3. Prévention secondaire et dépistage

Dans le cas des maladies virales, le dépistage consiste à identifier au sein d'une population d'individus apparemment en bonne santé, aux moyens de tests simples, les individus ayant déjà été en contact avec un virus donné. Il se fait le plus souvent par sérologie et peut être :

9. L'estimation de l'évolution de ces maladies virales, en l'absence de vaccination a été établie par des méthodes statistiques (lissage exponentiel).



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

L'épidémie est une augmentation brutale de l'incidence, durant une période donnée et dans un territoire limité, supérieure à celle qui est attendue (*i.e.*, comparativement à une période antérieure de même durée).

L'endémie est la persistance de l'infection, dans une région limitée, sur une longue durée, avec une incidence relativement stable. C'est par exemple le cas de l'hépatite B en Afrique de l'Ouest.

Références bibliographiques

- RM ANDERSON, RM MAY, *Infectious disease of humans : dynamics and control*, Oxford, Oxford University Press, 1991.
- ANONYME, *Lutte contre les vecteurs du paludisme et autres maladies transmises par des moustiques*, Genève, OMS, 1995 (Série de rapports techniques ; n° 857).
- AS EVANS (eds), « Viral infection of humans », *Epidemiology and control*, 3rd edition, New York, Plenum Medical, 1991.
- AS BENENSON (eds), *Control of communicable disease in Man*, 15 th edition, Washington DC, American Public Health Association, 1990.
- E. KURSTAK (eds), *Control of viral diseases*, 2nd edition, New York, Dekker, 1993.
- A. LECLERC, L. PAPOZ, G. BRÉART, J. LELLOUCH, *Dictionnaire d'épidémiologie*, Paris, Frison Roche, 1990.
- AM LILLIENFELD, D. LILLIENFELD, *Foundations of epidemiology*, 2nd edition, New York, Oxford University Press, 1979.
- B. ROIZMAN, *Infectious diseases in an age of change : the impact of human ecology and behavior on diseases transmission*. Washington DC : National Academic Press, 1995.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

Les personnels des laboratoires sont exposés aux mêmes risques à partir des prélèvements qu'ils reçoivent. L'AES et, d'une façon générale, l'exposition à un fluide biologique porteur de virus, surviennent lors d'un bris de tube ou de pipette, d'une projection ou de la production d'un aérosol. Certaines procédures comme le transport et la centrifugation des tubes sont reconnues comme propices à de tels accidents. D'autres, comme la conservation des prélèvements dans un congélateur, semblent présenter des risques moindres mais cette perception est fautive : la manipulation des prélèvements congelés est difficile, peut entraîner des lésions cutanées et le froid, par définition, conserve bien l'infectiosité des virus.

1.3. Collectivité

En dehors de circonstances d'administration de soins, la population générale peut être exposée au risque de transmission virale en relation avec l'activité médicale. Ainsi les conjoints de sujets infectés au cours de leur traitement sont exposés au risque d'infection sexuellement transmissible, leurs jeunes enfants au risque de transmission par l'allaitement comme cela a été montré pour les virus HTLV et HIV et leur entourage, d'une façon générale, est exposé au risque de transmission domestique pour des virus tels que le virus de l'hépatite B (HBV).

Les risques de dissémination virale à partir d'un site de production de virus, laboratoire d'analyse ou de recherche, voire unité industrielle, apparaissent minimes. Il ne faut cependant pas négliger la possibilité de contamination au contact de déchets contenant des virus infectieux issus d'unités de soins (seringues et aiguilles contaminées par exemple) ou de laboratoires (flacons ou tubes de cultures cellulaires, tubes de prélèvements par exemple). Cela souligne la nécessité d'organiser les circuits d'évacuation et de traitement des déchets dans l'optique d'une sécurité sanitaire maximale.

2. ÉVALUATION DU RISQUE VIRAL

2.1. Classes de risques des virus

Les virus, comme les autres agents infectieux, sont classés en quatre groupes (tableau 8.2) en fonction des risques qu'ils représentent pour la santé publique ou l'environnement, notamment leur pathogénicité pour l'homme. Le groupe 1 comprend les virus non susceptibles de provoquer une maladie chez l'homme. Le groupe 2 comprend les virus pouvant provoquer une maladie mais dont la propagation dans la collectivité est peu probable ; il existe généralement des traitements préventifs ou curatifs efficaces. Le groupe 3 comprend les virus qui peuvent provoquer une maladie grave, dont la propagation dans la collectivité est possible mais pour lesquels il existe généralement un traitement préventif ou curatif efficace. Le groupe 4 comp-



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

des produits de départ sont criblés selon des critères cliniques et biologiques. Les critères cliniques d'exclusion du don sont des signes cliniques d'infection, des antécédents d'infections graves, des comportements à haut risque d'exposition au virus (toxicomanie par voie intraveineuse par exemple), des traitements présentant un risque viral. Un antécédent transfusionnel est, en particulier, un critère d'exclusion qui tend à être généralisé à l'ensemble des dons. Vis-à-vis des prions, les critères d'exclusion sont des antécédents familiaux de maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ), de greffe de cornée ou de dure mère, de traitement par les hormones hypophysaires extractives. Les critères biologiques d'exclusion sont la présence de marqueurs sérologiques d'infection à HIV, HCV, HBV et HTLV. Un problème particulier est le cas de donneurs séronégatifs à un stade précoce de l'infection. Dans le cas du HIV, la recherche d'une antigénémie p24 révélatrice d'une primo-infection est effectuée pour les dons d'organes mais non pour les dons de sang où il a été clairement montré que cette recherche n'apporterait pas de sécurité supplémentaire. L'utilisation de l'amplification génique (PCR) a été recommandée pour le HIV et le HCV dans le but de détecter une infection débutante mais les modalités pratiques de ce criblage se heurtent à des problèmes techniques et économiques. Pour les produits biologiques d'origine animale, des critères de qualification stricts sont aussi appliqués : pays d'origine des animaux exempts d'encéphalopathie spongiforme bovine (pour les produits bovins), santé des élevages attestée par des certificats vétérinaires, absence de marqueurs biologiques d'infections virales animales transmissibles.

Un deuxième élément essentiel de la sécurité virale est la possibilité d'appliquer aux produits biologiques de départ un procédé d'élimination des virus par partition (les virus restent dans une fraction du produit qui n'est pas utilisée pour la fabrication du produit fini) ou par inactivation (l'infectiosité des particules présentes est détruite). Les principaux procédés de partition sont la précipitation sélective, la purification sur des colonnes de chromatographie ou d'immunoaffinité, la nanofiltration (filtration à travers des membranes poreuses qui arrêtent les particules virales). Les principaux procédés d'inactivation sont la chaleur, le traitement par des solvants-détergents, l'exposition à des radiations ionisantes, le traitement par des alcools ou des aldéhydes. Les produits sanguins labiles (fractions cellulaires sanguines en particulier) et les organes ne peuvent pas bénéficier de ces procédures. En revanche, les produits d'origine animale et certains tissus humains comme les greffons osseux sont traités par ces techniques d'élimination virale.

3.4. Prévention de la transmission virale lors des soins et du travail de laboratoire

Ces mesures tendent à protéger aussi bien les sujets traités que ceux leur administrant les soins ou travaillant sur leurs prélèvements. La source de la contamination virale est le plus souvent un sujet malade, plus rarement un membre du personnel soignant.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

source possible d'aérosols infectieux, est faite dans des nacelles protégées par des couvercles étanches qui sont ouverts ou fermés dans les PSM. Au delà de ces mesures de protection rapprochée, le local de travail, dont l'accès est réglementé, peut bénéficier de dispositions particulières permettant de définir des confinements de niveau croissant allant de 1 à 4 selon la classification L1-L4, anciennement P1-P4 (tableau 8.4).

Organisation des locaux ou pratique *	L1	L2	L3	L4
Accès réglementé	+	+	+	+
Murs résistants aux désinfectants	-	-	+	+
Étanchéité du local	-	-	+	+
Sas	-	(souhaitable)	(double)	(double)
Locaux en dépression	-	-	+	+
Filtration de l'air extrait du local	-	-	+	+
Filtration de l'air entrant	-	-	(souhaitable)	+
Moyen de communication spécifique avec l'extérieur	-	(souhaitable)	+	+
Autoclave à double entrée dans le local	-	-	+	+
Poste de sécurité microbiologique	(conseillé)	+	+	(type III)
Vêtement de protection spécifique	-	(surblouse)	(surblouse surbottes)	(change complet)
Douche de décontamination	-	-	-	+
Inactivation des effluents des éviers et des douches	-	-	+	+

Tableau 8.4

Exigences de confinement et pratiques dans les laboratoires de type L1, L2, L3 et L4 (exigences décrites à titre d'exemple, susceptibles d'évoluer en fonction de la législation et ne constituant pas une liste exhaustive)

CONCLUSION

La sécurité virale passe par une bonne connaissance de l'épidémiologie des infections virales et une bonne évaluation du risque dans chaque circonstance d'exposition. Un grand nombre des mesures de protection sont non spécifiques et dites universelles, car elles protègent contre l'ensemble des risques infectieux au delà du risque viral. Des mesures spécifiques ont pour but de protéger contre les virus pathogènes majeurs au premier rang



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

plafond de la lésion en cas de vésicule fermée; l'écouvillon doit être placé dans du liquide de culture cellulaire et transmis rapidement au laboratoire ; en cas de lésions riches en liquide, il est également possible d'aspirer ce liquide à l'aide d'une aiguille montée sur une seringue tuberculinique et de le placer dans le tube de milieu de culture ; si on veut réaliser un test en immunofluorescence (IF), il faut décharger le contenu de l'écouvillon sur les puits d'une lame pour IF en imprimant un mouvement circulaire (prévoir autant de puits que d'antigènes viraux à tester) ; la lame est transmise au laboratoire sans fixation ;

— les *fragments de tissus* (pièces de biopsie ou d'autopsie) sont placés dans un récipient stérile, contenant quelques millilitres de sérum physiologique ou de milieu de culture si la pièce est très petite ; ne jamais utiliser de fixateur si on veut effectuer une culture ; pour les hybridations *in situ*, le prélèvement doit être fixé dans le formol (proscrire le liquide de Bouin).

Les prélèvements virologiques doivent être effectués le plus tôt possible après le début de l'infection (maladie aiguë); le site des prélèvements est orienté par la symptomatologie clinique et par le mode de transmission des virus suspectés (tableau 9.2). Les prélèvements de sang pour sérologies virales (1-5 ml chez l'enfant, 5-10 ml chez l'adulte, selon le nombre et le type de réactions sérologiques à effectuer) sont effectués sur tube sec. Les tubes de sang peuvent être conservés 24 à 48 heures avant d'être centrifugés pour recueillir le sérum. Il est indispensable de congeler un échantillon de sérum pour vérifications ultérieures (sérothèque).

Les prélèvements doivent être correctement étiquetés et placés dans un ou plusieurs emballages parfaitement étanches afin d'éviter tout risque de contamination lors du transport ou de la réception au laboratoire. Une fiche comportant l'identité, l'âge et le sexe du patient, la nature et le site du prélèvement et des renseignements cliniques succincts sur la pathologie qui a justifié la demande d'examen(s) doit être jointe impérativement pour permettre de choisir au mieux les techniques à pratiquer et d'interpréter correctement les résultats.

2. TECHNIQUES DE DIAGNOSTIC DIRECT (figure 9.1)

2.1. Techniques utilisant des cultures cellulaires

2.1.1. Cultures classiques

Les virus sont des parasites intra-cellulaires obligatoires et leur culture ne peut être obtenue que sur des cellules vivantes. Trois sources de cellules vivantes peuvent être utilisées pour le diagnostic virologique :

— *animaux vivants* : d'un grand intérêt pour la réalisation de modèles expérimentaux, ils sont très peu utilisés pour le diagnostic de routine ; cependant ils sont indispensables pour la multiplication de certains virus (culture des Coxsackievirus du groupe A sur souriceau nouveau-né) ;

— *œufs de poule embryonnés* : très utilisés dans le passé (virus grippaux, poxvirus...), ils ont beaucoup perdu de leur intérêt diagnostique ; ils restent



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

été utilisée pour le virus de la rubéole avant que l'on dispose de lignées cellulaires sur lesquelles ce virus présente un ECP ;

— *détection de composants viraux dans les surnageants de culture* : antigène p24 du HIV ou transcriptase inverse des rétrovirus par exemple.

Une fois que la présence d'un virus a été détectée dans une culture cellulaire, il est souvent possible de faire un diagnostic probabiliste du virus en cause en fonction du type de cellules sur lesquelles il s'est multiplié, du délai d'apparition et des caractéristiques de l'ECP et bien sûr de l'origine du prélèvement (par exemple, du fait de la présence de sels biliaires, on n'isole jamais de virus enveloppé dans les selles). Cependant, il est recommandé de pratiquer une identification virale. Outre un diagnostic de certitude, cette identification peut apporter des informations d'ordre épidémiologique (en précisant par exemple le sérotype du virus en cause). Les techniques d'identification sont habituellement de caractère immunologique :

— *immunofluorescence ou immunopéroxydase* à l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques (on peut ainsi différencier les deux sérotypes de virus herpès simplex) ;

— *séroneutralisation* consistant à utiliser des antisérums (habituellement polyclonaux) capables de « neutraliser » le virus et ainsi d'empêcher l'expression de son ECP en culture (on peut par exemple, en utilisant des sérums spécifiques de chacun des trois sérotypes de poliovirus, déterminer à quel sérotype appartient le virus isolé (figure 9.3) ;

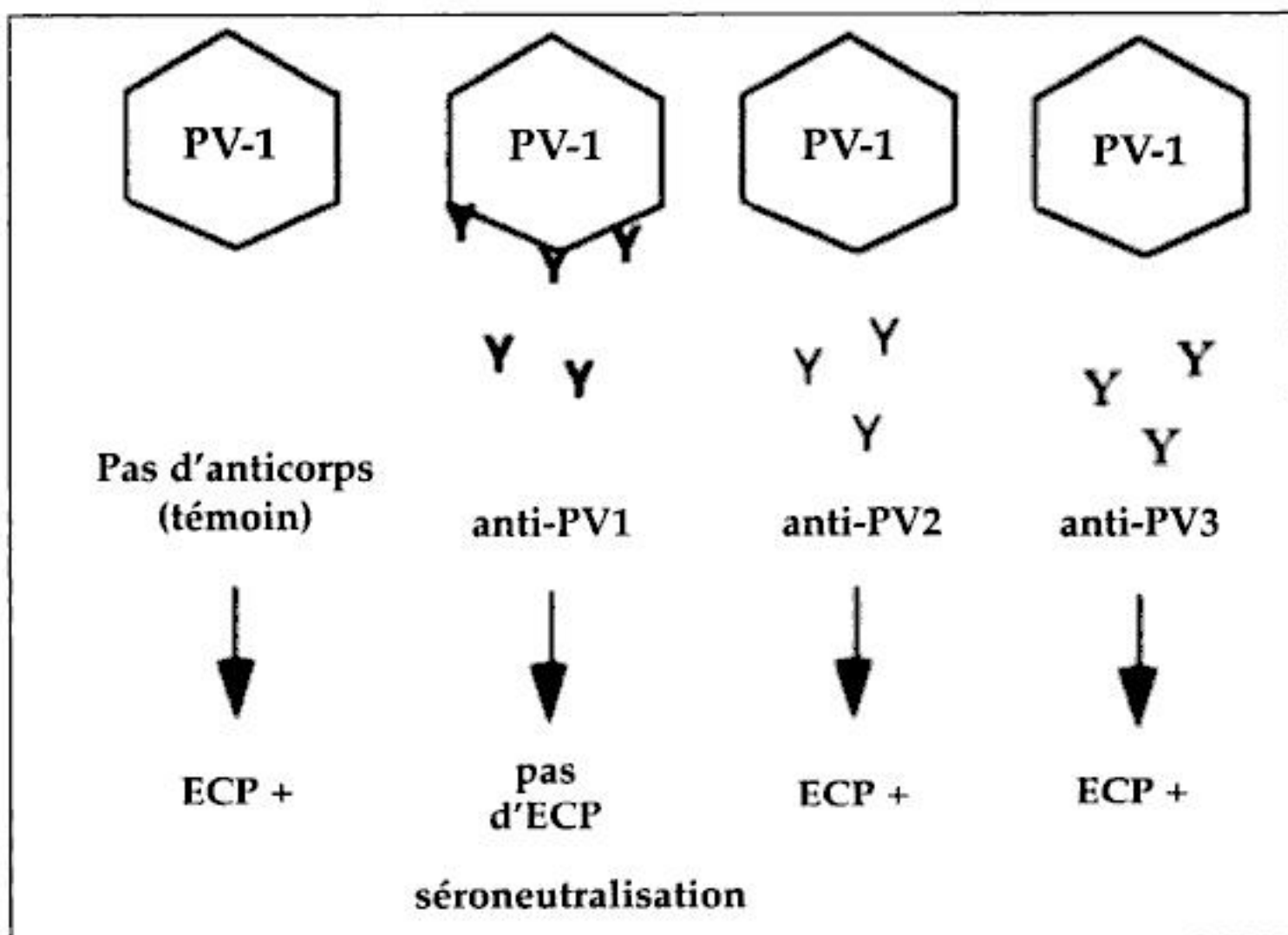


Figure 9.3

Identification d'un poliovirus (PV) sérotype 1 par séroneutralisation ;
a-PV : anticorps anti-poliovirus spécifiques de type (1, 2 ou 3) ; ECP : effet cytopathique

— *inhibition de l'héماغglutination* : de la même façon que ci-dessus, on peut inhiber le pouvoir héماغglutinant d'un surnageant de culture en utilisant un



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

La technique ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) est très utilisée pour la détection d'antigènes solubles viraux. Dans cette application, les anticorps antiviraux (souvent monoclonaux) sont fixés sur une phase solide (microplaque de polystyrène, bille de plastique, membrane de nylon...) afin de capturer l'antigène viral. Le principe général des tests ELISA pour détection d'antigènes est présenté sur la figure 9.6. De nombreuses variantes sont disponibles.

Différents antigènes viraux peuvent être détectés par ELISA. On peut citer les antigènes HBs et HBe du virus de l'hépatite B et l'antigène p24 du virus HIV dans le sérum, les rotavirus et les adénovirus responsables de diarrhées dans les selles, les virus grippaux et le virus respiratoire syncytial dans les prélèvements de nez, etc. Les fournisseurs proposent, pour certains de ces virus, des tests automatisés ou des tests unitaires qui sont relativement onéreux mais d'exécution à la fois rapide et simple, les mettant ainsi à la disposition de laboratoires d'analyses médicales non spécialisés en virologie.

2.2.2.3. Détection d'antigènes solubles par agglutination de particules de latex (figure 9.7)

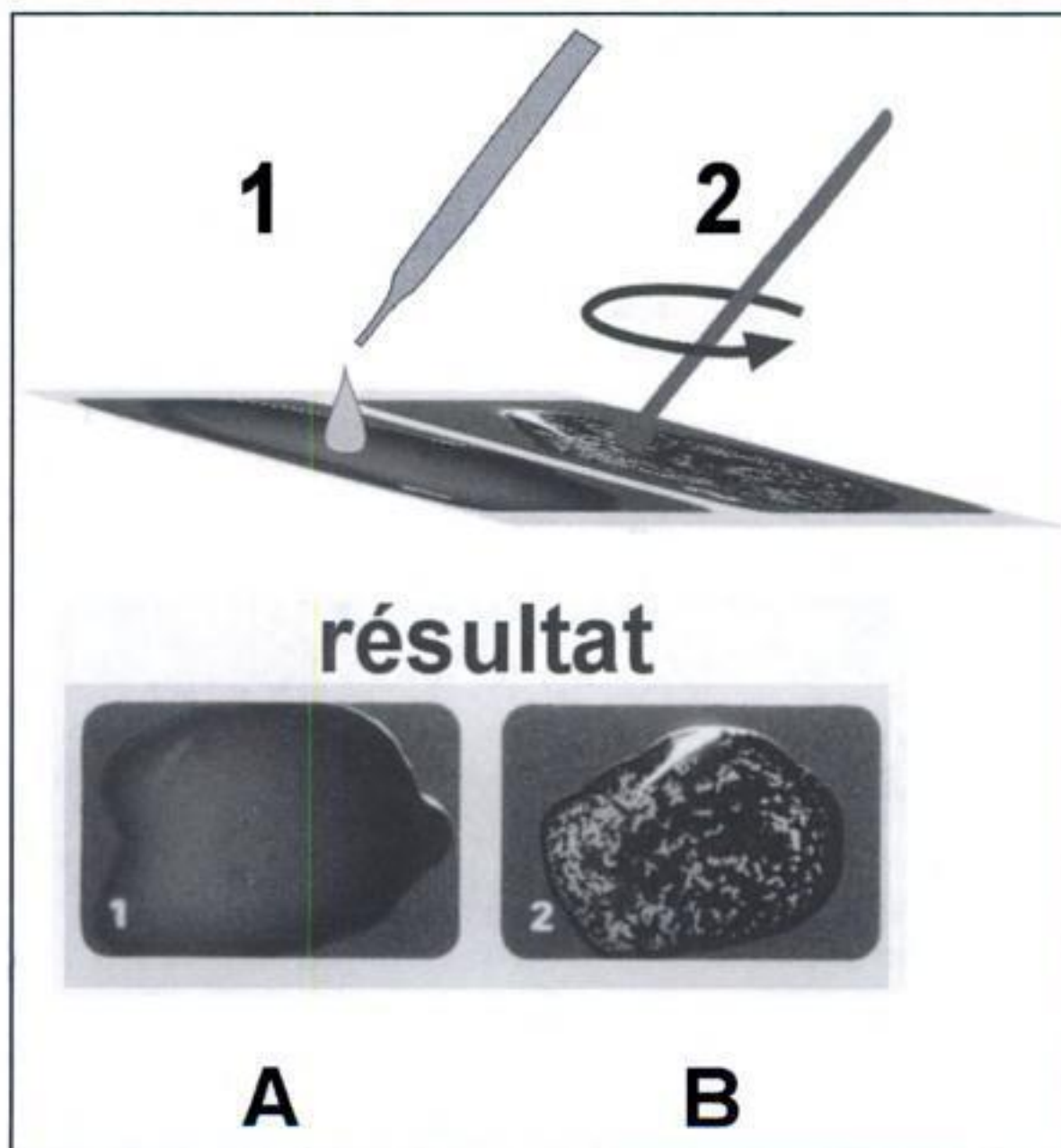


Figure 9.7

Illustration de la technique d'agglutination latex pour la recherche d'antigènes viraux

Les antigènes présents dans le prélèvement (1) sont mélangés avec un réactif contenant des microbilles recouvertes d'anticorps spécifiques (2). Le résultat est une agglutination visible à l'œil nu (témoin négatif = A, échantillon positif = B).

(Collection de l'association AZAY)

Moins sensibles que les tests immunoenzymatiques mais de réalisation très rapide (< 30 minutes), les tests d'agglutination de particules de latex



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

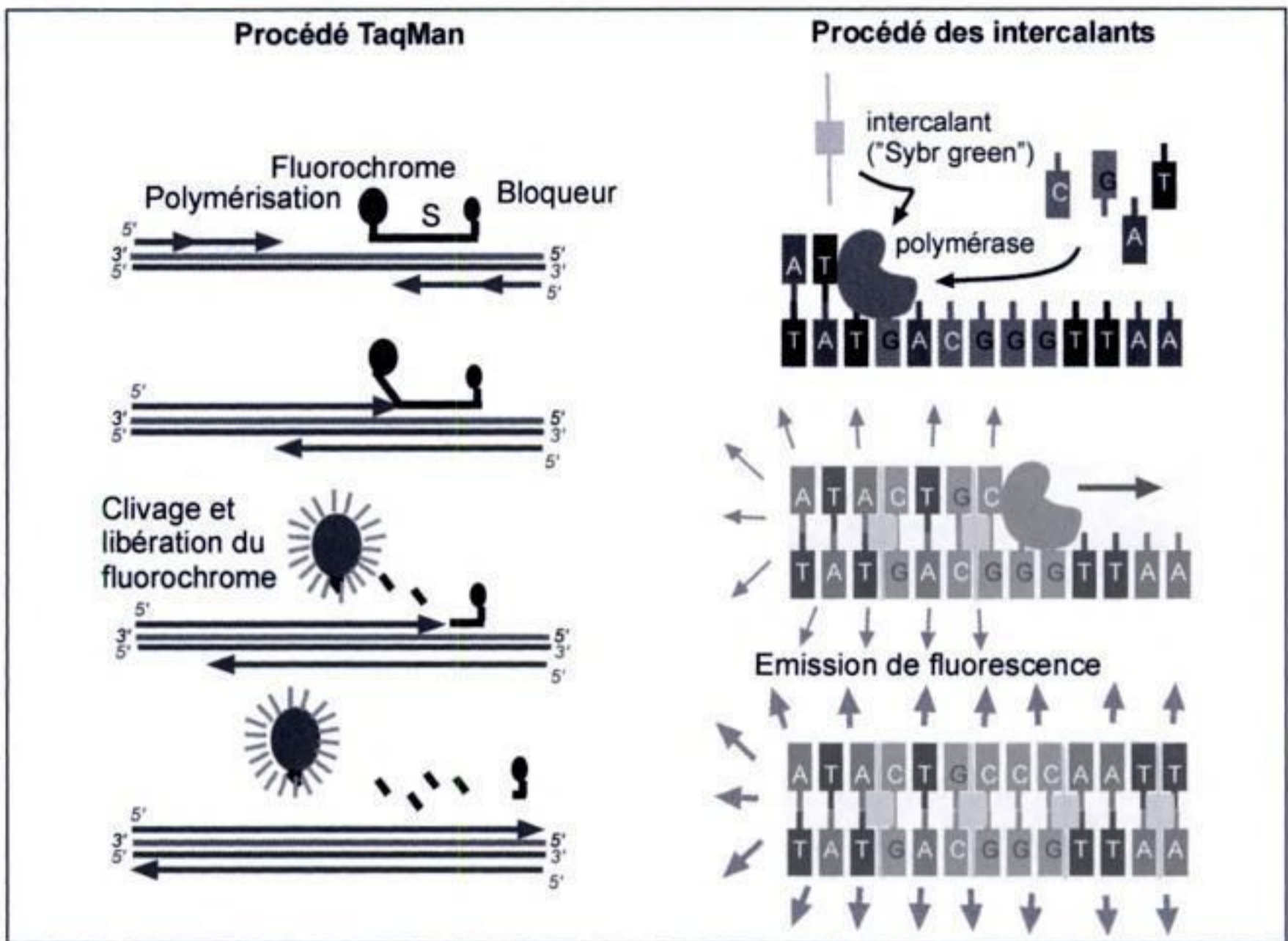


You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

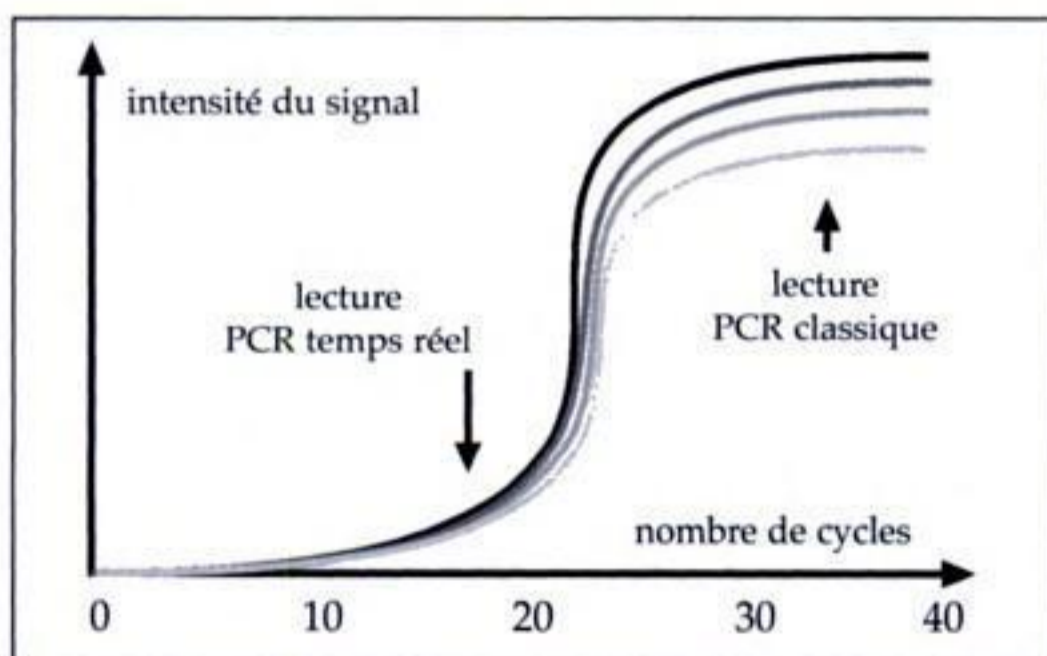


You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

— PCR en temps réels (figures 9.10 et 9.11)

**Figure 9.10***Principe de la PCR en temps réel*

- a) Procédé Taq man : Le principe consiste à utiliser une sonde (S) doublement marquée par un fluorochrome et un bloqueur. La proximité de ces deux molécules inhibe l'émission de fluorescence. L'activité 5'-3' exonucléasique de la polymérase dégrade la sonde et libère le fluorochrome qui pourra émettre une fluorescence.
- b) Procédé des intercalants fluorescents. Des marqueurs fluorescents (« Sybr green ») sont incorporés entre les bases de l'ADN double brin. Le nombre de marqueurs fluorescents augmente au cours de l'amplification proportionnellement à la quantité d'ADN synthétisée.

**Figure 9.11***Courbes représentant les quantités d'ADN synthétisées en fonction du nombre de cycle d'amplification*

Pour une même quantité d'ADN dans l'échantillon, le résultat à la phase de plateau est variable car certains composants de la réaction sont limitants. Les techniques de PCR en temps réel permettent une lecture plus précoce, au début de la phase exponentielle, et elles sont de ce fait beaucoup plus précises.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

(lame de verre, microplaque ou tube en plastique, membrane de nitrocellulose ou de nylon, etc.) ; le sérum à tester est mis en contact avec l'antigène ; après une étape de lavage, un anticorps anti-immunoglobuline humaine est ajouté ; cet anticorps, appelé conjugué, est couplé à un système de révélation qui définit la technique utilisée :

- fluorochrome dans le cas de l'immunofluorescence indirecte ;
- radio-isotope dans le cas des techniques radio-immunologiques ;
- enzyme spécifique d'un substrat dans le cas des techniques immunoenzymatiques (ELISA, immuno-empreinte).

Outre leur très grande sensibilité, ces techniques permettent de mettre en évidence des anticorps appartenant à différentes classes d'immunoglobulines ; pour cela, il suffit d'utiliser un deuxième anticorps dirigé contre une seule classe d'immunoglobulines humaines. Ainsi, il est possible de détecter, sans fractionnement préalable des immunoglobulines sériques, les anticorps spécifiques d'un virus de classe IgM qui sont en général un bon indicateur d'infection récente, de classe IgG qui reflètent l'immunité résiduelle ou de classe IgA qui sont un témoin de l'immunité humorale muqueuse.

Parmi ces techniques, celles de type ELISA sont les plus utilisées en virologie. De nombreuses variantes ont été proposées. Elles sont largement automatisées.

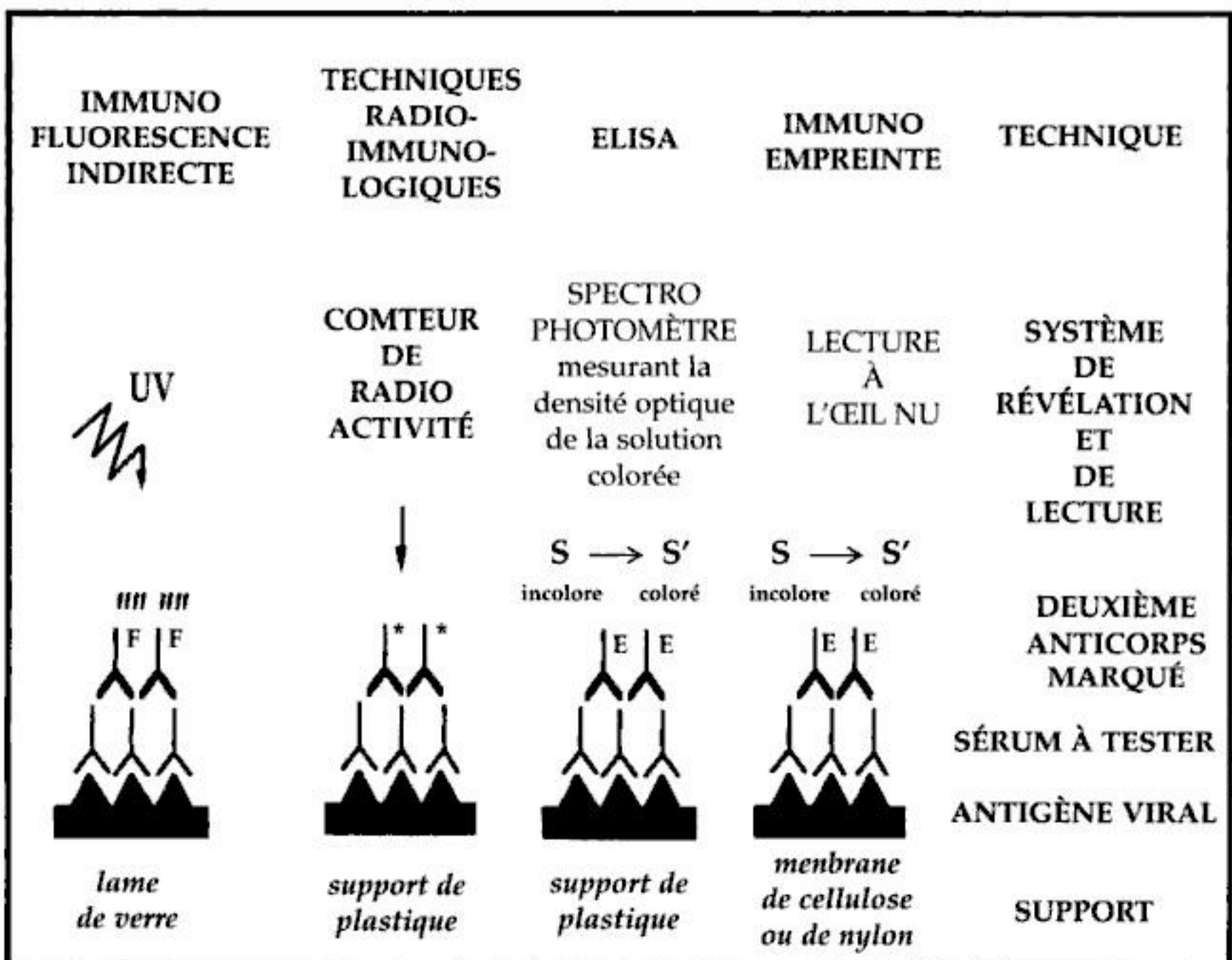


Figure 9.13

*Schéma général des techniques utilisant un deuxième anticorps marqué
(F : fluorochrome ; * : radio-isotope ; E : enzyme)*



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

— les prescriptions incomplètes ou illogiques qui débouchent trop souvent sur des diagnostics faussement négatifs (recherches sérologiques alors qu'il existe un diagnostic direct facile ; oubli du deuxième temps sérologique ; absence de renseignements cliniques...)

— les examens prescrits au titre de la recherche et qui ne font l'objet d'aucune exploitation scientifique ;

— les examens inutiles ou redondants (marqueurs d'infection chez le vacciné ; répétition abusive de sérologies dont le résultat est connu ; investigations sans intérêt compte tenu du contexte saisonnier (grippe en été) ou géographique (fièvre jaune en Lozère).

La rationalisation de la prescription des examens virologiques passe par un dialogue renforcé entre cliniciens et biologistes. C'est à cette seule condition que seront mises à profit les très nombreuses innovations technologiques en virologie, dans l'intérêt du patient et sans compromettre les équilibres budgétaires.

Références bibliographiques

- C. BOURGEOIS, J.-B. BOUR, V. MASSONNEAU, E. KOHLI, P. POTHIER, « Anticorps monoclonaux en virologie », *Revue Française des Laboratoires*, 1993, **253**, pp. 25-31.
- L. COLLIER, J. OXFORD, « The laboratory diagnosis of viral infections », *Human Virology*, 2nd edition, Oxford University Press, Oxford, 2000, pp. 243-250.
- P. DENY, A. GARBARG-CHENON, D. INGRAND, J.-J. LEFRÈRE, V. MARÉCHAL, J.-C. NICOLAS, P. POTHIER, « Amplification génique et PCR », *Revue Française des Laboratoires*, 1993, **253**, pp. 67-73.
- D.R. HARPER, « Medical applications – molecular diagnostics » *Molecular Virology*, BIOS Scientific Publishers, Oxford, 1994, pp. 127-140.
- J.-M. HURAU, J.-C. NICOLAS, H. AGUT, « Examens virologiques en pratique médicale », *Virologie*, Paris, Flammarion, 1985, pp. 47-67.
- E.H. LENNETTE, T.F. SMITH, *Laboratory Diagnosis of Viral Infections*, 3rd edition, New York, Marcel Dekker Inc, 1999.
- J.-M. SEIGNEURIN, P. MORAND, *Virologie moléculaire médicale*, Tec & Doc Lavoisier, Paris, 1997.
- SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE MICROBIOLOGIE, *Le Révir, référentiel en virologie médicale*, 2M2, Montmorency, 2000.
- G.A. STORCH, *Essentials of Diagnostic Virology*, Churchill Livingstone, New York, 2000.
- M.J. WOLCOTT, « Advances in nucleic acid-based detection methods », *Clinical Microbiology Reviews*, 1992, **5**, pp. 370-386.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

récepteur cellulaire mais aussi à sa décapsidation. L'arildone et ses dérivés, en se fixant sur le fond de cette dépression, induisent des changements structuraux qui stabilisent à l'excès les virus empêchant leur décapsidation. Quoique ces substances inhibent *in vitro* la multiplication des rhinovirus, les résultats des essais cliniques sont controversés. En outre, des virus résistants à l'arildone et à ses dérivés émergent rapidement.

1.4. Réplication

La synthèse des acides nucléiques viraux diffère de celle des acides nucléiques cellulaires. Elle utilise en général des enzymes codées par le génome viral. Ces enzymes, présentes uniquement dans les cellules infectées sont des cibles privilégiées pour une action antivirale sélective. De fait, la plupart des antiviraux ayant obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché (A.M.M.) stoppent cette synthèse en bloquant la réplication virale. En fonction des familles virales, différentes enzymes sont inhibées. Les *Retroviridae* réalisent leur réplication grâce à une ADN polymérase – ARN dépendante ou transcriptase inverse (RT). L'ARN génomique simple brin à polarité positive des *Picornaviridae* est quant à lui dupliqué par une ARN polymérase – ARN dépendante ou ARN réplacase codée par son génome. Enfin pour d'autres virus, les enzymes viro-induites gardent un mode d'action spécifique malgré la présence de leur équivalent au sein des cellules. Il en est ainsi des ADN polymérases virales dont les plus étudiées sont celles codées par le génome des *Herpesviridae*. Ces enzymes se distinguent de leurs homologues cellulaires par leur fixation préférentielle à divers substrats et/ou leur affinité pour ces derniers. À titre d'exemple l'ADN polymérase des herpes simplex virus est 30 fois plus sensible à l'aciclovir (Zovirax®) dans sa forme active que les ADN polymérases alpha cellulaires.

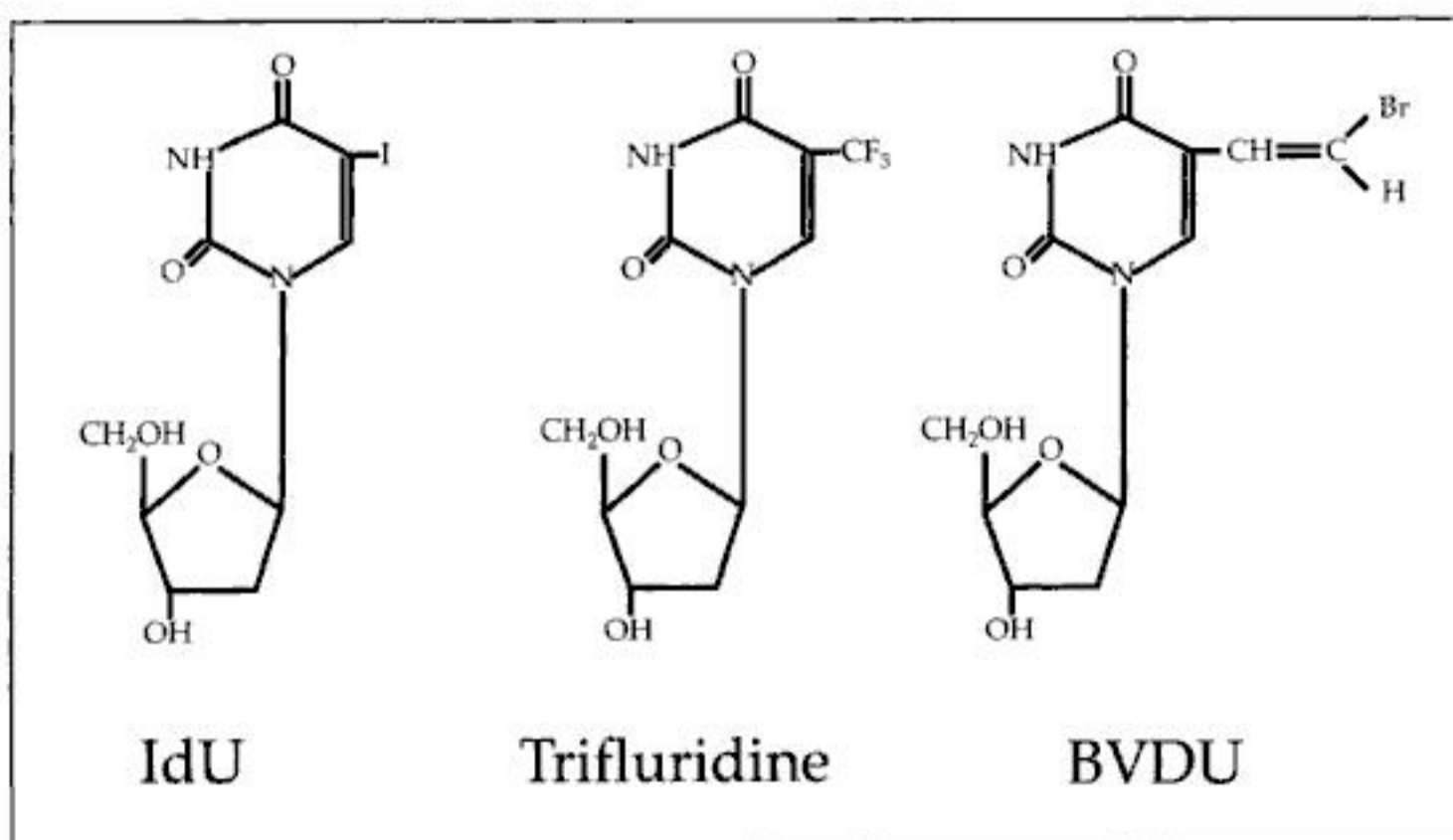


Figure 10.3

*Analogues nucléosidiques à activité anti-herpétique.
Le méthyl de la base pyrimidique est remplacé par divers radicaux*



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

viral agissant sur l'ADN polymérase virale sans transformation préalable, les inactive *in vitro*, et guérit l'infection herpétique du malade.

Des mécanismes moléculaires semblables, impliquant des modifications de la TK et de l'ADN polymérase virales ont été décrits pour les VZV résistants à l'aciclovir. Quant à la résistance des cytomégalovirus au ganciclovir (Cymévan®), en l'absence de TK virale, elle est liée à la modification d'une protéine kinase virale codée par le gène UL97. Cette résistance est observée chez 7,6 % des patients sidéens sous traitement d'entretien pour une rétinite à CMV.

L'émergence de virus résistant à un antiviral soulève de très nombreuses interrogations quant à la virulence de ces souches, à leur aptitude à se transmettre et leur résistance croisée vis-à-vis des autres antiviraux. Les réponses étant partielles et contradictoires, des mesures visant à prévenir la survenue de ce phénomène, telles que les associations d'antiviraux, sont à privilégier. Il n'en demeure pas moins que l'utilisation de plus en plus fréquente et répétée d'antiviraux au cours de traitements curatifs ou de maintenance et le nombre croissant de patients immunodéprimés sont deux des facteurs facilitant l'expression de ce phénomène.

3.2. La cytotoxicité

Les résultats des essais de phase I chez l'homme récuse l'utilisation *in vivo* de la majorité des nouvelles molécules ayant une activité antivirale puissante démontrée *in vitro*. A contrario, la découverte de l'aciclovir est une réussite exemplaire. De par son mécanisme d'action, cette molécule a un remarquable index thérapeutique qui se traduit par une efficacité antivirale puissante pour une toxicité minimale. Il n'en est pas de même pour tous les autres nucléosides artificiels. La toxicité radiomimétique du ganciclovir, neuromusculaire de la vidarabine, médullaire de la zidovudine oblige parfois à réduire ou arrêter le traitement.

Ce phénomène est amplifié chez les patients immunodéprimés par le cumul des effets toxiques des autres médicaments prescrits ou par l'association de plusieurs antiviraux. C'est le cas de l'association zidovudine-ganciclovir, zidovudine-ribavirine et plus récemment zidovudine-valaciclovir chez des patients infectés par le HIV. En conséquence, une extrême prudence dans la prescription d'un antiviral, seul ou en association, doit être la règle d'autant que des effets toxiques retardés par rapport à l'initiation des traitements ont été rapportés. Tel est le cas de la fialuridine [FIAU] qui provoqua des insuffisances hépato-cellulaires mortelles d'apparition retardée chez dix patients traités pour une hépatite chronique B, alors qu'aucune toxicité grave n'avait été observée lors des essais préliminaires.

3.3. La latence

Tous les antiviraux, actuellement prescrits sont des virustatiques. Ils stoppent la production virale en bloquant l'une des étapes du cycle de multipli-



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

4. PRINCIPAUX PRODUITS

Les antiseptiques et désinfectants sont généralement classés selon leur structure chimique. En réalité, les formulations commerciales ont une composition parfois très complexe associant plusieurs principes actifs à des concentrations variées. Leur spectre virucide est très variable.

4.1. Les aldéhydes

En raison de leur caractère irritant, ces produits sont réservés à la désinfection. Le formaldéhyde n'est utilisé que pour les locaux. Le glutaraldéhyde à 2 % est un désinfectant puissant préconisé pour les dispositifs médicaux fragiles. Le glutaraldéhyde entre aussi dans la formulation de nettoyeurs-désinfectants pour les surfaces de travail et les sols. Le spectre virucide est étendu (HAV, entérovirus, adénovirus, rotavirus, HIV... sont inactivés en quelques minutes) à condition de respecter des règles strictes. L'étape préalable de nettoyage est capitale, car le glutaraldéhyde est un excellent fixateur protéique et le rythme de renouvellement des solutions doit être adapté au nombre d'utilisation des instruments.

4.2. Les alcools

Les alcools éthylique et isopropylique sont employés seuls ou associés à des ammoniums quaternaires, à la chlorhexidine... L'éthanol à 60 ou 70 % est encore couramment employé pour l'antisepsie de la peau saine avant une ponction veineuse, une injection... Son usage n'est pas recommandé en désinfection car la durée d'action est limitée par l'évaporation très rapide. L'éthanol inactive rapidement le HIV, les virus herpes, mais n'est pas considéré virucide sur les entérovirus et le HAV (temps de contact trop longs).

4.3. Les dérivés chlorés

Le chef de file est l'eau de javel qui demeure un produit puissant irremplaçable. Ce soluté d'hypochlorite de sodium à 12 degrés chlorométriques est utilisé en désinfection pour les surfaces non métalliques propres (sols, sanitaires, paillasses de laboratoires...) et en antisepsie (eau de javel au 1/10, Dakin). Son spectre virucide très large inclue les virus nus les plus résistants et son activité est très rapide, à condition de respecter rigoureusement certaines règles. Certains facteurs peuvent interférer sur l'activité : le pH acide, la température, les rayons UV, la présence de matières organiques ou de savon qui consomment le chlore actif. Ces produits ne doivent être utilisés qu'après un nettoyage et un rinçage soigneux.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

Chapitre 12

UTILISATION DES VECTEURS VIRAUX EN THÉRAPIE GÉNIQUE

Vincent Maréchal

1. QU'EST-CE QUE LA THÉRAPIE GÉNIQUE

La thérapie génique (« gene therapy » en anglais) recouvre toute approche visant à prévenir ou à traiter une maladie – innée ou acquise – par transfert d'acide nucléique. L'information transférée (ADN ou ARN) est désignée sous le nom de transgène. Elle peut permettre de synthétiser une protéine ou un ARN (ribozymes ou ARN antisens) capable de modifier l'expression d'un gène cellulaire.

Pathologies	Proportion
Cancer	72 %
Maladies monogéniques	16 %
Maladies infectieuses	8 %
Maladies cardiovasculaires	2,6 %
Arthrite rhumatoïde	0,6 %
Autres	0,8 %
Transfert <i>in vivo</i> ¹	48 %
Transfert <i>ex vivo</i> ²	52 %

1. Administration directe des vecteurs par voie locale ou systémique.

2. Traitement des cellules du patient au laboratoire, puis réadministration.

Tableau 12.1

*Projets de thérapie génique (environ 300) déposés en 2000
auprès des autorités américaines et/ou européennes*

Le **tableau 12.1** présente une synthèse des 300 protocoles thérapeutiques approuvés ou soumis pour approbation en 2000, en Europe et aux États-Unis. Il montre en particulier que l'essentiel des projets retenus sont orientés vers des pathologies graves, pour lesquelles les alternatives thérapeutiques sont rares ou inexistantes.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

un tropisme cellulaire très large, et leur efficacité d'infection est élevée *in vitro* et *in vivo*, (4) ils peuvent infecter des cellules quiescentes ou en division et ne s'intègrent pas. Selon les générations, ces vecteurs transportent des inserts d'une taille de 7.000 à 35.000 bases. La production des vecteurs est assez facile en laboratoire. Les préparations virales ont un titre infectieux élevé et leur infectiosité est stable dans le temps, ce qui facilite leur stockage. Les particules virales sont assez résistantes au milieu extérieur et les virus sont capables d'infecter les cellules épithéliales, ce qui autorise l'utilisation des vecteurs adénoviraux par voie respiratoire notamment.

En revanche, l'expression des transgènes peut se faire à des niveaux élevés, mais seulement de façon transitoire, ce qui constitue l'une des limites majeures de ce système. On attribue ce phénomène (1) à l'activité cytotoxique du virus, (2) à la reconnaissance des antigènes viraux exprimés à la surface des cellules transfectées par les cellules T cytotoxiques et (3) à l'absence de mécanismes permettant d'assurer la persistance intracellulaire du vecteur. Par ailleurs, les adénovirus induisent une forte réponse immunitaire, ce qui limite les possibilités d'injections multiples. Enfin, de nombreux patients sont déjà porteurs d'anticorps anti-adénovirus acquis au cours d'infections naturelles (sans que l'on sache dans quelle mesure ces anticorps limitent l'efficacité de la thérapie génique).

3.2. Virus associé aux adénovirus (Adeno-Associated Virus)

Une des limites principales à l'utilisation des vecteurs adénoviraux est la faible persistance du vecteur dans les cellules en division. Ce problème peut être en partie contourné par l'utilisation de vecteurs capables de se répliquer dans les cellules en division (vecteurs dérivés du virus Epstein-Barr par exemple) ou de s'intégrer à l'ADN cellulaire, comme les rétrovirus et les virus associés aux adénovirus (Adeno-Associated Virus ou AAV).

Les AAV appartiennent aux *Parvoviridae*. Ils présentent un large tropisme cellulaire et sont capables d'infecter les cellules quiescentes ou en division. Leur réplication est cependant dépendante d'un virus auxiliaire (un adénovirus ou certains herpesvirus). Au cours de leur cycle répliatif, les AAV s'intègrent dans un site spécifique du chromosome 19. Les vecteurs viraux qui dérivent de l'AAV sont également capables de s'intégrer dans l'ADN cellulaire, ce qui explique en grande part leur très bonne persistance (plusieurs mois chez l'homme voire même plusieurs années chez la souris). Néanmoins, l'intégration des vecteurs recombinants est moins efficace et plus aléatoire que pour le virus sauvage.

Ces vecteurs expriment peu d'information d'origine virale. Pour cette raison, les cellules infectées échappent assez largement à la réponse cytotoxique, ce qui contribue à accroître la persistance du vecteur dans l'organisme. Les particules virales recombinantes restent cependant difficiles à produire, même si des stratégies de production sans virus auxiliaire ont été développées. La bonne persistance de ces vecteurs les destine le plus souvent



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

À la différence des lymphocytes B, les lymphocytes T reconnaissent des peptides associés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité. Selon les individus, les molécules du CMH différent et les peptides reconnus ne sont pas les mêmes. Ce phénomène est important à considérer pour le développement de vaccins sous-unitaires constitués de fragments de protéines.

Outre la nature de l'antigène vaccinal et la voie d'administration, la présence *d'adjuvants d'immunisation* est un facteur important modulant la réponse immunitaire. Leurs mécanismes d'action sont les suivants : modification de la présentation physique de l'antigène entraînant une élimination retardée (effet dépôt), effet immunostimulant par action sur les cellules présentant l'antigène (recrutement, activation par stimulation des cosignaux d'activation).

Enfin, des *facteurs de l'hôte* peuvent moduler la réponse immunitaire.

La présence d'anticorps circulants d'origine maternelle chez le nouveau-né ou après transfert passif inhibe la réplication virale et de ce fait diminue l'efficacité des vaccins vivants atténués. Interviennent également l'âge (réponse diminuée à partir de 40 ans), le sexe, les états pathologiques avec immunodépression (insuffisance rénale chronique, alcoolisme, infection à HIV, dénutrition) ainsi que des facteurs génétiques autres que le CMH déjà cité.

1.3. Objectifs généraux et évaluation des stratégies vaccinales

1.3.1. Éradication ou contrôle

L'objectif maximum est l'éradication de la maladie. Les facteurs favorisants sont la transmission directe interhumaine, l'absence de réservoir animal et bien sûr l'application contrôlée des programmes de vaccination. Cet objectif a été atteint pour la variole et la poliomyélite est candidate pour une éradication globale. Les poliovirus ne circulent déjà plus dans certaines régions du monde (Amériques, nombreux pays d'Europe dont la France) et certains génotypes ont disparu. Dans les autres cas, seul le contrôle de la maladie peut être obtenu grâce à une couverture vaccinale minimale de la population.

1.3.2. Prévention contre l'infection ou la prévention contre la maladie

Les objectifs des vaccins utilisés en prophylaxie peuvent être la prévention de l'infection d'une part ou la prévention ou la modification de la maladie d'autre part. Dans certains cas, l'objectif peut être thérapeutique et non prophylactique. C'est le cas de la vaccination contre la rage, la période d'incubation de la maladie étant longue. Ce peut être également un objectif envisagé pour les infections virales persistantes avec par exemple la prévention des récurrences herpétiques et la protection contre la maladie dans l'infection due au HIV.

1.3.3. Évaluation

L'évaluation de l'efficacité des vaccins est difficile. La première étape consiste à vérifier que la préparation vaccinale est immunogène et non toxique. L'efficacité ne peut être évaluée qu'au cours de campagnes de vacci-



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

Quatre vaccins sont actuellement autorisés en France dont l'un est combiné au vaccin contre l'hépatite A.

La stratégie vaccinale mise en place au départ consistait à vacciner les personnes identifiées à risque d'infection : personnel de santé (obligatoire depuis 1991), personnes exposées par leur activité professionnelle, personnes atteintes d'insuffisance rénale, hémophiles, polytransfusés, personnes ayant des pratiques sexuelles à risque, toxicomanes, voyageurs en zone d'endémie, personnes de l'entourage familial de patients porteurs de l'antigène HBs, nouveau-nés de mère porteuse de l'antigène HBs en association avec une immunisation passive. Cette stratégie s'est révélée insuffisante pour modifier l'incidence de la maladie. La stratégie actuelle initiée en 1994 consiste à vacciner outre les personnes à risque précédemment citées, les nourrissons et les adolescents avant la pratique des comportements à risque. Le schéma vaccinal préconisé est un schéma à 3 doses : 2 doses à 1 mois d'intervalle et 1 dose à 6 mois. Chez le nourrisson, la vaccination peut être commencée à partir de 2 mois et la 3^e injection peut être réalisée entre 5 et 12 mois après la 2^e dose. Par contre, chez le nouveau-né de mère porteuse d'antigène HBs la vaccination doit être pratiquée à la naissance et le schéma 0-1-6 doit être respecté. Le schéma à 4 doses (3 injections à 1 mois d'intervalle et une 4^e 1 an plus tard) peut être proposé quand une immunité doit être rapidement acquise (risque professionnel, voyage). Les rappels tous les 5 ans ne sont désormais plus recommandés (BEH, août 1998), sauf dans des situations particulières (risques professionnels et recommandations particulières).

Un taux d'anticorps anti-HBs minimal de 10mUI/mL est en général considéré comme protecteur.

Certains sujets sont « mauvais répondeurs » : les insuffisants rénaux chroniques – ce qui justifie une vaccination précoce – les sujets alcooliques, les hommes de plus de 50 ans, fumeurs et présentant un excès pondéral. Une ou plusieurs injections supplémentaires et/ou des doses supérieures peuvent alors être utiles. Enfin, une mauvaise réponse peut être génétiquement déterminée.

L'apparition de mutants du VHB non reconnus par les anticorps met en évidence un problème préoccupant nécessitant la mise en place d'une surveillance attentive.

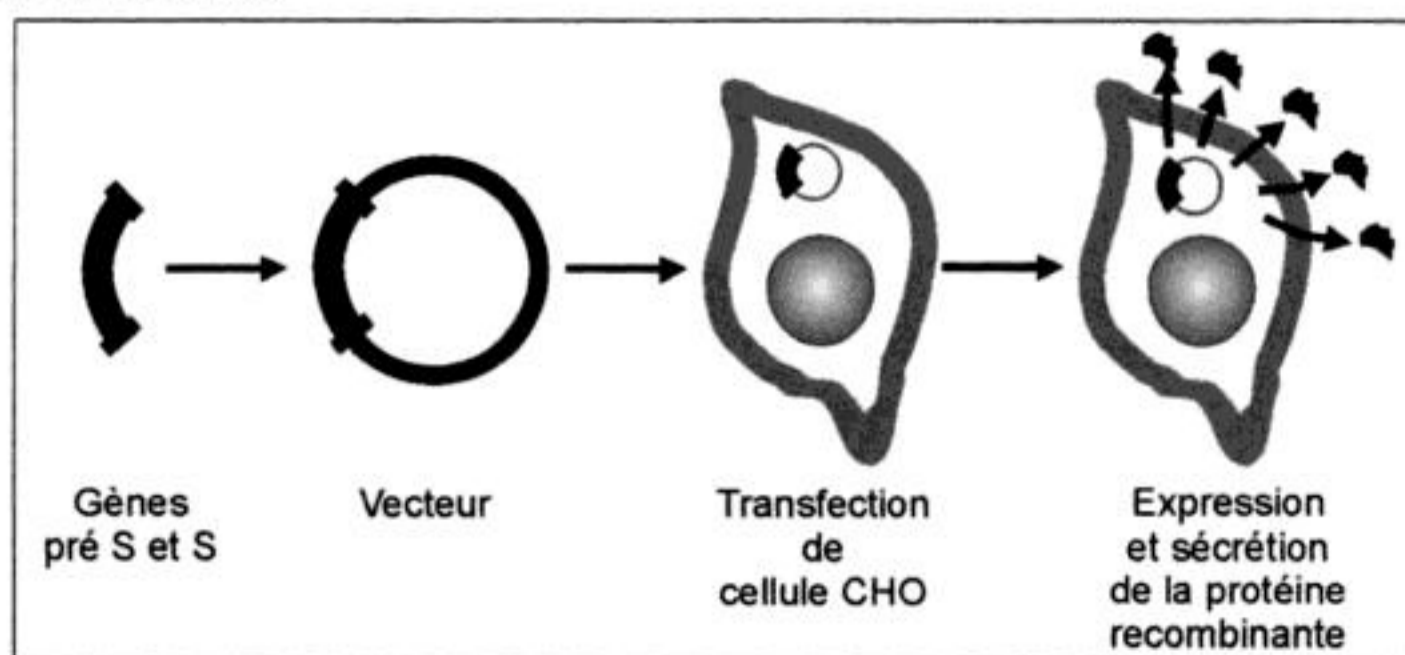


Figure 13.1

Vaccin contre l'hépatite B : production de la protéine d'enveloppe (gènes pré-S et S) par les cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO)



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

et de 3 souches recombinantes possédant 10 gènes de la souche RRV et un gène codant la protéine VP7 de chacun des sérotypes humains 1, 2 et 4. Ce vaccin conférant une protection contre les diarrhées sévères à rotavirus dues aux 4 sérotypes les plus répandus a fait l'objet d'une mise sur le marché aux États-Unis en 1998. Malheureusement, la description de cas d'invaginations intestinales suivant la 1^{ère} injection a conduit à son retrait. D'autres stratégies vaccinales sont en cours d'évaluation.

2.3. Avantages et inconvénients des vaccins non réplicatifs comparés aux vaccins à virus vivants atténués

2.3.1. Avantages des vaccins inactivés

Le principal avantage des vaccins non réplicatifs est leur excellente innocuité (excepté le risque industriel). Il existe au contraire une contre-indication de principe aux virus vivants chez les immunodéprimés et chez la femme enceinte. Pour le vaccin poliomyélitique oral, cette contre-indication est formelle chez l'immunodéprimé et son entourage à cause de l'excrétion de virus dans les selles. De plus, il existe une possibilité de mutation reverse vers la souche sauvage avec récupération de la virulence chez le vacciné mais aussi dans l'entourage.

Les vaccins non réplicatifs présentent également l'avantage de pouvoir être administrés au nouveau-né en présence d'anticorps maternels ce qui permet une vaccination précoce.

Enfin, les vaccins à virus tués sont stables à la chaleur ce qui est un avantage dans les pays chauds où il n'est pas toujours facile de maintenir la chaîne du froid. Des progrès ont toutefois été faits pour améliorer la stabilité des vaccins réplicatifs.

2.3.2. Inconvénients des vaccins inactivés

Les vaccins non réplicatifs sont par contre onéreux : nécessité d'injecter des doses importantes et multiples.

La réponse immunitaire est moins complète. Ainsi, le vaccin poliomyélitique oral comparé au vaccin injectable confère une protection immédiate et fait barrière à la diffusion du virus sauvage grâce à l'induction d'une immunité intestinale.

3. LES VACCINS DU FUTUR

Si des programmes de vaccination adaptés, basés sur l'utilisation de stratégies vaccinales classiques, ont prouvé leur efficacité, l'amélioration de vaccins existants reste d'actualité. Par ailleurs, la mise au point de vaccins contre un certain nombre de virus d'importance clinique comme le VRS, le virus de l'herpes, les papillomavirus, le virus de la dengue et bien entendu le HIV et le HCV représente un enjeu important et fait actuellement l'objet de



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

2. *VIROLOGIE SYSTÉMATIQUE*



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

L'avenir est de permettre, grâce à l'analyse génétique, l'identification des différents sous-groupes et types et de remplacer l'identification immunologique des souches de plus en plus difficile du fait de la variation antigénique l'identification génétique.

2.3. Résistance physico-chimique et conséquences épidémiologiques

Comme tous les virus nus, ils résistent dans le milieu extérieur, à l'alcool à 70°, à l'éther, au déoxycholate de sodium et aux détergents. Ils se conservent des années à -20° C.

Leur comportement vis-à-vis des pH acides permet de différencier les rhinovirus, très rapidement inactivés à pH 6 (propriété utilisée pour leur identification en pratique) et les entérovirus, résistants aux pH acides. Ceci leur permet de franchir la barrière stomacale, se multiplier dans le tube digestif et être excrétés en grande quantité dans les matières fécales donc dans l'environnement, pendant plusieurs semaines après l'infection. Les infections à entérovirus sont à transmission hydrique, fécale, orale ou manuportée.

Ils sont détruits par les oxydants (hypochlorite de soude), le formol, la bêta-propionolactone et les UV.

3. POUVOIR PATHOGÈNE

Tout individu fait plusieurs infections à *Picornaviridae* au cours de sa vie. La plupart sont inapparentes. Les infections à rhinovirus sont marquées par un tropisme respiratoire important. Les infections à entérovirus sont dominées par le neurotropisme des poliovirus mais aussi des entérovirus 68-71. Cependant n'importe quel autre organe peut être touché. Il faut garder à l'esprit que, du fait de la large circulation et de la longue excrétion des entérovirus, des critères diagnostiques précis seront nécessaires au laboratoire pour pouvoir leur attribuer un rôle diagnostique étiologique, de même que de nombreux diagnostics différentiels devront être éliminés.

II – LES RHINOVIRUS

1. CARACTÈRES DU VIRUS

Ils ont tous les caractères généraux des entérovirus mais s'en différencient par deux propriétés : ils sont sensibles aux pH acides < 6, et se multiplient à 33° C et non pas à 37° C.

Du point de vue de leur structure antigénique, plus de 111 sérotypes ont été identifiés par l'OMS en 1973, mais 30 à 60 % des souches ne sont pas reconnues par les anticorps polyclonaux de référence.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

l'existence de séquences conservées entre entérovirus humains dans la région 5' non codante, à l'origine d'un diagnostic de genre entérovirus (humain) par PCR. Mais les entérovirus comprennent aussi des espèces animales à part entière, les entérovirus bovins, porcins et simiens.

2. MULTIPLICATION

La multiplication *in vitro* à l'échelle cellulaire :

Elle est relativement aisée pour les poliovirus, les coxsackievirus B et les échovirus. Les cellules de primates, celles de rein de singe en primoculture ou lignées simiennes, les lignées humaines diploïdes et continues (MRC5, HeLa, kb...) permettent d'observer un effet cytopathique caractéristique de genre *Enterovirus*. Mais la culture de la plupart des coxsackievirus A (sauf le coxsackievirus A9), de même celle des entérovirus 68-71 est difficile et, de ce fait, leur rôle en pathologie sûrement sous-estimé.

3. ÉPIDÉMIOLOGIE

3.1. Caractères communs à tous les entérovirus

Le réservoir de ces virus est humain, et l'enfant le vecteur essentiel de la diffusion des infections. Celles-ci sont d'autant plus précoces et fréquentes que les conditions socio-économiques sont précaires. Ces virus sont transmis par voie fécale-orale, soit par contamination directe, soit par l'intermédiaire d'un environnement souillé (aliments, coquillages, eaux...). Les eaux souillées sont un vecteur important de diffusion des entérovirus dans le milieu extérieur (figure 14.2). La transmission aérienne est possible avec certains sérotypes, et les épidémies de conjonctivites (entérovirus 68-71) spectaculaires. Enfin, le non-respect des règles d'hygiène universelles (désinfection et lavage des mains en particulier) est à l'origine d'infections nosocomiales.

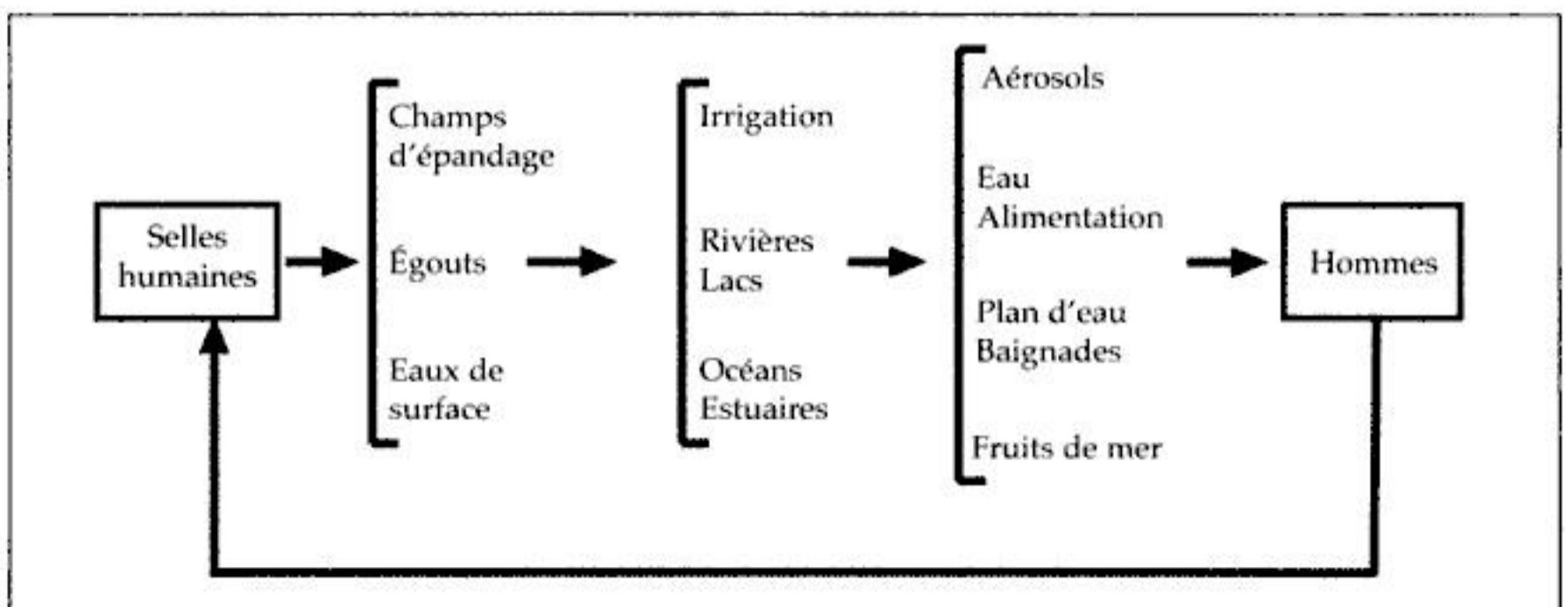


Figure 14.2

Transmission des entérovirus par l'environnement



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

douleurs musculaires intenses. La période d'état dans sa forme complète est marquée par l'installation brutale de paralysies flasques, traduisant l'atteinte des neurones moteurs de la corne antérieure de la moelle épinière, touchant le plus souvent les membres inférieurs. L'atteinte des muscles respiratoires et des centres bulbaires met en jeu le pronostic viral (syndrome de Landry). À côté de la forme complète, il existe des formes frustes (paralysie isolée d'un membre, méningite bénigne, paralysie d'un nerf crânien...). L'évolution n'est que partiellement régressive, les séquelles fonctionnelles sont de règle (troubles de la croissance, amyotrophie d'un membre...).

Tout cas suspect doit être immédiatement signalé. L'interrogatoire doit particulièrement s'attacher au statut vaccinal et à la notion de voyage dans les 30 jours précédents.

Types	Syndromes spécifiques
Coxsackievirus A	Herpangine Eruptions cutanées Mal. main-pied-bouche (A16) Conjonctive hémorragique (A24)
Coxsackievirus B	Myocardites (B1-B5) Péricardites (B1-B5) Pleurodynie (B1-B5) Hépatites Diabète juvénile ? (B4)
Echovirus	Exanthème de Boston (E16)
Entéro 68-71	Conjonctivites hémorragiques (Ent70)
	Bronchiolites (Ent 68)
	Paralysie et pied-main-bouche (E71)

Tableau 14.3

Syndromes spécifiques associés aux coxsackievirus et aux autres virus non poliovirus

— *Atteintes spécifiques dues aux autres entérovirus*

Elles sont résumées sur le tableau 14.3. En pratique courante, deux remarques doivent être notées. La possibilité de lésions vésiculaires associant fièvre et dysphagie, due au coxsackievirus A peut faire évoquer de façon trompeuse une infection herpétique. D'autre part, la pleurodynie ou maladie de Bornholm (coxsackievirus B), caractérisée par une douleur thoracique voire abdominale d'apparition brutale fait évoquer de nombreux autres diagnostics et n'oriente pas toujours, chez un adulte en particulier, vers une pathologie infectieuse. L'existence d'une fièvre, le contexte épidémique peuvent aider au diagnostic, en même temps que des prélèvements appropriés.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

6.1. Vaccin inactivé

Il contient les trois sérotypes de poliovirus, inactivé par la bêta-propiolactone. Il est utilisé par voie sous cutanée (trois injections à un mois d'intervalle et rappel un mois plus tard et tous les dix ans).

Il est d'une innocuité absolue, et est facile à associer à d'autres vaccins. Il peut être utilisé chez un immunodéprimé. Il entraîne la synthèse d'anticorps neutralisants protecteurs circulants. Mais il n'entraîne pas d'immunité locale et donc n'empêche pas l'implantation d'un virus sauvage.

6.2. Vaccin vivant atténué

Il contient des souches de poliovirus type 1, 2, 3 ayant perdu leur neurovirulence pour le singe. Il est administré par voie orale (trois prises à un mois d'intervalle et rappel un an plus tard). Il réalise une véritable infection inapparente avec immunité générale et locale, barrière à la diffusion d'un virus sauvage. Par contre, il est contre-indiqué chez la femme enceinte et l'immunodéprimé, chez lequel il peut entraîner une encéphalomyélite mortelle de même que dans leur entourage. Le risque de réversion de la souche vaccinale vers l'état sauvage fut à l'origine d'accidents paralytiques, surtout avec le type 3. Ce risque est estimé à 1 pour 3 millions de vaccinations. Malgré sa facilité d'administration dans les pays en voie de développement lors de vaccination de masse, il n'a pas toujours eu le résultat spectaculaire attendu, du fait de la rupture de la chaîne du froid, et de l'interférence dans le tube digestif du sujet vacciné avec de nombreux autres entérovirus présents dans les zones géographiques correspondantes. Il n'est plus utilisé ni dans les primovaccinations, ni pour les rappels, mais réservé aux situations épidémiques.

6.3. Recommandations du calendrier vaccinal 2000 en France

À l'âge de deux mois, trois mois, quatre mois : le vaccin polio injectable est recommandé pour les primo vaccinations. Rappel à 18 mois, 6 ans, 11 ans, 18 ans.

Rappel de vaccin polio injectable tous les 10 ans, associé à la vaccination antitétanique. Le vaccin polio oral est réservé aux situations épidémiques.

L'efficacité de la vaccination anti-poliomyélitique peut permettre l'éradication de cette maladie. Toute personne se rendant dans une zone d'endémie, quel que soit son âge, devrait recevoir un rappel de vaccination.

Références bibliographiques

Bulletin épidémiologique hebdomadaire, « Le point sur l'élimination de la poliomyélite », 2000, n° 46-47.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

éliminés par dilution préalable du sérum. Les IgM persistent entre 8 et 12 semaines après l'infection.

5.3. Indication

La recherche des IgG anti-HAV n'a aucun intérêt dans le diagnostic de l'infection aiguë. Elle n'est utile que pour établir le statut immunitaire d'un sujet à risque en vue d'une vaccination. Le dosage préalable à la vaccination est dicté par l'âge et les données socio-économiques du candidat à la vaccination (profession, voyage...).

6. PRÉVENTION

— *Le respect des mesures d'hygiène universelles* est primordial, sur le plan individuel, au sein des collectivités, et au sein de l'hôpital, mais il n'est pas suffisant dans la mesure où, dans nos pays de séroprévalence faible pour l'hépatite A, l'introduction du virus au retour d'un voyage par exemple peut entraîner une épidémie de grande ampleur.

— *La prévention active* repose sur l'utilisation d'un vaccin à virus entier (souche HM175) cultivé sur cellules MRC5 et inactivé. Très bien toléré et très efficace, il repose sur deux injections à six mois d'intervalle avec rappel tous les dix ans. Il existe un vaccin moins dosé adapté à l'enfant en dessous de 15 ans. Le taux de séroconversion est de 100 % après deux doses de vaccin.

Cette vaccination est recommandée (calendrier vaccinal 2000) chez les sujets exposés professionnellement, le personnel travaillant en collectivité, les jeunes des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapée. En France, l'hépatite A est une maladie professionnellement indemnisable dont le coût social et thérapeutique actuel équivaut à celui de la vaccination. La vaccination est de plus pratiquée chez les sujets voyageant en zone d'endémie et non immunisés que ce soit lors de voyage d'agrément ou dans l'armée...

Rappelons que l'hépatite A est la première cause infectieuse de rapatriement sanitaire lors de séjours à l'étranger. Il est parfaitement possible de coupler ce vaccin et celui contre la fièvre jaune.

Il existe un vaccin mixte anti-hépatite A et anti-hépatite B.

Âge	< 1-14 ans	15-39 ans	> 40 ans
Mortalité	0,1 %	0,3 %	2,1 %

Tableau 15.1

Mortalité par hépatite A selon l'âge

(D'après « Hepatitis surveillance » CDC-USA, 1987 ; 51 : 18)



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

2.2. Le génome et les protéines virales

Le génome est un **ARN simple brin de polarité positive et polyadénylé en 3'** d'environ 7 600 nucléotides ayant **3 cadres ouverts de lecture ou ORF** (figure 16.4). Il présente une variabilité qui est à la base de la classification des souches. Néanmoins, certaines séquences du gène de l'ARN polymérase sont constantes pour les souches d'un même groupe. Ces régions sont utilisées pour le diagnostic par amplification génique.

— L'ORF1 code un précurseur des **protéines non structurales** (hélicase, protéase, **ARN polymérase**) qui est ensuite clivé par la protéase virale.

— L'ORF2 code l'**unique protéine de capsid**. Celle-ci a une variabilité antigénique superposable aux variations génétiques. Cela ne remet pas en cause la classification établie sur les critères génétiques du gène de l'ARN polymérase, mais laisse présager d'une grande diversité antigénique.

— L'ORF3 code une petite protéine de fonction inconnue (protéine mineure de capsid ?).

— Le génome des *Sapovirus* est organisé différemment (figure 16.4). Les protéines non structurales et la protéine de capsid sont codées par l'ORF1. Il existerait un ORF supplémentaire chevauchant les gènes de la polymérase (Pol) et de la capsid ; la protéine correspondante est encore inconnue.

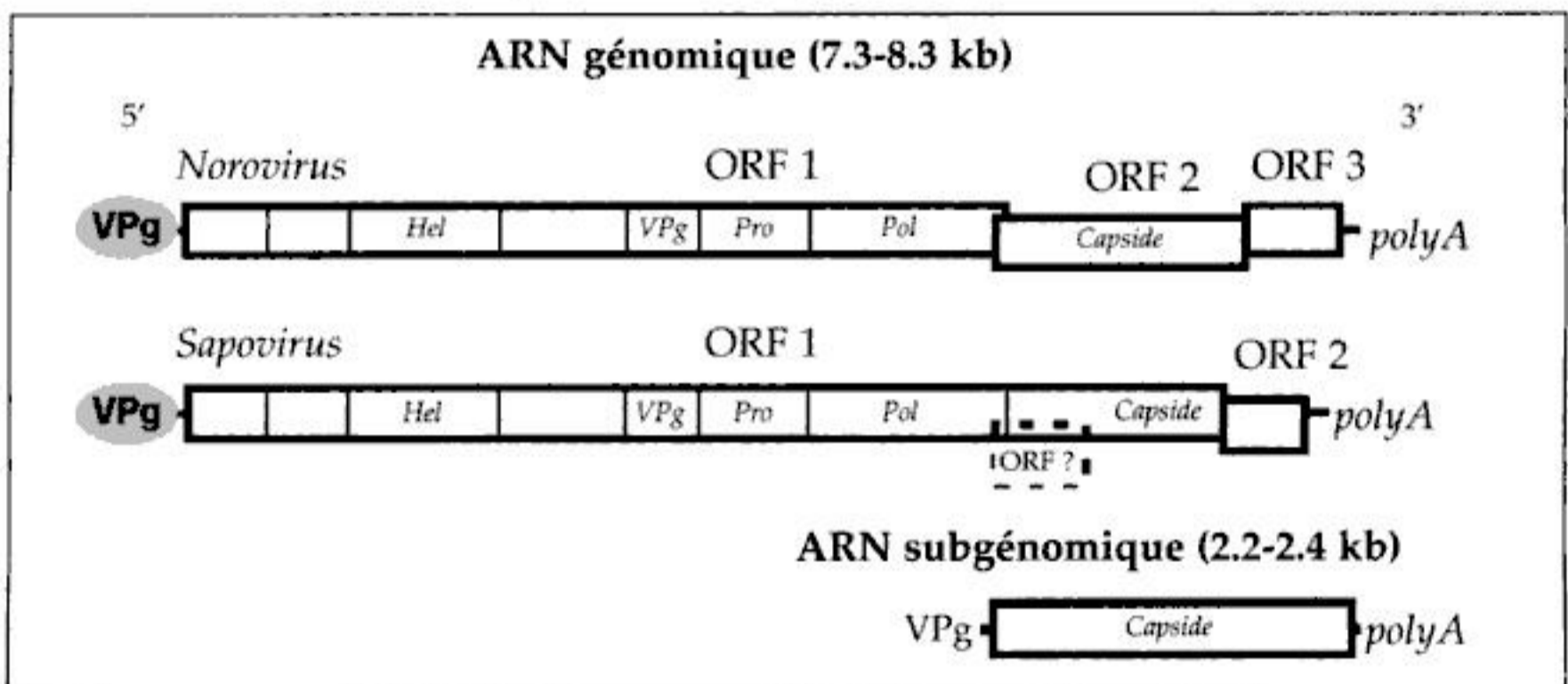


Figure 16.4
Organisation du génome des calicivirus humains

3. MULTIPLICATION DU VIRUS ET PATHOGÉNÈSE

Les calicivirus humains ne se multiplient pas sur un système de culture cellulaire. L'expression de protéines de capsid recombinantes sert de modèle d'étude, elles s'assemblent en pseudo-particules virales qui ont permis des travaux cristallographiques. Il n'existe pas de modèle animal reproduisant la maladie. Les autres calicivirus appartenant aux genres *Vesivirus* et *Lagovirus* infectent uniquement les animaux et certains virus se multiplient sur culture cellulaire. Leur organisation génomique est proche de



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

d'un extrait de selle d'un patient développant une maladie voisine de l'hépatite A, le caractère transmissible. Trente-six jours après l'inoculation, l'apparition dans les selles de particules virales de 27 à 34 nm de diamètre agglutinables par son sérum appuyait la nature virale de l'agent infectieux de l'hépatite entérale non A, non B.

— Le virus se rapproche de la famille des *Caliciviridae*. Cependant, sa séquence génomique, montre des similarités avec le virus de la rubéole (figure 60.1). Il s'agit donc d'un virus à ARN simple brin positif qui présente paradoxalement une fragilité aux cycles de congélation – décongélation et dont l'infectiosité est rapidement enrayée à 4° C.

Actuellement le virus de l'hépatite E a été retiré de la famille des *Caliciviridae* et il est en attente de classification.

1.2. Organisation et variabilité génétique du HEV

L'ARN simple brin d'une longueur de 7,5 kb comporte 3 cadres ouverts de lecture encadrés aux extrémités par des segments 5' et 3' non codants et présente une polyadénylation de l'extrémité 3'.

Le plus grand cadre de lecture : l'ORF1 (pour « open reading frame 1 »), représente environ 5 kilobases (kb) et code pour une polyprotéine qui mature en protéines non structurales. Cette maturation aboutit aux protéines fonctionnelles : méthyltransférase, protéase, hélicase et ARN polymérase ARN dépendante. L'extrémité 3' du génome est occupé par l'ORF2 d'environ 2 kb codant pour la protéine majeure de capsid, potentiellement glycosylée. L'ORF3 fait 369 bp et coderait pour une protéine susceptible de se lier au cytosquelette et de participer à l'assemblage.

2. LA MULTIPLICATION VIRALE EST MAL CONNUE

À l'échelle moléculaire la réplication suivrait le modèle des virus à ARN positifs.

À l'échelle de l'individu, l'infection par le HEV pourrait être une infection animale avant d'être humaine. Au moins 10 espèces de primates, les porcs et les agneaux sont susceptibles d'être infectés. Un virus récemment isolé du porc possède 80 % d'homologie (acide nucléique) et 90 % (séquence peptidique de l'ORF2) avec les virus humains. L'hypothèse d'un réservoir animal est donc suggérée.

3. POUVOIR PATHOGÈNE

3.1. Physiopathologie

Dans les infections expérimentales, les antigènes viraux semblent exprimés dans plus de 70 % des hépatocytes, avant les lésions histologiques



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

Chapitre 18

ASTROVIRIDAE

Pierre Pothier, Évelyne Kohli

Les *Astroviridae* ont un génome ARN positif simple brin (7000 nucléotides), une capsidie de symétrie icosaédrique et ils n'ont pas d'enveloppe. Leur taille est de 28 à 30 nm.

Ces virus peuvent se multiplier in vitro et leur caractérisation antigénique distingue 8 sérotypes.

Les *Astroviridae* se transmettent principalement par voie féco-orale, l'eau ou les aliments contaminés, ils sont souvent à l'origine de gastro-entériques sopradiques.

Le diagnostic virologique est possible par microscopie électronique, méthodes immunoenzymatiques ou biologie moléculaire (RT-PCR).

Les astrovirus humains ont été décrits pour la première fois en 1975 par Madeley et Cosgrove. Ces auteurs ont observé en microscopie électronique, dans les selles diarrhéiques d'enfants, un petit virus de 28 nm de diamètre. Le terme astrovirus est dû à leur aspect en étoile à 5 ou 6 branches.

1. CLASSIFICATION

La possibilité de cultiver ces virus a facilité leur caractérisation. Aujourd'hui, ces virus sont classés dans la famille des *Astroviridae* constituée du seul genre *Astrovirus*. On différencie au moins 8 sérotypes humains d'astrovirus. Le sérotype 1 étant le plus fréquent.

2. CARACTÉRISTIQUES VIROLOGIQUES

2.1. Morphologie et propriétés physiques

Les *Astroviridae* sont des virus non enveloppés, de 28 à 30 nm de diamètre, dont la capsidie a une symétrie icosaédrique.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

6. DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE

— La multiplication du virus sur culture de cellules est réservée aux souches adaptées dans les laboratoires de recherche. Cette technique n'est pas utilisable pour le diagnostic virologique.

— La **microscopie électronique** utilisant la technique de coloration négative est la méthode traditionnelle, mais réservée à quelques laboratoires très spécialisés. En effet, cette technique exige un équipement coûteux, une grande expérience pour la caractérisation de ces petits virus, même si leur excrétion importante dans les selles en facilite la détection.

— Les méthodes immuno-enzymatiques de type **ELISA** ont bénéficié de l'utilisation des anticorps monoclonaux. Ces techniques sont simples, sensibles et spécifiques. Actuellement elles sont les mieux adaptées au diagnostic virologique des astrovirus en pratique médicale.

— Les méthodes de biologie moléculaire de type **RT-PCR** utilisent des amorces situées dans la région 3' non codante, l'ORF2 ou l'ORF1a. Elles sont très sensibles et spécifiques mais encore relativement coûteuses. Elles permettent la caractérisation du type de la souche d'astrovirus en cause et ainsi, elles sont particulièrement adaptées aux investigations moléculaires pour rechercher l'origine d'une épidémie.

7. TRAITEMENT ET PRÉVENTION

Il n'existe pas de traitement spécifique. Un traitement symptomatique, notamment une réhydratation orale ou parentérale, n'est généralement pas nécessaire en dehors de certains cas particuliers (malnutrition, immunodépression).

Il n'existe pas de vaccination, la seule prévention est la réduction des risques de transmission par des mesures d'hygiène : lavage des mains, isolement ou regroupement des malades infectés, décontamination des surfaces avec de l'eau de javel (tapis, toilettes, poignées de porte et tout autre objet susceptible d'être contaminé). La désinfection de l'eau de boisson est plus difficile. Les dérivés chlorés associés ou non à des traitements par les UV et l'ozone sont efficaces. Les astrovirus sont relativement résistants à la désinfection alcoolique.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

- les *Pestivirus*, responsables de pathologies chez l'animal,
- les différents variants du HCV, qui constituent le troisième genre, pour lequel le nom d'*Hepacivirus* a été proposé.

Le HCV est un petit virus enveloppé de 55 à 65 nm de diamètre qui a, aujourd'hui, été visualisé en microscopie électronique. Son génome est un ARN monocaténaire de polarité positive d'environ 10 000 nucléotides (tableau 23.1). Il est contenu dans une capsidie protéique icosaédrique, elle-même située à l'intérieur d'une enveloppe lipidique dans laquelle sont insérées deux protéines distinctes, E1 et E2. Son poids moléculaire serait voisin de 4 10⁶ Daltons.

famille :	<i>Flaviviridae</i>
genre :	virus de l'hépatite C ou <i>Hepacivirus</i>
acide nucléique :	ARN monocaténaire linéaire de polarité positive non segmenté
capsidie :	icosaédrique
enveloppe :	présente
diamètre du virion :	55 à 65 nm

Tableau 23.1.
Virus de l'hépatite C – caractéristiques

1.3. Organisation génomique et cycle réplcatif

Le génome du HCV peut être schématiquement subdivisé en trois régions, de 5' en 3' (figure 23.1).

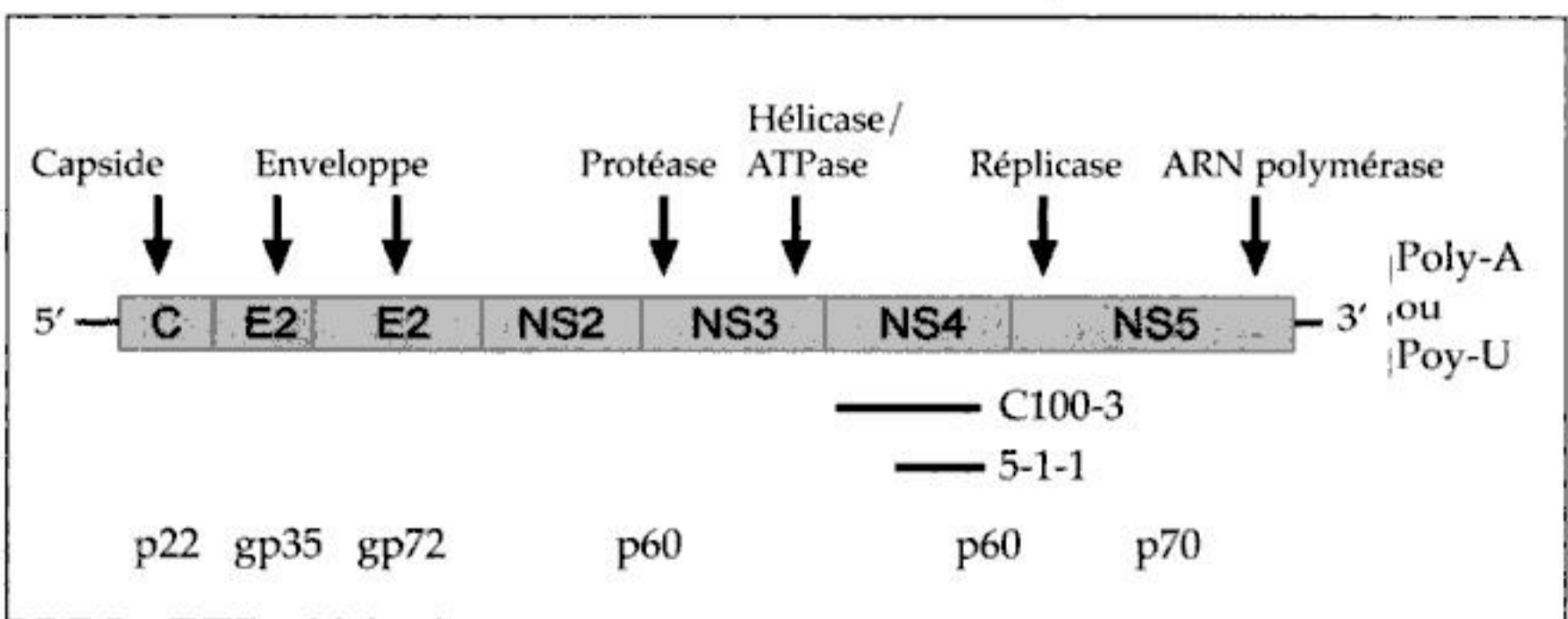


Figure 23.1
Représentation schématique de la structure du génome du virus de l'hépatite C et les protéines correspondantes (5-1-1 et C100-3 sont les segments d'ADNc initialement clonés lors de l'identification du virus)



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

types identifiés à ce jour sont numérotés de 1 à 10 en fonction de leur date de découverte. Chacun d'entre eux peut être subdivisé en un certain nombre de sous-types, représentés par des lettres minuscules (a,b,c, etc..). Les résultats les plus récents font état de plus de 50 sous-types.

Ce sont les mutations qui leur sont communes qui permettent de grouper les souches virales en types et sous-types. Les différents types et sous-types du HCV sont probablement dérivés d'un ancêtre commun apparu il y a plusieurs centaines d'années. Cette dérive génétique est due à l'ARN polymérase ARN-dépendante du HCV qui, comme toutes les enzymes virales de ce type, est dépourvue d'activité « proofreading », c'est-à-dire qu'elle ne peut corriger les erreurs qui surviennent spontanément sur le génome au cours de la réplication. Quand ces erreurs surviennent dans des régions dont la conservation est indispensable à la survie du virus, elles aboutissent à la formation de particules virales non viables. En revanche, si elles surviennent dans des régions où elles n'empêchent pas la réplication, les virus descendants porteront tous la mutation. Il est probable que l'évolution des virus vers la constitution de génotypes bien individualisés est le résultat de la création d'isolats géographiques. À la faveur d'un accroissement des contacts entre les populations et de l'apparition de nouveaux modes de transmission (transfusion sanguine, toxicomanie intraveineuse), les génotypes viraux ont pu se mélanger dans certaines régions, aboutissant à la répartition mondiale actuelle.

Une variabilité du génome viral peut également être observée chez un malade donné au cours de l'évolution de son infection. En effet, le génome du HCV comporte un certain nombre de régions dites hypervariables (hypervariable regions ou HVR). Parmi elles, la région HVR1, située à la partie N terminale de la protéine d'enveloppe E2 pourrait être le site du principal épitope neutralisant du HCV. Au cours de l'infection aiguë, la région HVR1 mute à très grande vitesse sous l'effet de la pression immunitaire de l'hôte : il en résulte la synthèse d'antigènes qui ne seront pas reconnus par les anticorps neutralisants synthétisés par l'hôte. Ce mécanisme pourrait jouer un rôle important dans l'établissement de l'infection chronique. Il conduit à l'émergence et à la sélection, chez un individu donné, de plusieurs sous-populations virales. Lorsque l'infection devient chronique, ces différentes sous-populations atteignent un état d'équilibre, qui définit une répartition de type « quasi-espèce ». L'équilibre peut se modifier au cours du temps ou sous l'influence de facteurs extrinsèques, comme des traitements anti-viraux ou des modifications de l'immunité de l'hôte. Des travaux récents suggèrent que cette répartition en « quasi-espèces » joue un rôle important dans la physiopathologie de l'infection, comme c'est le cas pour d'autres virus à ARN tels que le virus de l'immuno-déficience humaine (HIV), et également dans la réponse au traitement actuel de l'hépatite C. En effet, plusieurs auteurs ont étudié l'influence de la variabilité génétique du génome entier du virus de l'hépatite C de génotype 1b sur la réponse au traitement par interféron-alpha et ont défini une séquence modifiée en acides aminés de la protéine NS5a, 2209-2248, comme étant la région déterminant la sensibilité à l'interféron ou



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

HCV dans le personnel de santé est, dans la plupart des séries, identique à celle de la population générale, elle s'explique sans doute par le fait que le seul mode de contamination possible, du fait de la faible charge virale, est la piqûre avec du sang contaminé. Le risque de transmission par piqûre souillée par le sang d'un malade porteur du HCV est relativement faible, de l'ordre de 1,5 à 10 %.

2.3. Prévalence des marqueurs d'infection par le HCV dans le monde

Le HCV est un virus ubiquitaire, présent sur les cinq continents et jusque dans les régions les plus reculées du globe. On distingue, très schématiquement, 3 zones de prévalence des marqueurs du HCV dans la population générale.

La zone de basse prévalence, où les marqueurs du HCV sont trouvés chez moins de 0,5 % des donneurs de sang, regroupe les pays scandinaves, l'Australie, le Canada, la Suisse. Une zone de prévalence intermédiaire, de l'ordre de 1 %, englobe les pays d'Europe de l'Ouest et les États-Unis. En France, les marqueurs du HCV sont présents chez moins de 0,5 % des donneurs de sang avec les tests de 3^e génération. L'estimation actuelle de la prévalence dans la population générale française est de l'ordre de 1 % (500 000 porteurs chroniques du virus C) et pose dès maintenant un réel problème de santé publique.

Le reste du monde (Europe de l'Est, Asie, Afrique, Amérique du Sud) connaît probablement une plus forte prévalence des marqueurs du HCV. Au Japon, la prévalence serait de l'ordre de 2 %. Les données manquent pour l'instant dans les pays en voie de développement. En Asie du Sud-Est, la prévalence dans la population générale pourrait varier entre 1,5 % et 6 %. En Afrique noire, elle serait de l'ordre de 2 à 6 % selon les pays.

2.4. Épidémiologie moléculaire

Il a été montré que les génotypes 1, 2 et 3 étaient responsables de la majorité des hépatites virales C chroniques dans les pays développés, c'est-à-dire en Europe de l'Ouest, en Amérique du Nord et au Japon. Cependant, des différences existent dans la répartition des génotypes et des sous-types entre ces régions. En France, le type 1b est largement prédominant (40 à 50 %) et les types 1a (15 à 25 %) et 3a (15 à 25 %) sont également fréquents. Les types 2 (de l'ordre de 10 %) et 4 (de l'ordre de 5 %) peuvent également être rencontrés mais semblent plus rares. En outre, certains génotypes pourraient être associés à des modes de contamination particuliers : c'est le cas du génotype 1b, majoritaire chez les sujets contaminés par la transfusion ou n'ayant pas de facteur de risque connu d'infection en France, alors que les génotypes 1a et surtout 3a rendent compte de la quasi-totalité des infections à HCV chez les toxicomanes intraveineux.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

résultats douteux de ces tests que le test de validation est utilisé ou dans certaines circonstances comme les hépatites récentes. Il permet alors de confirmer le diagnostic lorsqu'il est positif ou que le profil se complète progressivement au cours du temps comme c'est le cas après une primo-infection ou d'évoquer un faux-positif du test de dépistage lorsqu'il est négatif.

4.2. Diagnostic direct

Malgré l'amélioration des tests sérologiques, ces derniers ne permettaient que la mise en évidence d'anticorps et ne sont donc pas le reflet direct de l'infection. Certaines situations rendent compte de ce problème :

- une infection aiguë se traduit par une virémie, mais l'apparition d'anticorps est souvent retardée (fenêtre sérologique), et ne permet pas un diagnostic précoce,
- une infection guérie peut s'accompagner d'anticorps. La détection de l'ARN viral est dans ces cas le seul moyen de faire le diagnostic direct d'une infection active.

Cette technique permet aussi de savoir :

- si un patient chez qui ont été découverts des anticorps anti-HCV, mais ayant des transaminases normales, est virémique,
- si les thérapeutiques antivirales utilisées dans le traitement des hépatites aiguës ou chroniques C sont efficaces.

Récemment, un test capable de dépister les antigènes de capsid du HCV a été mis au point. Ce test, évalué sur des séroconversions, réduit considérablement la fenêtre sérologique, en moyenne de 5 semaines. Il s'agit d'un test ELISA, simple, automatisable, peu coûteux et donc qui pourrait être utilisé dans le dépistage de masse.

Il permet également une quantification de l'antigénémie du HCV qui est, d'après de récents articles et travaux un excellent reflet de la charge virale HCV, quelque soit le génotype et permet de suivre l'évolution de la réponse thérapeutique sous bithérapie.

4.2.1. Techniques de détection qualitative de l'ARN du HCV

L'ARN du HCV est présent en quantité trop faible pour être détecté par les méthodes d'hybridation classique. Une étape préalable d'amplification est nécessaire, qui peut être assurée par des techniques *d'amplification de la cible*, en particulier :

- La « **polymerase chain reaction** » (PCR) qui permet de fabriquer des copies ADN double brin : longtemps fondée sur des techniques mises au point dans chaque laboratoire, la PCR de l'ARN du HCV existe aujourd'hui sous un format industriel standardisé.
- Le **TMA** (« transcription-mediated amplification ») ou le **NASBA** (« nucleic acid sequence-based amplification ») qui permet de fabriquer des copies ARN simple brin antisens.

La technique la plus employée est la PCR, avec amplification de la région 5' non-codante. Il existe pour cela des trousse commerciales standardisées.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

6. TRAITEMENT – PRÉVENTION

C'est avant la découverte du HCV, en 1986, que Hoofnagle et collaborateurs ont montré que l'interféron alpha pourrait avoir une efficacité dans le traitement des hépatites chroniques non A-non B. De nombreuses études ont par la suite précisé l'effet de l'interféron dans cette indication, ses modalités d'utilisation et les facteurs prédictifs de la réponse au traitement. Plus récemment, des associations thérapeutiques et des molécules antivirales alternatives ont été testées.

6.1. Traitement des hépatites chroniques C par l'interféron

À faible dose (3 à 5 Millions d'unités internationales 3 fois par semaine pendant 6 mois à 1 an), l'interféron permet une normalisation des transaminases et une amélioration des lésions histologiques hépatiques chez environ 60 % des patients traités. Cependant, une rechute à l'arrêt du traitement est observée dans environ la moitié des cas.

Schématiquement, deux types de réponses peuvent être observés en fonction de l'activité des transaminases à la fin du traitement, ces types de réponse se retrouvent avec les traitements actuels (interféron – ribavirine) :

- a) la réponse complète, caractérisée par la normalisation des transaminases et la négativité de la recherche d'ARN viral par PCR ;
- b) l'absence de réponse, caractérisée par l'absence de modification des transaminases et ou une persistance de d'ARN viral par PCR ;

En moyenne, 15 % des malades sont considérés comme ayant une réponse partielle et 35 % comme étant non répondeurs.

Chez ces malades qui gardent, malgré le traitement, une activité sérique des transaminases anormalement élevée, l'ARN viral persiste habituellement dans le sérum.

6.1.1. Après arrêt du traitement

— Parmi les malades qui ont une normalisation des transaminases à la fin du traitement, environ la moitié rechutent sous la forme d'une ascension des transaminases, généralement dans les 6 mois suivants. La présence d'ARN viral dans le sérum après l'arrêt du traitement est prédictive de cette rechute.

— Les malades qui gardent une activité sérique des transaminases normales plus de 6 mois après l'arrêt du traitement et une recherche d'ARN viral négative dans le sérum sont considérés comme ayant une réponse soutenue à long terme.

Une amélioration histologique des lésions hépatiques est constatée chez les patients répondeurs, mais aussi chez des patients non répondeurs, suggérant que la réponse au traitement doit être appréciée à la fois sur des critères biochimiques (transaminases), virologiques (effet sur la réplication virale) et histologiques (effet sur la maladie hépatique).



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

tuellement par une hépatite aiguë qui évolue le plus souvent vers la constitution de lésions d'hépatite chronique.

6.5. Prévention – Vaccination

La prévention réside essentiellement dans l'élimination des donneurs de sang susceptibles de transmettre une hépatite C. Actuellement les donneurs appartenant aux groupes à risque ou ayant une élévation des transaminases et/ou possédant des anticorps dirigés contre les antigènes du HCV sont éliminés du don du sang.

Aucune vaccination efficace n'existe aujourd'hui. Le principal problème rencontré par les équipes travaillant au développement d'un vaccin est la variabilité génétique virale qui permet au virus d'échapper en permanence à la réponse immunitaire. Cependant, des essais récents d'injection de protéines d'enveloppe du HCV recombinantes ont permis d'obtenir un certain niveau de protection (de courte durée) chez des chimpanzés infectés expérimentalement. D'autres approches sont actuellement à l'étude.

CONCLUSION

Les infections par le HCV posent aujourd'hui un important problème de santé publique, en particulier en France où l'on évalue le nombre de sujets infectés à plus de 500 000. Les caractéristiques de l'infection par le HCV sont mieux connues. Cependant sa physiopathologie n'est pas clairement élucidée. Si certains modes de transmission, comme la transfusion sanguine, semblent contrôlés, d'autres, comme la toxicomanie intraveineuse, échappent à la plupart des mesures de prévention. Le diagnostic des infections liées au HCV est aujourd'hui facilité par le développement de techniques de plus en plus performantes, en particulier les techniques de biologie moléculaire. Le traitement des infections à HCV a fait de réels progrès, l'évaluation de nouvelles approches thérapeutiques pour les sujets non répondeurs et la mise au point d'une vaccination efficace sont des objectifs prioritaires.

Références bibliographiques

- JM PAWLOTSKY, F. LUNEL, *Les virus transmissibles par le sang*, ouvrage collectif, John Libbey Eurotexte, 1996, pp. 23-52.
- G. KUO, QL CHOO, HJ ALTER, et al. « An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis », *Science*, 1989 ; 244, pp. 362-364.
- QL CHOO, G. KUO, AJ WEINER, LR OVERBY, DW BRADLEY, M. HOUGHTON, « Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome », *Science*, 1989 ; 244, pp. 359-362.
- BERWYN, CLARKE, « Molecular virology of hepatitis C virus », *J. Gen. Virol.*, 1997, 78, pp. 2397-2410.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

chronique asymptomatique non B non C. Ces séquences ont une homologie nucléotidique de 90,5 %, et 97,5 % d'identité au niveau de la séquence en acides aminés. Les chercheurs ont ensuite comparé les séquences protéiques de ce virus avec celles des virus GB-A, GB-B et GB-C. Ils ont montré une similitude entre le virus de l'hépatite G, les trois virus GB et le HCV.

L'analyse moléculaire de ces deux nouveaux agents viraux, le virus de l'hépatite G et le virus GB-C, a montré qu'il s'agit très probablement d'isolats du même virus. La présence de motifs conservés au niveau de diverses protéines permet de le classer dans la famille des *Flaviviridae* mais certaines différences le font classer à part, dans un nouveau groupe de cette famille, séparé du HCV et des virus GB-A et GB-B (figure 24.1 et chapitre consacré à la taxonomie virale).

1.2. Structure

Le virus de l'hépatite G est un virus à ARN enveloppé appartenant, comme le HCV, à la famille des *Flaviviridae*.

1.3. Organisation génomique et cycle répliatif

Son organisation génétique est proche de celle du HCV, avec une région 5' non codante, qui contient les séquences régulatrices de la réplication et de la traduction des protéines virales, une courte région 3' non codante et, entre les deux, un grand cadre de lecture ouvert unique comprenant deux régions (figure 24.2).

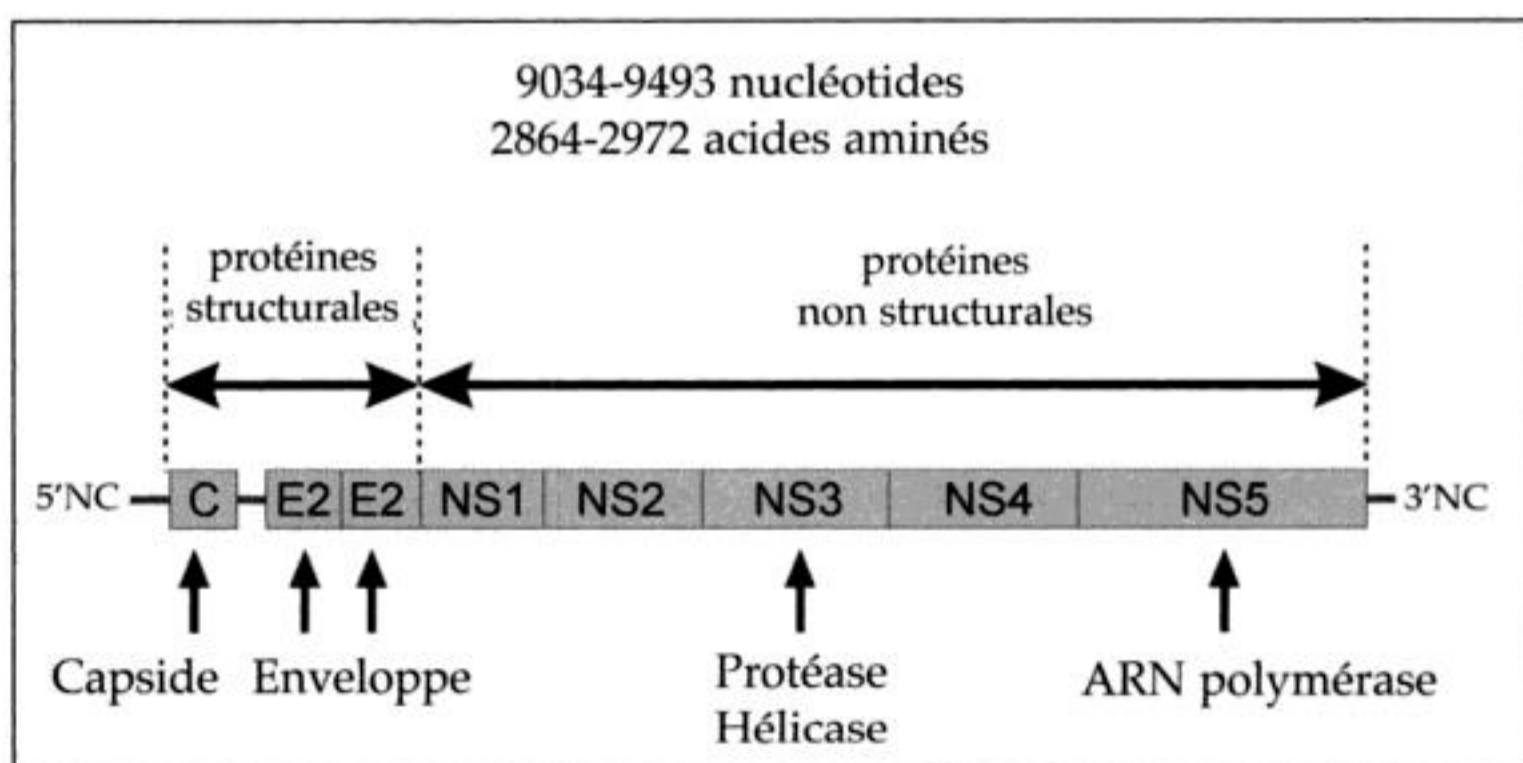


Figure 24.2

Représentation schématique de la structure du génome du virus de l'hépatite G

- une région structurale codant pour les protéines d'enveloppe. La capsid virale semble absente ou défective dans la majorité des cas.
- une région non structurale codant pour plusieurs protéines portant diverses activités enzymatiques.

Son cycle répliatif n'est pas connu.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

Chapitre 25

BORNAVIRIDAE

Jean-Baptiste Bour, Pierre Pothier

La maladie de Borna, du nom d'une ville de la Saxe, est une encéphalite mortelle identifiée à la fin du 18^e et au début du 19^e siècle chez les chevaux et les moutons en Europe Centrale. Dès 1929, l'étiologie de cette maladie a été rattachée à un agent infectieux identifié seulement en 1990 et dénommé bornavirus.

1. CLASSIFICATION ET SPECTRE D'HÔTE

Le virus de la maladie de Borna est classé dans la famille *Bornaviridae*, elle-même incluse dans l'ordre des Mononegavirales. Le spectre d'hôtes de ce virus n'est pas limité aux chevaux et aux moutons, il est capable d'infecter le système nerveux de plusieurs espèces allant des primates aux oiseaux.

2. CARACTÉRISTIQUES VIROLOGIQUES

2.1. Morphologie et propriétés physiques

Le virus de la maladie de Borna est un virus apparaissant relativement sphérique en microscopie électronique (diamètre 70 à 130 nm), composé d'une membrane entourant un core dense aux électrons (50 à 60 nm).

Ce virus est assez stable à 37° C (plusieurs heures), mais rapidement détruits par une température de 56° C, un pH inférieur à 5 ou supérieur à 12, les détergents, le formaldéhyde ou les UV.

2.2. Le génome et les protéines virales

Le génome des *Bornaviridae* est un ARN monocaténaire de polarité négative et non segmenté, il est constitué d'environ 8900 nucléotides. Des régions non codantes sont situées aux extrémités 3' (leader) et 5' (trailer) ; elles entou-



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

Chapitre 26

FILOVIRIDAE :

LES VIRUS DE MARBURG ET ÉBOLA

Françoise Stoll-Keller

Les *Filoviridae* sont parmi les plus pathogènes des virus humains. Ils doivent être manipulés en laboratoire de sécurité de niveau 4 en raison de la forte mortalité de la maladie qu'ils provoquent, de leur transmissibilité de personne à personne et de l'absence de vaccin et de traitement. L'un d'entre eux tient la vedette depuis quelque temps : le virus Ébola.

Une grande partie du chapitre est consacrée à l'historique et à l'épidémiologie de ces virus dont l'origine reste encore une énigme.

1. HISTORIQUE – ÉPIDÉMIOLOGIE

1.1. Marburg

En 1967, des épidémies de fièvre hémorragique surviennent simultanément à Marburg et Francfort en Allemagne, à Belgrade en Yougoslavie parmi des techniciens de laboratoire préparant des cultures cellulaires à partir de reins de singes verts africains importés d'Ouganda. Des cas se déclarent également parmi le personnel soignant : en tout, 31 cas dont 6 secondaires et 7 décès. Un virus unique par sa morphologie et ses caractéristiques antigéniques est isolé du sang et des tissus de ces patients, et est appelé Marburg. L'absence d'anticorps spécifiques chez des singes capturés en Ouganda dans la même région suggère que ces primates ne constituent pas le réservoir de virus.

Après cet épisode, le virus n'est plus isolé jusqu'en 1975, quand 3 cas sont identifiés à Johannesburg. Le cas index, un voyageur provenant du Zimbabwe meurt au bout de 12 jours, son compagnon de voyage et une infirmière sont contaminés, mais guérissent.

En 1980, un cas mortel est rapporté à Nairobi, son médecin est contaminé, mais guérit.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

sent pas et n'excrètent pas de virus au niveau du tractus respiratoire supérieur. Par contre, la projection de gouttelettes de sang, d'urine ou de vomissures est un risque certain de contamination possible. Ceci implique le port de masques et de lunettes lors de soins aux personnes.

Cycle naturel et recherche du réservoir. Seule l'origine forestière est établie par les nombreuses enquêtes sérologiques réalisées parmi des populations humaines d'Afrique tropicale et équatoriale dans les années 80. Des prévalences de 1 à 30% ont été rapportées dans des populations qui ne se souvenaient pas avoir été confrontées à des cas de fièvres hémorragiques. La technique utilisée était l'immunofluorescence indirecte avec parfois des taux de dilution très faibles. Ceci explique une surestimation du taux de prévalence réel, mais il est certain qu'Ébola et d'autres filovirus circulent en permanence dans ces régions et que des infections inapparentes existent à côté des cas cliniques sporadiques baptisés diarrhée, paludisme, fièvre jaune ou dengue. Les populations les plus touchées sont les habitants des zones de forêt et la prévalence la plus élevée est rapportée chez les pygmées.

4. POUVOIR PATHOGÈNE

Les virus Marburg et Ébola provoquent **des fièvres hémorragiques sévères.**

Après une incubation de 4 à 10 jours, la maladie débute brutalement par des signes non spécifiques tels que de la fièvre, des céphalées et des myalgies, une bradycardie et une conjonctivite. La détérioration s'observe par une pharyngite, des nausées, des vomissements avec hématomèse et des méléna. Les hémorragies se manifestent par des pétéchies, des ecchymoses. Souvent un rash maculo-papuleux apparaît vers le 5ème jour. La mort survient par un état de choc 6 à 9 jours après le début des signes cliniques. La convalescence est longue, parfois 5 semaines ou plus, et se caractérise par une prostration, une perte de poids et une amnésie couvrant la période de maladie.

Le bilan biologique décrit une lymphopénie, une neutropénie et une thrombocytopénie accompagnées d'une agrégation anormale des plaquettes.

5. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

5.1. Diagnostic virologique direct

Les cellules Vero sont permissives, mais l'isolement peut nécessiter l'inoculation au cochon d'Inde pour les souches Soudan et Reston.

5.2. Diagnostic indirect

La technique la plus utilisée est l'immunofluorescence indirecte sur cellules infectées fixées à l'acétone et inactivées par des rayons gamma. Elle



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

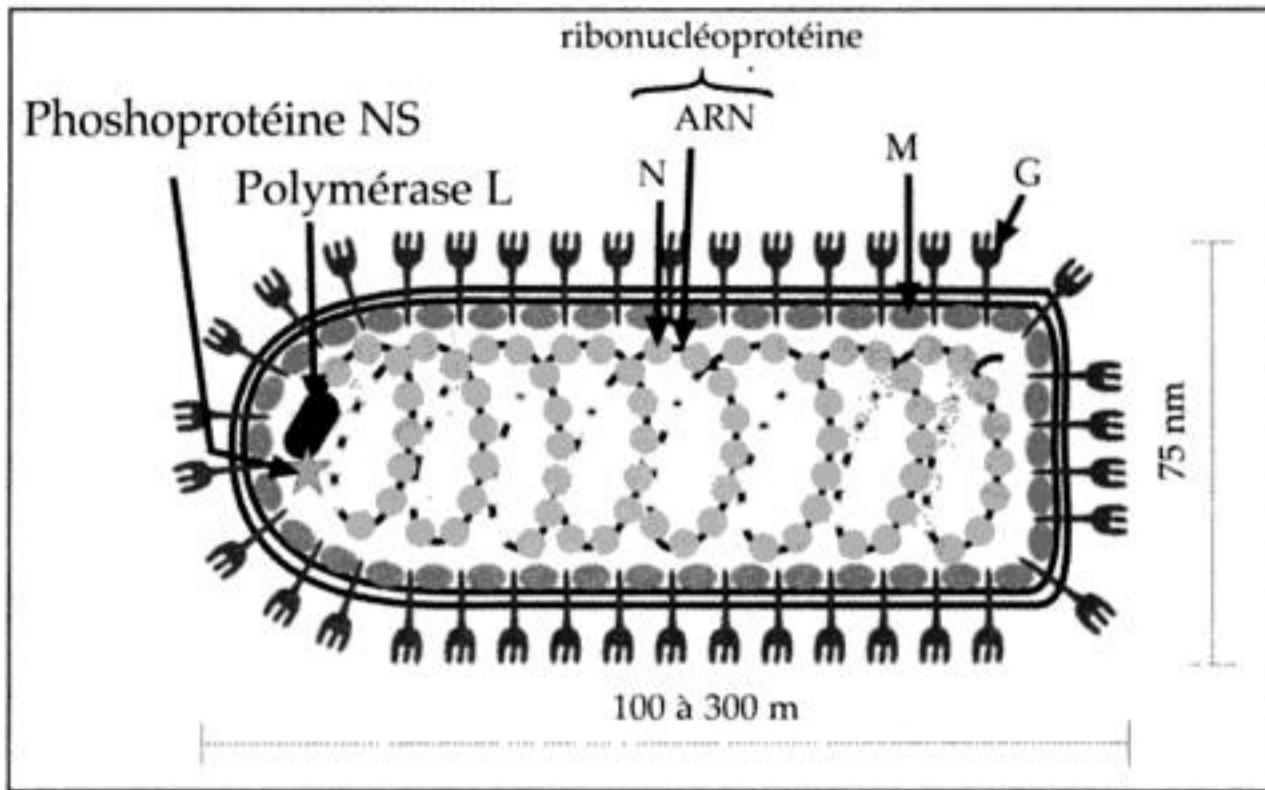


Figure 27.2
 Représentation schématique d'une particule virale
 (Collection association AZAY avec permission)

2.2. Structures et propriétés antigéniques

Tous les rhabdovirus comptent deux composants structuraux majeurs : *une enveloppe* dérivée de la membrane cytoplasmique de la cellule infectée, hérissée de spicules, englobant *une ribonucléocapside* de structure hélicoïdale.

2.2.1. Le génome

L'acide nucléique est un ARN linéaire, monocaténaire, non segmenté, de polarité négative constitué de 11932 nucléotides, d'un poids moléculaire de $4,6 \times 10^6$ daltons environ, ni coiffé à l'extrémité 5' ni polyadénylé en 3'. Il code généralement cinq protéines structurales :

- la glycoprotéine G (70 kDa)
- la protéine de matrice M (25 kDa)
- la nucléoprotéine N (450 aa) étroitement associée à l'ARN viral
- la phosphoprotéine NS (297 aa)
- l'ARN-polymérase ARN-dépendante L (2142 aa)

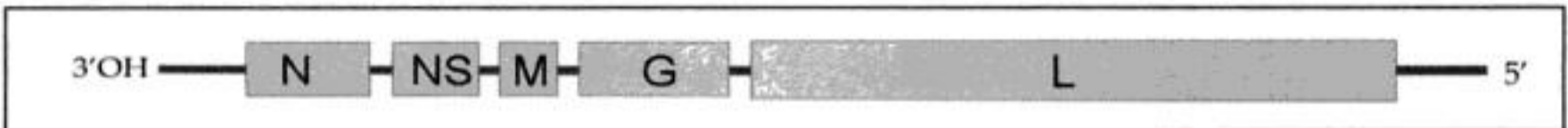


Figure 27.3
 Organisation du génome des Rhabdovirus
 Collection association AZAY avec permission

2.2.2. Les protéines virales

L'enveloppe virale est tapissée intérieurement par la protéine de matrice M et traversée par des trimères de glycoprotéine G, lesquels constituent les



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

de dure généralement 1 à 2 mois, mais peut varier d'une semaine à plusieurs années. L'évolution clinique se divise classiquement en trois phases : une phase prodromale, la phase neurologique aiguë puis un coma. La maladie débute par un syndrome infectieux banal, pseudo-grippal, qui dure généralement 2 à 10 jours, auquel s'associent rapidement des douleurs au niveau du site de la blessure, à type de paresthésies pouvant s'associer à une hyperesthésie cutanée. Le patient peut présenter une irritabilité, une angoisse. À la phase d'état, un spasme des muscles pharyngés survient lors de la déglutition des liquides. Bientôt, la simple évocation d'un liquide entraîne ce spasme, c'est l'hydrophobie. De même, un simple souffle d'air déclenche des spasmes plus ou moins généralisés, c'est l'aérophobie. Des signes encéphalitiques avec hallucinations, excitation psychomotrice, convulsions et coma s'installent ensuite, plus ou moins rapidement (rage « furieuse »). Chez 20 % des patients, le tableau clinique est dominé par des paralysies (rage « paralytique »). La mort survient en 2 à 7 jours par arrêt respiratoire lors d'un spasme ou par paralysie des muscles respiratoires.

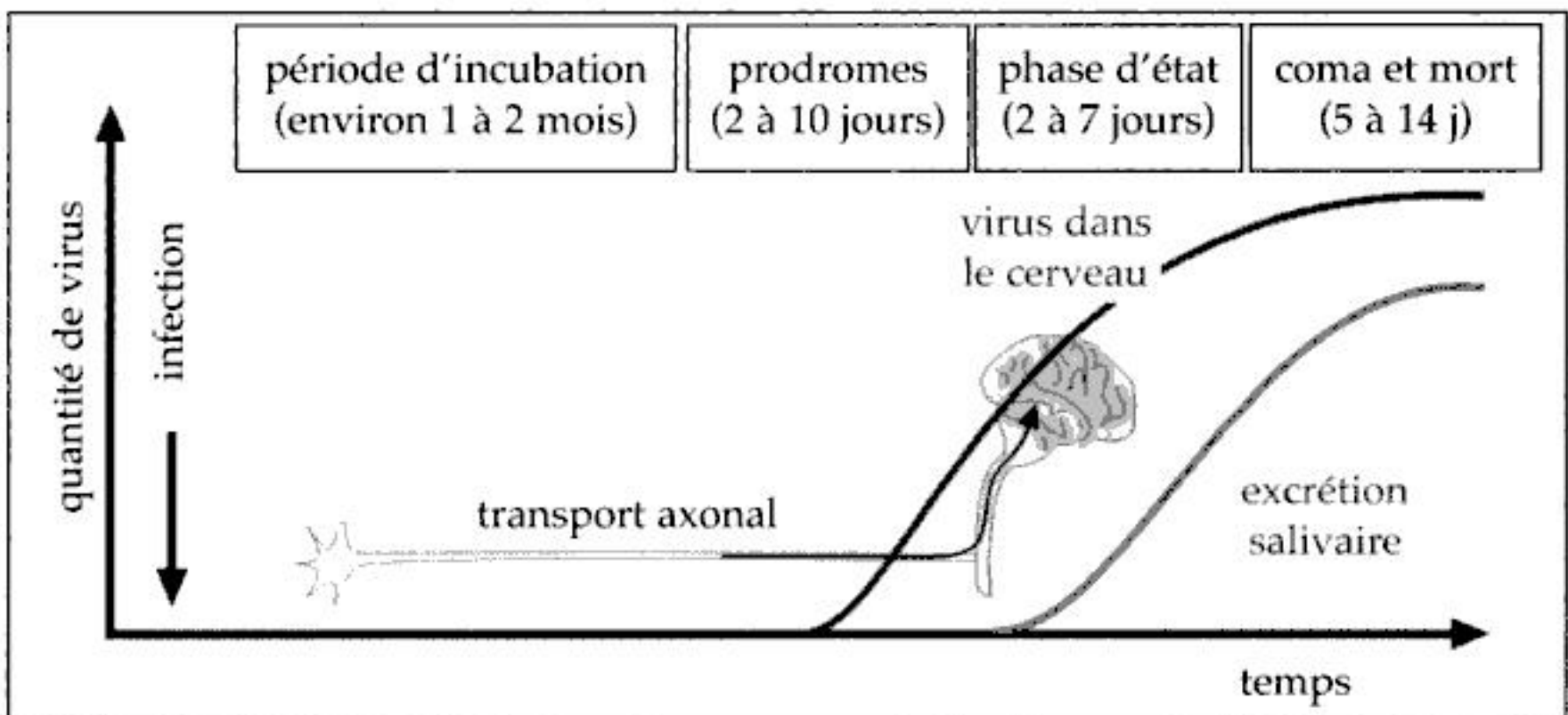


Figure 27.4

Différentes phases de l'évolution de l'infection par le virus rabique
(Collection association AZAY avec permission)

5.3. Rage animale

Chez l'animal, on distingue également :

- une rage spastique survenant surtout chez le chat et le chien (le chien présente un aboiement particulier bitonal),
- une rage paralytique plus fréquemment retrouvée chez les ovins et les bovins.

Les animaux sauvages perdent leur prudence vis-à-vis de l'homme et se laissent approcher. L'agressivité très souvent présente chez les animaux infectés facilite la dissémination du virus. Les animaux survivent très peu de



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

7.1.1. Le traitement de la blessure

Le traitement après exposition commence par un traitement non spécifique, mis en route le plus rapidement possible, avec lavage abondant de la plaie à l'eau savonneuse sous un fort jet d'eau, application d'antiseptiques tels l'alcool à 40 ou 70 %, une solution iodée à 1 % ou de sels d'ammonium quaternaire à 0,1 %, parage de la plaie sans sutures immédiates, antibiothérapie (dirigée en particulier contre les pasteurelloses) et prophylaxie antitétanique. Le médecin devra alors prendre conseil auprès d'un Centre Antirabique.

7.1.2. Le traitement antirabique

Il est prescrit et effectué obligatoirement dans un Centre Antirabique.

Il comprend la **vaccination** et la **sérothérapie** antirabique.

7.1.2.1. La vaccination antirabique

Elle peut se faire selon différents schémas :

- schéma classique à 5 injections pratiquées au jour 0, 3, 7, 14, et 28 (protocole ESSEN).
- schéma simplifié à 4 injections dont deux pratiquées au jour 0 en des endroits distincts du corps, suivies par une injection au jour 7 et une autre au jour 21.

Les injections doivent être faites dans le deltoïde en intramusculaire profonde. La voie intradermique peut être utilisée dans le but de diminuer le coût du traitement en réduisant la dose d'antigène injecté :

- le protocole de la Croix-Rouge consiste en deux injections en deux points différents à J0, J3, J7 et 1 injection à J28 et J90. Les injections sont de 1/5 de la dose utilisée par voie intramusculaire et sont pratiquées sur les bras.
- la méthode « 8-0-4-0-1-1 » consiste à injecter 0,1 ml de vaccin préparé sur cellules diploïdes humaines repartit en 8 points intradermiques (deltoïde, partie antérieure de la cuisse, au-dessus de l'omoplate, quadrant inférieur de l'abdomen) ; au jour 7, quatre injections intradermiques de 0,1 ml (deltoïde et cuisse) et aux jours 28 et 90 une seule dose de rappel intradermique de 0,1 ml.

7.1.2.2. La sérothérapie

Elle complète toujours la vaccination antirabique dans les cas suspects de contamination rabique lors de morsures, griffures ou contact **avec plaies** (catégorie III de l'OMS, tableau I). Elle consiste en l'injection d'immunoglobulines spécifiques en profondeur dans la blessure pour l'essentiel de la dose, le reste étant injecté de façon controlatérale en IM profonde (20 UI/Kg de poids corporel pour les immunoglobulines humaines et 40 UI/Kg pour les immunoglobulines équines). Les immunoglobulines humaines n'ont pas les effets indésirables allergiques des immunoglobulines équines, mais sont rares et coûteuses.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

Chapitre 28

PARAMYXOVIRIDAE

François Freymuth

La famille des *Paramyxoviridae* comprend 2 sous-familles, 5 genres et 7 virus humains :

— *Pneumovirinae* :

- *Pneumovirus* : virus respiratoire syncytial (RSV) ; 2 groupes RSV A et RSV B
- *Metapneumovirus* : metapneumovirus humain

— *Paramyxovirinae* :

- *Respirovirus* : virus parainfluenza (PIV) : types 1 et 3
- *Rubulavirus* : virus ourlien, virus parainfluenza (PIV) : types 2, 4a et 4b
- *Morbillivirus* : virus de la rougeole (morbilleux)

Caractéristiques des virus de la famille des *Paramyxoviridae* (figures 28.1, 28.2 et 28.3)

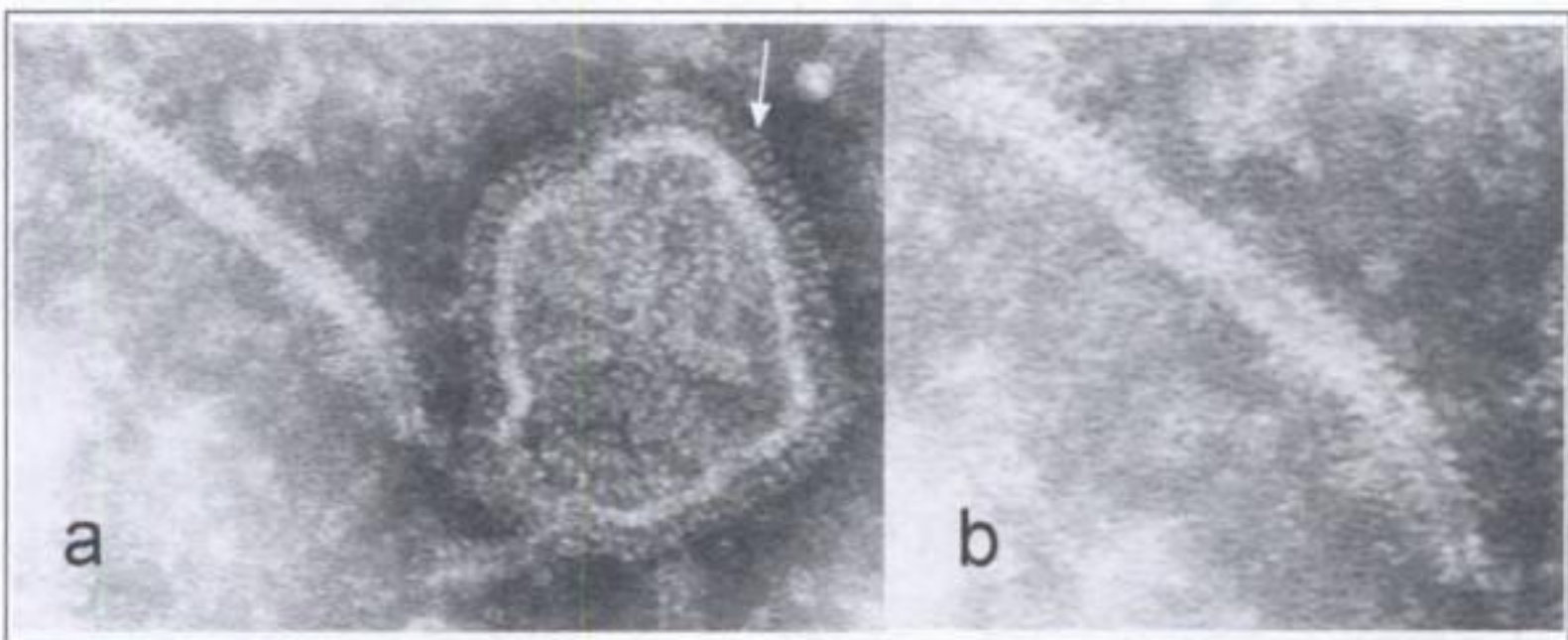


Figure 28.1

*Image en microscopie électronique (grossissement x 198000)
d'un paramyxovirus (virus ourlien)*

(a) Vue d'ensemble du virus montrant l'enveloppe avec les glycoprotéines d'enveloppe (indiquées par une flèche).

(b) Détail de la nucléocapside de symétrie hélicoïdale.

(Clichés : collection du Pr. M. Castets,
service de microscopie électronique (Pr. Ph. Rabin), CHU de Poitiers).



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

semaines, et s'étend sur une durée moyenne de 5 à 6 mois. Quelques infections surviennent parfois au printemps. L'importance des épidémies est assez égale d'une année sur l'autre. Les deux groupes A et B de RSV circulent conjointement dans les épidémies, l'un ou l'autre étant parfois dominant. Le remplacement progressif de la dominance d'un sous-groupe par l'autre semble s'étendre sur une période d'environ 5 ans.

— Au cours des épidémies à RSV, les maladies respiratoires s'observent surtout chez les nourrissons et les jeunes enfants qui font leur primo-infection : 95 % des enfants ont des anticorps neutralisants à 5 ans. L'infection diffuse aussi dans la population : 44 % des familles peuvent être touchées par le virus, et jusqu'à 20 % des enfants d'âge scolaire et 3 % des adultes sains subissent des réinfections, le plus souvent asymptomatiques. Deux autres groupes de sujets peuvent présenter des formes sévères d'infection : les sujets immunodéprimés, en particulier les greffes de moelle, et les personnes âgées chez lesquelles l'infection à RSV ne peut être distinguée cliniquement de la grippe. — Le virus est transmis très facilement par les sécrétions respiratoires. Les nourrissons infectés éliminent une grande quantité de virus par voie nasale, pendant 5 à 7 jours. Une transmission indirecte du virus par les mains ou les vêtements du personnel soignant est également possible.

3. POUVOIR PATHOGÈNE

3.1. Physiopathologie

L'infection et la lyse des cellules cylindriques ciliées par le RSV et l'inflammation qui en résulte sont à l'origine de l'encombrement bronchiolaire. Plusieurs éléments suggèrent que la maladie peut aussi être la traduction d'une réaction immunopathologique puisque les formes les graves s'observent au moment où des anticorps spécifiques maternels sont encore présents. Ainsi des rôles pathogéniques sont-ils attribués à l'immaturité immunologique du nourrisson, aux anticorps maternels, et à des facteurs de bronchoconstriction aggravant l'encombrement bronchique : complexes immuns, hypersensibilité retardée, et surtout IgE anti-RSV.

3.2. Caractères cliniques

L'infection à RSV est limitée à l'arbre respiratoire et tous ses segments peuvent être atteints. L'incubation de la maladie est de 2 à 4 jours. Elle débute par une infection nasale qui s'étend aux sinus, à l'oreille moyenne, et gagne très souvent chez le nourrisson le tractus respiratoire inférieur, trachée, bronches et bronchioles. Des localisations cliniques variées peuvent être observées : rhinites, laryngites, bronchites et bronchiolites, mais chez le petit nourrisson, le tableau clinique est souvent celui d'une bronchopneumonie aiguë dyspnéisante, ou d'une détresse respiratoire. D'autres virus : les virus



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

ans, surtout en automne, et ne se prolongent guère au-delà de 3 à 4 semaines. Les infections dues au type 3 sont plus fréquentes et endémiques. Elles surviennent régulièrement chaque année mais en nombre variable et sont observées toute l'année, avec une prédominance en hiver et au printemps. L'épidémiologie des infections dues au type 4 est inconnue.

— Les infections à virus parainfluenza 1, 2 et 3 atteignent surtout les très jeunes enfants. Avant 6 ans 80 % d'entre eux ont fait leur primo-infection, qui est très précoce avec le type 3. Par la suite les réinfections sont fréquentes, même chez les adultes, et sans traduction clinique franche.

— Les PIV sont transmis très facilement par les sécrétions respiratoires des sujets infectés (ou réinfectés). La transmission est directe et, dans les collectivités d'enfants, l'infection atteint rapidement 40 à 70 % des enfants pour les types 1 ou 2, et 100 % pour le type 3.

3. POUVOIR PATHOGÈNE

— Les virus parainfluenza pénètrent par voie aérienne et se multiplient dans les cellules respiratoires créant des lésions inflammatoires. Chez de nombreux sujets le processus infectieux gagne le tractus respiratoire inférieur où il crée des lésions en général limitées. Les type 1 et le type 2 touchent plus volontiers le larynx : l'œdème, l'augmentation des sécrétions muqueuses peuvent provoquer un tableau de dyspnée laryngée (pseudo-croup). Le type 3 diffuse plus souvent aux bronches et aux bronchioles.

— Les virus para-influenza représentent jusqu'à 25 % des étiologies des affections respiratoires de l'enfant. La durée de l'incubation est de 3-5 J. Le début est brutal et se traduit par une rhinopharyngite fébrile. L'infection peut en rester là mais, assez souvent, notamment avec les types 1 et 2, le tableau classique de laryngo-trachéo-bronchite aiguë se constitue rapidement ; il varie en intensité et dure quelques jours. Le type 3 est responsable d'affections beaucoup plus fréquentes que les autres virus para-influenza, et souvent à type de bronchiolite chez le très jeune enfant. Le type 4 entraîne des atteintes respiratoires minimes.

4. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

4.1. Diagnostic direct et isolement

4.1.1. Prélèvements

Il faut prélever les sécrétions respiratoires dès les premiers jours de l'infection, par écouvillonnage nasal surtout. L'utilisation du milieu de transport est conseillée si l'acheminement prend plusieurs heures.

4.1.2. Diagnostic direct

Méthode de choix du diagnostic rapide des infections à PIV. Les sécrétions respiratoires sont fixées sur lame, traitées par des antisérums fluores-



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

sujet infecté débute 5-6 jours avant la maladie et prend fin vers les 5-10^{es} jours quand apparaissent localement des IgA sécrétoires.

— La parotidite, stade classique mais non obligatoire de l'infection, traduit une réplication virale dans l'épithélium des canaux excréteurs de la glande et un œdème interstitiel renfermant des lymphocytes et des macrophages. La lyse des cellules parotidiennes et éventuellement pancréatiques représente la principale source des amylases trouvées dans le sang et les urines. La multiplication virale dans les tubes distaux du rein conduit à une virurie parfois prolongée. Il a été montré que la réponse lymphocytaire T cytotoxique varie d'un individu à l'autre, ce qui pourrait expliquer les différences d'intensité de l'expression clinique. Par ailleurs il pourrait y avoir des réinfections symptomatiques.

— Bien que la moitié des individus infectés présentent une pléïocytose du L.C.R., uniquement 10 à 20 % des malades développent des signes neurologiques patents de méningite, liés à la multiplication du virus ourlien dans l'épithélium choroïdien et épendymaire. L'atteinte neuronale par le virus est très rare, mais conduit à un tableau d'encéphalite primitive sévère. L'observation, dans certains cas, d'une démyélinisation périvasculaire traduit l'existence possible de mécanismes auto-immuns au cours des oreillons.

— L'orchite et la pancréatite reflètent également une multiplication virale locale. Ainsi les oreillons doivent être considérés, au même titre que d'autres infections virales de l'enfance, comme cofacteurs dans le développement du diabète insulino-dépendant. Enfin des arguments de plus en plus convaincants attribuent au virus ourlien une responsabilité dans certains avortements spontanés.

3.2. Caractères cliniques

— Un tiers des infections sont asymptomatiques, et l'aspect clinique habituel est une tuméfaction douloureuse des glandes parotidiennes, accompagnée d'une fièvre modérée.

— D'autres organes peuvent être touchés, le plus souvent quelques jours après la parotidite, mais parfois en son absence : le testicule, le système nerveux, la prostate, l'ovaire, la glande mammaire, le foie, le pancréas, la rate, la thyroïde, les reins, le thymus, le cœur, et beaucoup plus rarement les poumons, la moelle osseuse et les articulations. Environ un quart des mâles pubères développent une orchite très douloureuse qui conduit souvent à l'atrophie testiculaire. Le caractère fréquemment unilatéral de cette lésion rend compte de l'évolution rare vers la stérilité.

— Certains symptômes souvent observés au cours de l'infection, comme nausée, douleur épigastrique, anorexie et myalgies, peuvent être liés à la pancréatite, mais également à une synthèse importante d'interféron que l'on peut mettre en évidence dans le sérum et dans le LCR en cas de complications infectieuses et/ou encéphalitiques. La méningite ourlienne survient



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

— Il existe un seul sérotype de virus, antigéniquement très stable, malgré de discrètes variations de certains antigènes constatées avec les anticorps monoclonaux. Des parentés antigéniques étroites existent au niveau des antigènes F et N avec des morbillivirus animaux : virus de la maladie de Carré du chien et de la peste bovine.

1.3. Multiplication

— **Culture *in vitro*.** L'isolement du virus de la rougeole en culture n'est pas facile. Les cellules de primates sont les plus sensibles, mais le virus ne peut être isolé en pratique que sur des cellules de rein humain ou simien embryonnaires, ou de primo-explantation. Des souches ont pu être adaptées aux cellules de hamster, de rat, et aux fibroblastes d'embryon de poulet qui ont permis l'isolement des mutants thermosensibles utilisés pour le vaccin. Le cycle de réplication est cytoplasmique, semblable à celui des paramyxovirus, mais il s'accompagne de la présence d'inclusions constituées de protéines N situées dans les noyaux des cellules infectées.

— **Infection expérimentale.** Le virus peut être transmis expérimentalement au singe, qui fait une maladie bénigne semblable à la rougeole. L'injection intracérébrale chez le hamster et certaines races de rats induit une encéphalite à inclusions proche de la forme de l'immunodéprimé; chez une autre race de rats le virus peut induire une maladie démyélinisante par l'apparition d'auto-anticorps.

2. ÉPIDÉMIOLOGIE

— Le réservoir du virus est l'homme malade, les infections asymptomatiques (réinfections en particulier) semblant rares. Le virus est éliminé dans la gorge, les urines, le sang et les sécrétions conjonctivales, mais la contamination interhumaine est aérienne.

— Dans les populations non immunisées, la rougeole cause de grandes épidémies tous les 2 à 5 ans, qui durent 3 à 4 mois. Elle frappe surtout les enfants, de 6 mois à 10 ans. Dans les pays en développement elle représente la plus forte cause de mortalité des enfants entre 1 et 5 ans (1 000 fois supérieure aux taux observés dans les pays industrialisés). Aux USA où la vaccination est systématique, la rougeole n'apparaît plus que sous forme de foyers isolés chez les adolescents et les adultes. Ces quelques petites épidémies décrites dans les pays à large couverture vaccinale sont dues à des cas importés.

— Le réservoir du virus étant strictement humain, il serait donc théoriquement possible d'éradiquer la maladie. La vaccination a complètement changé l'épidémiologie de certains pays où le nombre de cas de rougeole est de quelques centaines par an.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

appartient à un genre nouveau de la famille des *Paramyxoviridae*, le genre *Henipavirus*, dont il en est l'espèce type (figure 28. 5).

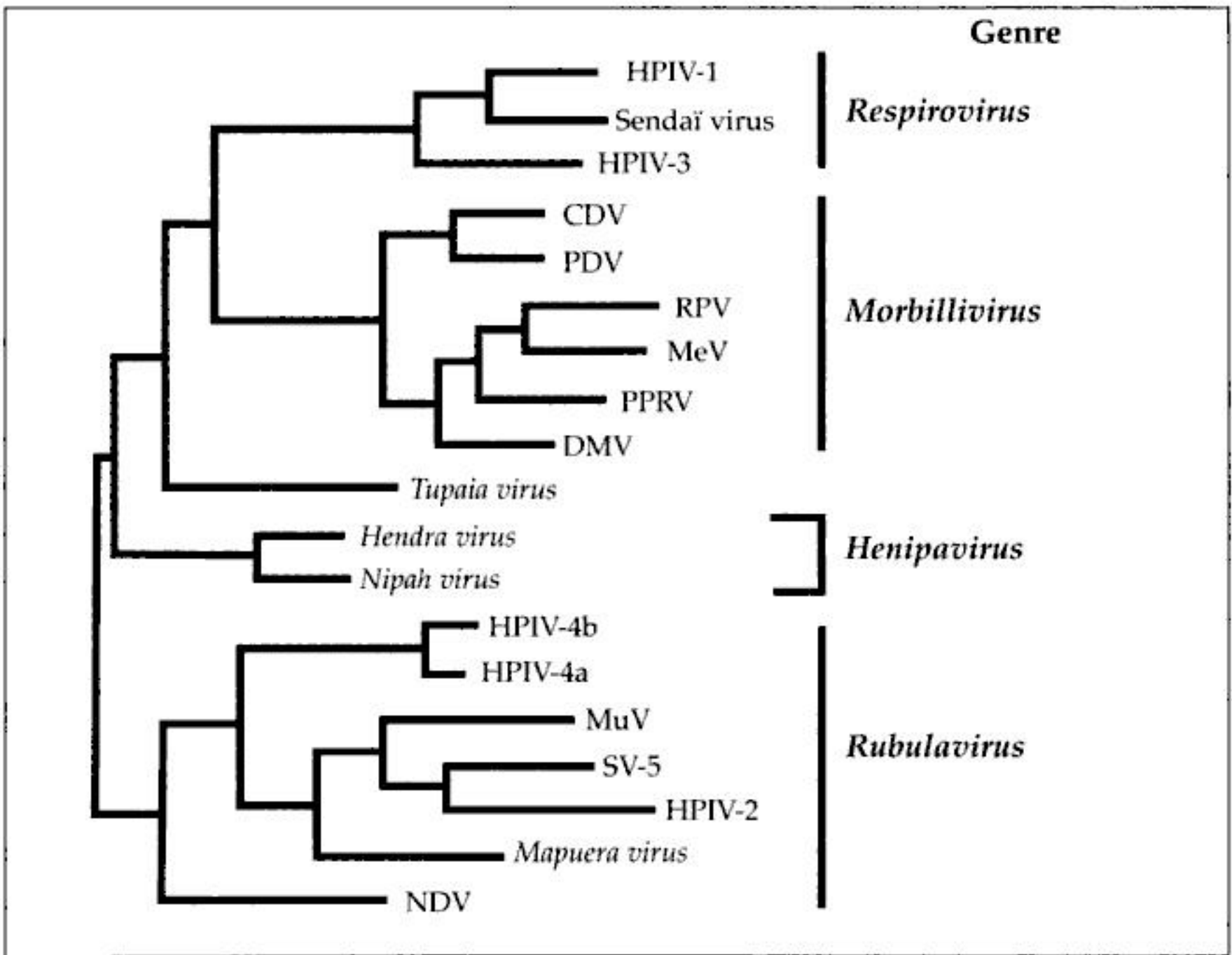


Figure 28.5

Arbre phylogénétique des membres de la sous-famille des *Paramyxovirinae*
(D'après Chua K.B., *Science*, 2000 ; 288 : 1432)

1.2. Virus Nipah

Le virus Nipah a été isolé pour la première fois en 1999, lors d'une épidémie d'encéphalite survenue en Malaisie entre septembre 1998 et avril 1999, initialement attribuée au virus de l'encéphalite japonaise. Le nombre total de cas suspectés approche les 280, dont un peu moins de la moitié environ sont décédés. Cette épidémie affecta de façon prépondérante les producteurs de porcs et leur famille, et par extension toute personne pouvant avoir des contacts étroits avec des cochons malades. D'autre part, en mars 1999, 11 employés des abattoirs de Singapour ayant manipulé des porcs en provenance de Malaisie présentèrent la même symptomatologie. À l'encontre du virus de l'encéphalite japonaise, le virus Nipah n'est pas transmis par les moustiques, mais sa propagation semble se faire par contact avec des liquides tissulaires, notamment de l'urine, d'animaux infectés. Il semblerait là-encore que les chauves-souris frugivores puissent être le réservoir naturel du virus. Aucun cas de transmission interhumaine n'a été décrit. Les études



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

embryonnés, ou cellules de rein de chien en présence de trypsine. Il demeure essentiel pour étudier la variabilité antigénique des souches. Le titrage des anticorps, en fixation du complément (spécifique de type), ou réaction d'inhibition de l'hémagglutination (spécifique de souche), a peu d'intérêt pour le diagnostic.

Traitement et prévention : Des vaccins inactivés sont utilisés mais la protection n'est que d'environ 80 %, et une revaccination annuelle, adaptée aux nouveaux variants, est nécessaire.

La famille des *Orthomyxoviridae* comprend les virus de la grippe humaine et animale. La grippe ou Influenza (ainsi nommée en 1743 d'après les Italiens : « ... influenza di freddo ») a fait l'objet de descriptions cliniques très anciennes en raison d'épidémies d'apparition brutale et diffusant rapidement dans la population. De 1510 à 1930, environ 30 pandémies ont été décrites et la pandémie de 1918-19 aurait tué 20 millions de personnes (plus que la Grande Guerre)... Les premiers isollements de virus influenza A humains ont été réalisés en 1933 par Smith, Andrewes et Laidlaw. Chez l'homme on distingue les virus influenza type A, type B et type C.

1. CARACTÈRES DU VIRUS

1.1. Structure physico-chimique

— Les virions sont sphériques, de 80 à 120 nm de diamètre (figures 29.1 et 29.2). Ils contiennent une nucléocapside hélicoïdale, de 6-8 nm de diamètre, dans laquelle l'ARN est entouré de sous-unités protéiques (6 par tour d'hélice). L'ARN monocaténaire (P.M. $4 \cdot 10^6$ daltons) est fragmenté en 8 segments codant pour un seul gène. L'aptitude des virus influenza au réassortiment génétique en est facilitée. L'activité polymérasique est liée aux 3 protéines de haut poids moléculaire formant la nucléoprotéine. Elles interviennent dans la réplication et la traduction de l'ARN viral.

— L'enveloppe lipidique provient de la membrane plasmique de la cellule dans laquelle le virion s'est répliqué. Elle est solubilisée par l'éther, les solvants organiques et les détergents qui détruisent le pouvoir infectieux du virus.

— La protéine M (« membrane » protéine) constitue la face interne de l'enveloppe. Elle intervient dans la maturation et le bourgeonnement des virions : lorsqu'au cours des cycles infectieux abortifs, elle n'est pas synthétisée, on n'observe pas d'assemblage de la particule virale.

— Des projections glycoprotéiques de 10 nm de long recouvrent l'enveloppe.

Le spicule hémagglutinine (HA) à l'aspect de bâtonnet de section triangulaire est formé d'un trimère de deux glycoprotéines associées par des ponts S-S. L'HA se combine spécifiquement à des récepteurs glycoprotéiques présents à la surface des hématies de mammifères et d'oiseaux. Elle les agglutine, et le degré d'agglutination est proportionnel à la quantité de



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

ment bien qu'à un moindre degré les vaches. Il se transmet à l'homme par contact avec les animaux infectés par l'intermédiaire d'aérosols ou par voie transcutanée et à un moindre degré par les moustiques. Un syndrome grippal de 2 à 5 jours fait suite à une incubation de 2 à 6 jours. On compte 5 % de formes graves qui se caractérisent par des manifestations hémorragiques, une rétinite ou une méningo-encéphalite. Un vaccin inactivé est en cours de mise au point, destiné à un usage essentiellement vétérinaire et au personnel de laboratoire.

4. DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE

4.1. Diagnostic direct

Les prélèvements de choix sont le sang et l'urine ; l'isolement peut se réaliser par inoculation au souriceau ou par culture sur cellules Vero. L'identification utilise des techniques d'immunofluorescence ou ELISA.

4.2. Diagnostic indirect

Détection des anticorps spécifiques par ELISA.

CONCLUSION

La famille des *Bunyaviridae* comprend de nombreux virus classés en 5 genres selon leurs propriétés moléculaires et sérologiques. Seuls les Hantavirus n'ont pas de vecteur. Les autres sont tous des Arbovirus associés à une infection non létale de l'insecte hématophage. Leur répartition géographique dépend soit de leur vecteur, soit de leur hôte réservoir. Le pouvoir pathogène est varié, allant d'un léger syndrome grippal à une fièvre hémorragique avec choc.

Références bibliographiques

F. GONZALES-SCARANO, N. NATHANSON, « *Bunyaviridae* », *Fields Virology*, B.N., Knipe D.M., Howley P.M. et al., Ed. Lippincott, Raven Publishers, Philadelphia, 1996.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

3.2. Fièvre de Lassa

L'isolement à partir du sang ou du sérum pendant les 14 premiers jours est réalisé sur cellules Vero. Le virus peut être identifié par immunofluorescence après 5 à 7 jours de culture.

Lorsque la virémie est élevée, on peut également rechercher les antigènes viraux dans le sang par ELISA.

La détection des acides nucléiques par amplification génique après réverse-transcription (RT-PCR) est positive dès le 3^e jour dans le sang et les urines.

Les IgG et les IgM peuvent être détectés par immunofluorescence ou ELISA (plus sensible).

3.3. Fièvres hémorragiques d'Amérique du Sud

La manipulation des prélèvements se fait dans des laboratoires de haute sécurité (mesures de confinement pour agents pathogènes du groupe 4) car ces virus sont très pathogènes et transmissibles par aérosols.

L'isolement du virus est possible à partir du sang ou du sérum dès le 2^e jour et jusqu'à 10-12 jours après le début de la maladie. Le prélèvement est inoculé à des souris ou aux cellules Vero.

La détection des antigènes viraux dans le sang ou le sérum est possible par ELISA.

La recherche des anticorps se fera par ELISA, technique la plus sensible.

4. ÉPIDÉMIOLOGIE

Elle dépend de l'hôte réservoir et du contact avec les rongeurs qui excrètent du virus dans les urines et la salive.

La transmission inter-humaine est faible, sauf pour le virus de Lassa, les transmissions nosocomiales sont rares, mais graves (aérosols).

Une transmission sexuelle a été observée pour les virus Lassa et les virus des fièvres hémorragiques d'Argentine et de Bolivie. Le virus est présent dans le sperme 6 semaines après la maladie.

Tous les arenavirus sont stables et infectieux dans les aérosols : des contaminations de laboratoire ont été décrites et les virus des fièvres hémorragiques doivent être manipulés en confinement P4.

5. TRAITEMENT

— Traitement symptomatique des hémorragies : transfusion de plaquettes, réhydratation. Traitement du choc.

— Isolement des patients : des infections nosocomiales ont été décrites mais sont rares et généralement à partir de patients gravement atteints (virémie



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

— Le virus est transmis par la morsure d'une tique infectée (*Dermacentor andersoni*). Les petits mammifères, les écureuils, les porcs-épics sont le réservoir du virus. Il n'y a pas de transmission interhumaine sauf en cas de transfusion sanguine.

— L'infection est endémique dans la région des Montagnes Rocheuses (Ouest des États-Unis et du Canada) où elle touche principalement (mais non exclusivement) les hommes adultes (figure 32.1).

— La majorité des infections (90 %) surviennent en mai-juin. Cette incidence saisonnière correspond à la période d'activité la plus intense chez les tiques adultes.

1.2. Pouvoir pathogène

— L'incubation est en moyenne de 4 à 5 jours (extrêmes : 1-19 jours). Il s'agit d'une maladie fébrile aiguë, souvent diphasique, apparentée à la dengue, accompagnée de céphalées, frissons, douleurs musculaires, photophobie et plus rarement d'une éruption cutanée. Sur le plan biologique il existe une neutropénie et une thrombocytopénie.

— Les formes sévères sont occasionnelles : encéphalite, myocardite ou tendance à l'hémorragie (surtout chez les enfants) ; les cas mortels sont rares.

— Ces manifestations cliniques doivent être différenciées d'une fièvre des Montagnes Rocheuses ou d'une autre infection transmise par les tiques (maladie de Lyme, tularémie ...), d'une infection à entérovirus ou, lorsqu'il y a des complications, d'une Encéphalite de Saint-Louis, d'une Leptospirose.

1.3. Diagnostic virologique

— La recherche d'anticorps spécifiques peut être effectuée **par immunofluorescence** ou **ELISA** et la présence **d'IgM** est le témoin d'une infection récente.

— La **virémie** est prolongée mais l'isolement du virus est difficile. Les techniques de **PCR** sont par contre de bons outils pour le diagnostic de ces infections.

2. LES VIRUS APPARENTÉS

D'autres virus apparentés au virus de la fièvre à tique du Colorado sont responsables de **maladies fébriles accompagnées ou non de manifestations neurologiques**.

— Le **virus Eyach** est responsable d'une encéphalite. Ce virus est présent en **Europe (France, Allemagne)** et son vecteur est une **tique (Ixodes)**. Le virus de la fièvre à tique du Colorado et le virus Eyach sont inclus dans le sous-groupe A des Coltivirus.

— Le **virus Banna** est également responsable d'une méningo-encéphalite. Les infections sont localisées en **Chine du Sud et Indonésie**. Le vecteur du virus



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

dique dans les maternités. Généralement, ces infections sont asymptomatiques ou modérées. Mais, rarement, des gastro-entérites sévères peuvent survenir marquées par une déshydratation importante, des douleurs abdominales, il peut même s'agir d'une gastro-entérite hémorragique. Exceptionnellement elles peuvent prendre la forme d'**entérocrites nécrosantes**, se compliquant parfois d'une perforation intestinale mortelle.

6. DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE

Le diagnostic d'une infection à rotavirus ne repose pas sur le classique isolement de virus sur culture de cellules, trop délicat, ni sur l'examen sérologique pour rechercher des anticorps spécifiques.

— **L'examen par microscopie électronique** a l'avantage de rechercher l'ensemble des virus responsables de gastro-entérites, ceux-ci ayant une morphologie caractéristique (figure 32.2). Cependant, il s'agit d'une méthode peu sensible, coûteuse et fastidieuse, inadaptée au diagnostic de routine.

— **La recherche du génome viral** dans les selles après amplification spécifique d'un gène (RT-PCR) est une technique plus récente, mais elle est encore beaucoup plus lourde et coûteuse pour être utilisée en diagnostic. Elle est réservée aux études épidémiologiques pour préciser le type du rotavirus.

— **La recherche des antigènes viraux**, directement dans les extraits de selles, est la technique de choix pour le diagnostic de routine. Les tests d'agglutination latex ou les tests immuno-enzymatiques unitaires sont utilisables sans appareillage et donc accessibles à de nombreux laboratoires de routine.

7. TRAITEMENT ET PRÉVENTION

7.1. Prévention non spécifique

La prévention des infections à rotavirus repose sur des mesures d'hygiène classiques: lavage soigneux des mains avant et après chaque soin, la désinfection régulière des plans de soins ou de change, la désinfection des autres surfaces ou objets de l'environnement. Pour être efficace ces désinfections doivent utiliser des solutions antiseptiques adaptées. Le Dakin® s'avère être le désinfectant de choix pour lutter contre les infections à rotavirus.

En milieu hospitalier, la limitation des visites, l'isolement géographique ou le regroupement des patients infectés, la signalisation des cas sont des mesures préventives à mettre en place durant les périodes épidémiques.

7.2. Prévention spécifique

Les premières tentatives de vaccination utilisaient une approche jennérienne avec l'utilisation dans la préparation vaccinale de souches animales.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

est discutée par Simmonds et al (5) devant l'absence des symptômes chez les receveurs de sang et la rareté des hépatites post-transfusionnelles, sans rapport avec la fréquence des virémies trouvées dans la population générale et chez les donneurs de sang.

Les travaux de Naoumov et al (6) vont dans le même sens puisque pour ces auteurs, 58 % des sujets présentant une virémie pour le TTV ont des fonctions hépatiques normales ; de plus 71 % des sujets qui ont subi une biopsie hépatique ne présentent pas de lésions hépatiques significatives.

La prévalence de la virémie est très élevée au Japon dans les hépatites fulminantes non A-G ou chroniques cryptogénétiques (46-47 %) ; elle est plus modérée en Europe dans les hépatites chroniques dans leur ensemble, notamment B ou C (environ 20 %) et non B non C (38 %) (6). Mais les auteurs des études les plus récentes s'accordent à reconnaître que le pouvoir pathogène du TTV, notamment hépatique, n'est pas confirmé, même si le virus est présent dans le foie ou dans la bile à un titre élevé.

Le pouvoir pathogène est également battu en brèche par les résultats des PCR utilisant des amorces dans les régions non codantes qui ont révélé des prévalences considérables avec détection génomique dans le plasma de 80 % voire 90 % des sujets avec une répllication active, mais sains.

Toutefois, on ne peut exclure l'hypothèse selon laquelle seulement certains génotypes ou variants du TTV pourraient être impliqués dans des hépatites aiguës ou chroniques (4).

4. DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE

Le diagnostic actuel est un diagnostic direct reposant sur la recherche sur sérum ou plasma du génome par PCR, plus exactement par PCR nichée ou semi nichée, en amplifiant les zones conservées entre les variants les plus divergents actuellement connus ; on a amplifié tout d'abord la région ORF1 (N22) plus récemment l'UTR région non codante.

Selon Simmonds, la virémie quantitative se situe entre 50 et 50.000 copies ADN/ml (moyenne géométrique 620) (5).

On ne dispose pas à ce jour de test sérologique permettant une détection d'antigène pas plus qu'un diagnostic indirect par sérodiagnostic, mais un diagnostic par recherche d'anticorps est envisageable, encore faut-il que les anticorps soient contemporains de la virémie et ne constituent pas seulement les stigmates d'une infection ancienne.

La persistance de la virémie chez des patients asymptomatiques pose un problème de compréhension du mécanisme qui permet au virus d'échapper aux moyens de défense de l'hôte.

5. PRÉVENTION ET TRAITEMENT

L'opportunité d'un dépistage en transfusion sanguine (par PCR) a été évoquée dès la découverte du virus. L'étude des différents procédés d'inacti-



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

Chapitre 35

POXVIRIDAE

Alain Le Faou

Depuis la disparition de la variole, l'importance des poxvirus en pathologie humaine est réduite. Cependant leur utilisation comme vecteur pour les vaccinations entraîne un regain d'intérêt pour ce virus.

1. CLASSIFICATION

La famille des *Poxviridae* regroupe 2 sous familles, les *Chordopoxvirinae*, qui infectent les vertébrés (mammifères, oiseaux) et les *Entomopoxvirinae*, qui ont pour hôtes les insectes. Les *Chordopoxvirinae* comprennent 8 genres.

2. CARACTÈRES DU VIRUS

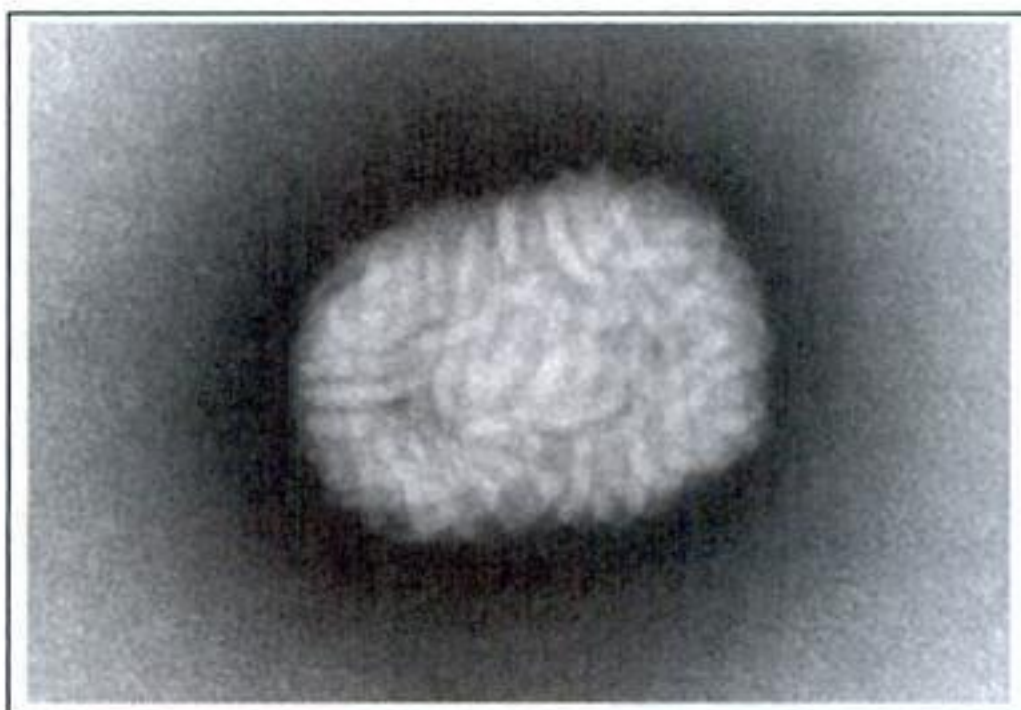


Figure 35.1

*Image en microscopie électronique d'une particule virale d'un Molluscipoxvirus
(Molluscum contagiosum)*

(grossissement 99000)

(Clichés : collection du Pr. M. Castets,

service de microscopie électronique (Pr. Ph. Rabin), CHU de Poitiers)



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

5. DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE

5.1. Les prélèvements

Dans les infections de l'immunocompétent ce sont surtout des écouvillonnages des muqueuses respiratoires ou oculaires, des sécrétions rhinopharyngées, des selles ou des urines. Chez l'immunodéprimé, en plus des prélèvements habituels, des prélèvements sanguins ou diverses biopsies peuvent être faites en fonction des symptômes.

5.2. Diagnostic direct

— *Isolement en culture cellulaire* : les adénovirus peuvent être isolés sur cellules épithéliales d'origine humaine (HeLa, kb, Hep-2) ou sur fibroblastes embryonnaires (MRC5). Le diagnostic est fait sur la présence de l'effet cytopathogène. Celui-ci se développe en 3 à 4 jours mais il peut être lent à apparaître et un repiquage peut être nécessaire.

Le sérotypage des souches : le diagnostic d'espèce peut être obtenu par immunofluorescence, ELISA, étude des fragments de restriction ou PCR. Le typage de la souche est fait par séroneutralisation ou inhibition de l'hémagglutination. Ces études ont surtout un intérêt épidémiologique. Pour les études épidémiologiques les souches d'un même sérotype peuvent être différenciées par analyse des fragments de restriction à partir de l'ADN génomique ou par une PCR suivie d'un séquençage

— *Détection des antigènes du virus par des techniques immunologiques* : *l'immunofluorescence directe* est pratiquée sur les sécrétions nasopharyngées, les liquides de lavage bronchoalvéolaire. *L'ELISA*, est intéressante pour la recherche d'adénovirus dans les selles, ou pour confirmer la positivité d'une culture. *L'agglutination de particules de latex sensibilisées*, technique rapide, a les mêmes indications que celles de la technique précédente. Elle est cependant moins sensible.

5.3. Diagnostic indirect

La fixation du complément, peu sensible, reste d'utilisation courante. Elle permet la recherche simultanée d'anticorps contre plusieurs agents responsables d'infections des voies respiratoires.

L'ELISA, plus sensible, peut également être envisagée.

5.4. Interprétation des résultats

Le simple isolement d'un adénovirus en l'absence d'un contexte clinique ou épidémiologique ne permet pas de le rendre automatiquement respon-



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

quatre-cinq ans ont des anticorps anti-BKV sériques, ce pourcentage atteignant presque 100 % à l'âge de dix ans. L'acquisition des anticorps anti-JCV, quoique retardée, a une évolution identique, témoignant ainsi de la très large distribution des polyomavirus.

La transmission inter humaine de ces virus et les modes de contamination sont toujours débattus. Pour le virus JC, le séquençage moléculaire de l'ADN viral a révélé que 50 % ou plus des contaminations sont intra familiales [Kunitake T. et al., 1995]. De plus, l'organisation génique de leur région de régulation est proche de celle de souches le plus fréquemment identifiées dans les urines ce qui serait en faveur d'une possible transmission fécale orale [Yogo Y. et al., 1990].

3. POUVOIR PATHOGÈNE

3.1. Physiopathologie

— En raison de leur spécificité d'hôte, il n'existe pas de modèle animal expérimental reproduisant l'infection naturelle humaine. Chez les hamsters syriens dorés nouveau-nés, le BKV et le JCV induisent des tumeurs de nature variée dont la localisation est étroitement liée à la voie d'inoculation et au polyomavirus injecté. Ainsi le BKV, en inoculation intracérébrale, produit des épendymomes et des papillomes du plexus choroïde alors que son injection intraveineuse produit des épendymomes mais aussi des ostéosarcomes et des tumeurs pancréatiques. Chez cet animal, le JCV quant à lui provoque des médulloblastomes, des glioblastomes, des neuroblastomes et des méningiomes [Zurheim GM et al., 1983]. Il induit aussi, chez certaines espèces de singe, après inoculation intracérébrale, des astrocytomes. C'est, chez les primates non humains, le seul modèle connu de tumeurs du système nerveux central causées par un virus.

— Après pénétration, les virions diffuseraient dans l'organisme par voie hématogène pour atteindre leurs organes cibles. Ils y demeureraient durant toute la vie sous une forme latente dont les mécanismes moléculaires d'induction, de maintien et de rupture sont inconnus [Lafon ME et al., 1998]. Parmi les sites de latence recensés, le rein a une importance particulière en raison de l'excrétion urinaire fréquente et asymptomatique des polyomavirus (cf. *infra*). Dans certaines circonstances cliniques, la réactivation des virus quiescents engendrerait les manifestations cliniques détaillées dans les paragraphes qui suivent.

3.2. Caractères cliniques

3.2.1. Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Cette maladie se caractérise par la formation intracérébrale de multiples foyers de démyélinisation chez des malades ayant une altération fonction-



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

6. TRAITEMENT

Les traitements classiques incluent l'application de topiques (podophyl-line, acide salicylique ou trichloracétique, 5-fluoro-uracile), la cryothérapie à l'azote liquide, l'électrocoagulation et l'exérèse chirurgicale. L'interféron (-a ou -b) peut être utilisé par voie générale pour le traitement des papillomes laryngés récidivants en association à la chirurgie. Son efficacité a aussi été montrée par voie générale et intra-lésionnelle dans le traitement des condy-lomes génitaux réfractaires à un traitement classique. Les femmes enceintes, les enfants atteints de papillomatose laryngée récurrente et les sujets immu-nodéprimés posent des problèmes thérapeutiques.

Différents vaccins à but préventif ou thérapeutique sont en cours d'étude.

Références bibliographiques

- PM HOWLEY, « *Papillomavirinae : the viruses and their replication* », *Fields Virology (third edition)*, BN Fields, DM Knipe, PM Howley, *et al* (Eds). Lippincott – Raven Publishers, Philadelphia, 1996, pp. 2045-2076.
- P. COURSAGET, A. TOUZE, C. DUPUY, « Les vaccins anti-papillomavirus », *Virologie*, 1998, 2 (n° spécial), pp. 75-86.
- J. MONSONEGO, « Papillomavirus et cancer du col de l'utérus », *Méd/Sci.*, 1996, 12, pp. 733-744.
- C. MOUGIN, B. BERNARD, M. LAB, « Biologie des infections à papillomavirus ». I. Caractéristiques générales, *Ann Biol Clin.*, 1997, 55, pp. 553-563. II. Leur rôle dans la carcinogenèse du col utérin. *Ann Biol Clin.*, 1998, 56, pp. 21-28.
- N. MUNOZ, « Human papillomaviruses and cancer : the epidemiological evidence », *J Clin Virol.*, 2000, 19, pp. 1-5.
- KV SHAH, PM HOWLEY, « Papillomaviruses », *Fields Virology (third edition)*, BN Fields, DM Knipe, PM Howley, *et al* (Eds). Lippincott – Raven Publishers, Philadelphia, 1996, pp. 2077-2109.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

Chapitre 40

HERPESVIRIDAE :

LE VIRUS HERPES SIMPLEX

Flore Rozenberg

Virus : Appartient à la famille des *Herpesviridae* sous-famille des *Alphaherpesvirinae* : c'est un virus à ADN, à capsidie icosaédrique, enveloppé donc fragile. Deux sérotypes du virus *herpes simplex* infectent l'homme : HSV-1 et HSV-2, partageant 50 % d'homologie nucléotidique.

Épidémiologie : elle est variable en fonction de l'âge et des conditions socio-économiques. La séroprévalence de HSV-1 à l'âge adulte est comprise entre 70 et 95 %, celle de HSV-2 entre 10 et 60 %. Le mode de transmission et les organes cibles des deux virus sont différents : HSV-1 infecte essentiellement la muqueuse oro-pharyngée et l'oeil, et HSV-2 infecte la muqueuse génitale. Il existe cependant des recoupements épidémiologiques et cliniques entre les deux types d'infection. Après la phase aiguë, asymptomatique dans la majorité des cas, les réactivations, silencieuses ou non, contribuent à la dissémination de l'infection.

Infection humaine : La primo-infection par HSV est le plus souvent limitée aux muqueuses et à la peau. Puis, HSV infecte le neurone sensitif où s'établit la phase de latence, qui permet au virus d'échapper au système immunitaire. Sous l'effet de certains stimuli, surviennent les réactivations, avec de nouvelles phases de production virale. Le plus souvent bénignes, les infections causées par les deux sérotypes peuvent parfois être plus graves : encéphalites, méningites, rétinites, infections néo-natales, et infections extensives et/ou viscérales chez les sujets immunodéprimés.

Diagnostic au laboratoire : La recherche du virus ou des antigènes viraux dans les lésions est l'élément-clé du diagnostic. L'isolement viral est facile et rapide, un grand nombre de cellules sont permissives à l'infection *in vitro*. L'immuno-marquage par anticorps monoclonaux permet de caractériser le type viral. L'amplification génique (PCR) permet le diagnostic direct dans les atteintes neurologiques ou rétiniennes, dans les infections généralisées néonatales et les infections locales sous traitements anti-viraux. La sérologie par tests immunoenzymatiques (ELISA) permet d'éva-



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

Chapitre 42

HERPESVIRIDAE :

LE CYTOMÉGALOVIRUS HUMAIN

Marie-Christine Mazon

Le nom de Cytomégalovirus provient du terme cytomégalie, proposé en 1921 par Goodpasture et Talbot pour désigner la maladie du nouveau-né caractérisée par la présence de grandes cellules à inclusions intranucléaire et intracytoplasmique dans les organes atteints. Les infections à Cytomégalovirus humain (CMVH) sont répandues dans le monde entier, leur prévalence étant d'autant plus élevée que les conditions socio-économiques sont mauvaises. Après la primo-infection, comme les autres membres de la famille des *Herpesviridae*, le CMVH persiste à l'état latent chez l'hôte et peut être responsable d'infections secondaires par réactivation du génome endogène ou par réinfection par une nouvelle souche. Les conséquences de l'infection à CMVH dépendent essentiellement de l'immunité cellulaire du sujet atteint. Le plus souvent asymptomatique chez les sujets sains, elle peut conduire à des atteintes viscérales sévères chez les patients immunodéprimés et chez le fœtus ou le nouveau-né après transmission *in utero*.

1. CARACTÈRES DU VIRUS

Cet Herpès virus 5 (HHV-5) est classé dans la sous-famille des *Betaherpesvirinae*, caractérisée par une étroite spécificité d'hôte, un long cycle de réplication et une multiplicité des sites de latence. Il a la morphologie des autres virus du groupe herpès et ne peut en être distingué en microscopie électronique.

Son génome est le plus long et le plus complexe des génomes des herpès virus connus à ce jour. Il est constitué d'une molécule d'ADN double brin linéaire d'environ 240×10^3 paires de bases, organisée en deux segments long L et court S, chacun d'eux étant flanqué de répétitions inversées. Les deux segments uniques peuvent se présenter dans l'une et l'autre des deux orientations : il en résulte quatre formes isomériques de l'ADN viral (figure 42.1).



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

greffe (le plus souvent en cause chez le receveur d'allogreffe de moelle osseuse).

L'infection à CMVH est observée, en moyenne, chez deux tiers des receveurs, quel que soit le type de transplantation. Elle survient en l'absence de traitement prophylactique entre le 1^{er} et le 4^e mois après la greffe. Elle est symptomatique deux fois sur trois en cas de primo-infection, dans 40 % des cas de réinfections et moins de 20 % des réactivations. L'apparition insidieuse d'un syndrome fébrile, accompagné de myalgies, d'arthralgies, de malaises, est habituelle. Une fièvre prolongée peut être la seule manifestation clinique de l'infection ou se compliquer d'une thrombo-leucopénie, d'une hépatite cytolytique, d'atteintes digestives, d'une cystite. La chorioretinite est rare. La pneumopathie interstitielle est une complication majeure de la greffe de moelle. Elle survient chez 20 % environ des receveurs et son évolution, en l'absence de traitement, est redoutable (90 % de mortalité). L'infection à CMVH est, en outre, un facteur déclencheur ou accélérateur du rejet ou de la GVH. De plus, elle aggrave l'immunodépression, favorisant des surinfections.

4.2.4. L'infection à CMVH au cours du SIDA

L'incidence des infections à CMVH a diminué de 80 % depuis l'instauration des traitements antirétroviraux hautement actifs qui permettent une restauration immunitaire au moins partielle. Des manifestations cliniques surviennent à un stade d'immunodépression majeure caractérisée par un nombre moyen de lymphocytes T CD4+ inférieur à 50/mm³. La rétinite, observée avant l'ère des trithérapies, chez environ 15 à 35 % des patients, reste la manifestation clinique la plus fréquente. Elle se traduit par une perte de vision progressive, d'abord unilatérale puis bilatérale en l'absence de traitement. Les ulcérations digestives, sont au deuxième rang des manifestations cliniques. Elles se localisent à l'ensemble du tractus digestif. De multiples types d'atteintes neurologiques (myéломéningoradiculites, neuropathies multifocales, encéphalites), dont l'incidence n'est pas établie, ont été décrits. La pneumopathie est exceptionnelle.

5. DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE

5.1. Diagnostic direct (tableaux 42.3 et 42.4)

— *Examen cytologique* : les cellules infectées *in vivo* sont de grande taille et possèdent les inclusions caractéristiques de l'ECP. La recherche de telles cellules dans les culots urinaires des nouveau-nés infectés n'est plus utilisée, elle est encore pratiquée dans les liquides de lavages broncho-alvéolaires et les liquides amniotiques. Elle garde tout son intérêt pour l'étude de biopsies d'organe.

— *La détection des antigènes viraux intracellulaires directement dans le prélèvement* est effectuée à l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques, par immunoperoxydase ou surtout immunofluorescence. Dans le noyau des



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

1. LES MANIFESTATIONS CLINIQUES (tableau 43.1)

En pathologie humaine, l'EBV, responsable de la mononucléose infectieuse (MNI), est associé chez le sujet immunocompétent à des proliférations lymphoïdes malignes comme le lymphome de Burkitt ou à des proliférations épithéliales comme le carcinome indifférencié du nasopharynx. Chez l'immunodéprimé, l'EBV peut être associé à des pathologies particulières : MNI aiguë fatale, lymphomes malins non hodgkiniens (LNH), lymphoproliférations et leucoplasie orale chevelue.

Immunocompétent	Immunodéprimé
Mononucléose infectieuse (primo-infection)	Syndrome de Purtilo (Syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X)
Lymphome de Burkitt	Leucoplasie chevelue de la langue
Carcinome nasopharyngé	Lymphome de Burkitt
Lymphome T centro-facial	Lymphome immunoblastique
Maladie de Hodgkin	Maladie de Hodgkin

Tableau 43.1
Pathologies liées à l'EBV

1.1. La mononucléose infectieuse

Elle survient essentiellement chez l'adolescent et l'adulte jeune avec une incidence plus marquée entre 15 et 25 ans. Elle est marquée par une angine pseudomembraneuse qui peut évoquer dans certains cas une angine érythématopultacée ou une angine diphtérique. Cette angine va être associée fréquemment à des polyadénopathies et à une splénomégalie. L'hépatomégalie et l'éruption cutanée sont plus rares. Néanmoins, il faut noter que la prise d'ampicilline entraîne un rash cutané dans 90 % des cas. Sur le plan biologique, l'hyperlymphocytose est associée à des lymphocytes atypiques correspondant en majorité à des lymphocytes CD8 activés.

Les complications sont rares, certaines dramatiques telle la rupture de rate.

1.2. La leucoplasie chevelue de la langue

Elle survient essentiellement chez le sujet immunodéprimé et plus particulièrement chez le sujet HIV+. Il s'agit d'une infection productive chronique par l'EBV des cellules épithéliales de la langue.

Cliniquement, il s'agit de stries blanchâtres verticales parallèles atteignant les bords latéraux de la langue, souvent parallèles bilatérales et pouvant atteindre la face ventrale de la langue. On la rencontre chez 10% des sujets asymptomatiques et 30 % des sujets atteints de SIDA.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

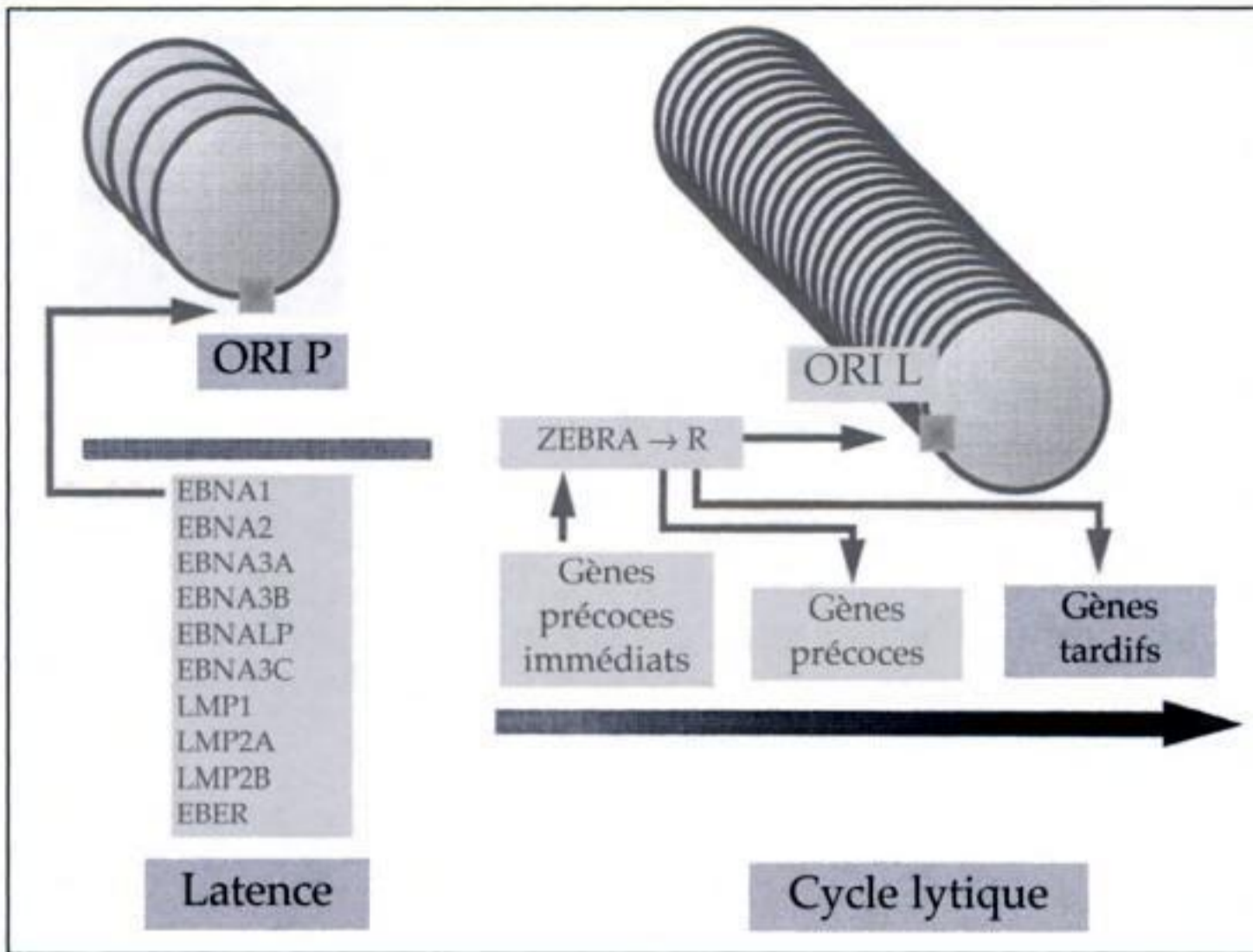


Figure 43.4

Phase de latence et phase de réplication du virus Epstein-Barr

2.3. Analyse du cycle viral dans les lignées immortalisées

Les lignées immortalisées par l'EBV peuvent être classées en deux groupes :

— **Les lignées lymphoblastoïdes (lymphoblastoid Cell Lines, LCL)**

Elles peuvent être obtenues à partir de lymphocytes de sujets séropositifs ou après infection de lymphocytes issus de sang de cordon ombilical. Dans la majorité des cas, ce sont des lignées productrices de particules virales.

— **Les lignées issues de lymphomes de Burkitt (Burkitt Lymphoma Cell Lines, BL)**

Ce sont en général des lignées non productrices de particules virales.

2.3.1. Les lignées lymphoblastoïdes

Elles présentent un phénotype complet, exprimant l'ensemble des protéines virales latentes, ainsi que les marqueurs d'activation lymphocytaire et des molécules d'adhésion leucocytaire non spécifique. Cette forme de latence a été caractérisée comme latence de type III. Enfin, 5 à 10 % des cellules sont le siège d'une réactivation virale.

2.3.2. Les lignées dérivées de lymphome de Burkitt

Les interactions entre l'EBV et les lymphocytes B ont également été étudiées dans les lignées cellulaires issues de lymphomes de Burkitt. Les cellules expriment peu de marqueurs lymphocytaires, sans marqueurs d'activation. Seule la protéine virale EBNA1 est présente. Cette forme de latence a été caractérisée comme latence de type I.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

la quantité de génome viral par différentes PCR quantitatives, en particulier PCR en temps réel, utilisant une gamme-étalon et une amplification dans une région conservée et non répétée du génome.

Patient	VCA IgG	VCA IgM	VCA IgA	EA IgG	EA IgA	EBNA1 IgG
Séronégatif (non infecté)	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
Séropositif (inf. ancienne)	40 à 640*	< 5	< 5 à 10	< 5 à 20	< 5	20 à 320
Réactivation possible	≥ 640	< 5 à 80	< 5 à 40	< 5 à 320	< 5 à 40	20 à 320
Primo-infection (ou MNI)	80 à 1280	10 à 640	< 5 à 40	< 5 à 160	< 5	< 5 à 10
L. Burkitt						
. non associé 1	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
. non associé 2	40 à 640	< 5	< 5 à 10	< 5 à 20	< 5	20 à 320
. associé EBV	640 à 5210	< 5	< 5	80 à 640 (R)	< 5	< 5 à 160
Carcinome du cavum	640 à 5120	< 5	80 à 1280	80 à 1280 (D)	40 à 160	80 à 1280

* Inverse des dernières dilutions positives. En gras : analyses indispensables
MNI : mononucléose infectieuse.

Tableau 43.3

Exemples de profils sérologiques EBV classiques en immunofluorescence

Pathologie	Ac	Ag	Génome		ARN	Isolement du virus	Culture de lymphocyte
			détection	quanti	détection		
Diagnostic infection aiguë	+++	-	(+)	-	-	(+)	(+)
Infection chronique ou maladie associée	+++	++	++	-	+	-	+
Infection ancienne	+++	-	-	-	-	-	(+)
Dépistage/donneur	++	-	+	-	-	-	-
Facteur de risque pour lymphome	+	-	-	+	+	-	-
Evolution/suivi thérapeutique	+	-	+	++	+	-	-
Epidémiologie (transmission, inf. nosocomiale)	+	-	++	-	-	++	-
Banque de virus/cellules	-	-	-	-	-	+++	+++

quanti : quantification du génome viral. Ac : examens sérologiques.
Ag : détection des antigènes du virus

Tableau 43.4

Importances respectives des marqueurs EBV dans différentes pathologies



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

4. POUVOIR PATHOGÈNE

4.1. Primo-infection

La majorité des primo-infections de l'enfant seraient inapparentes, comme pour d'autres herpesvirus humains. Certaines primo-infections sont responsables de l'exanthème subit ou 6ème maladie : le HHV-6 est isolé du sang à la phase aiguë de l'infection et la maladie est associée à une séroconversion vis-à-vis de ce virus. Certaines primo-infections sont aussi responsables de fièvres isolées, éventuellement associées à des convulsions. Des cas isolés d'hépatite aiguë, de syndrome mononucléosique et d'éruption cutanée ont été aussi décrits.

4.2. Manifestations cliniques liées à la persistance de l'infection

Le HHV-6 est un virus lymphotrope, susceptible d'interagir fortement avec le système immunitaire et donnant une infection à vie chez la grande majorité des sujets adultes. Ces propriétés rendent difficile l'étude de son rôle causal dans un grand nombre de maladies associées à des dysfonctionnements du système immunitaire car la détection du virus peut correspondre à un rôle causal direct, un rôle de cofacteur ou la simple présence d'un virus résident.

Par analogie avec le CMV, le HHV-6 est suspecté d'être l'agent d'infections opportunistes chez les sujets immunodéprimés. Lors de transplantations d'organes, on observe fréquemment des ascensions du titre des anticorps et des épisodes de virémie. Dans certains cas de pneumopathie interstitielle survenant après greffe de moelle osseuse et non associées au CMV, le HHV-6 a été retrouvé dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire et dans les biopsies pulmonaires, avec une infection très marquée des cellules épithéliales pulmonaires chez quelques sujets. Dans certaines rétinites observées au cours du SIDA, les antigènes et le génome du virus ont été détectés au sein des lésions tissulaires. Le plus souvent, le HHV-6 y était associé au CMV.

Le rôle du HHV-6 comme cofacteur dans l'infection à HIV est discuté depuis plusieurs années. La synergie entre les deux virus est évoquée sur la base de données expérimentales : les deux virus infectent les lymphocytes CD4+ et peuvent co-infecter les mêmes cellules ; le HHV-6 transactive le LTR du HIV-1 ; le HHV-6 peut faire exprimer le récepteur CD4 dans les lymphocytes CD8+, ce qui rendrait ces cellules susceptibles à l'infection par le HIV. En fait, même si le HHV-6 a été retrouvé en grande quantité dans les prélèvements nécropsiques de sujets sidéens, les données séro-épidémiologiques et de détection du HHV-6 à différents stades de l'infection à HIV ne confirment pas ce rôle de cofacteur.

Le pouvoir oncogène du HHV-6 est lui aussi très discuté. Expérimentalement, le HHV-6 peut transformer certaines cellules murines. Le virus a été détecté, chez l'homme, dans les lymphomes, le sarcome de Kaposi et dans les lésions du syndrome de Sjögren qui souvent précède la survenue d'un



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

4. DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE

À défaut d'une méthode d'isolement efficace, la détection du HHV-8 a été essentiellement pratiquée par PCR. Celle-ci a permis à la fois la détection et la quantification du génome viral. Des tests sérologiques ont été développés. Ils se fondent essentiellement sur l'immunofluorescence et sur le Western blot, la source d'antigène étant les lignées lymphocytaires chroniquement infectées par le HHV-8. Le Western blot reste du domaine de la recherche. Des tests ELISA sont en cours de développement.

Références Bibliographiques

- H. AGUT, H. COLLANDRE, J.-T. AUBIN et al., « In vitro sensitivity of human herpesvirus 6 to antiviral drugs », *Res Virol*, 1989 ; 140, pp. 219-28.
- J.-T. AUBIN, H. AGUT, H. COLLANDRE et al., « Antigenic and genetic differentiation of the two putative types of human herpesvirus 6 », *J Virol Methods* 1993 ; 41, pp. 223-34.
- Y. CHANG, E. CESARMAN, MS PESSIN et al., « Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma », *Science*, 1994 ; 266, pp. 1865-9.
- N. DUPIN, M. GRANDADAM, V. CALVEZ et al., « Herpesvirus-like DNA sequences in patients with Mediterranean Kaposi's sarcoma », *Lancet*, 1995 ; 345, pp. 761-2.
- UA GOMPERS, J. NICHOLAS, G. LAWRENCE et al., « The DNA sequence of human herpesvirus-6 : structure, coding content and genome evolution », *Virology*, 1995 ; 209, pp. 29-51.
- JN MARTIN, DE GANEM, DH OSMOND et al., « Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus 8 infection », *N Engl J Med*, 1998 ; 338, pp. 948-54.
- J. NICHOLAS, « Determination and analysis of the complete nucleotide sequence of human herpesvirus 7 », *J Virol*, 1996 ; 70, pp. 5975-5989.
- R. RENNE, W. ZHONG, B. HERNDIER et al., « Lytic growth of Kaposi's sarcoma-associated herpes virus (human herpes virus 8) in culture », *Nature Medicine*, 1996 ; 2, pp. 342-6.
- JJ RUSSO, RA BOHENZKY, MC CHIEN et al., « Nucleotide sequence of the Kaposi sarcoma associated herpesvirus (HHV-8) », *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996 ; 93, pp. 14862-7.
- SZ SALAHUDDIN, DV ABLASHI, PD MARKHAM et al., « Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders », *Science*, 1986 ; 234, pp. 596-601.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

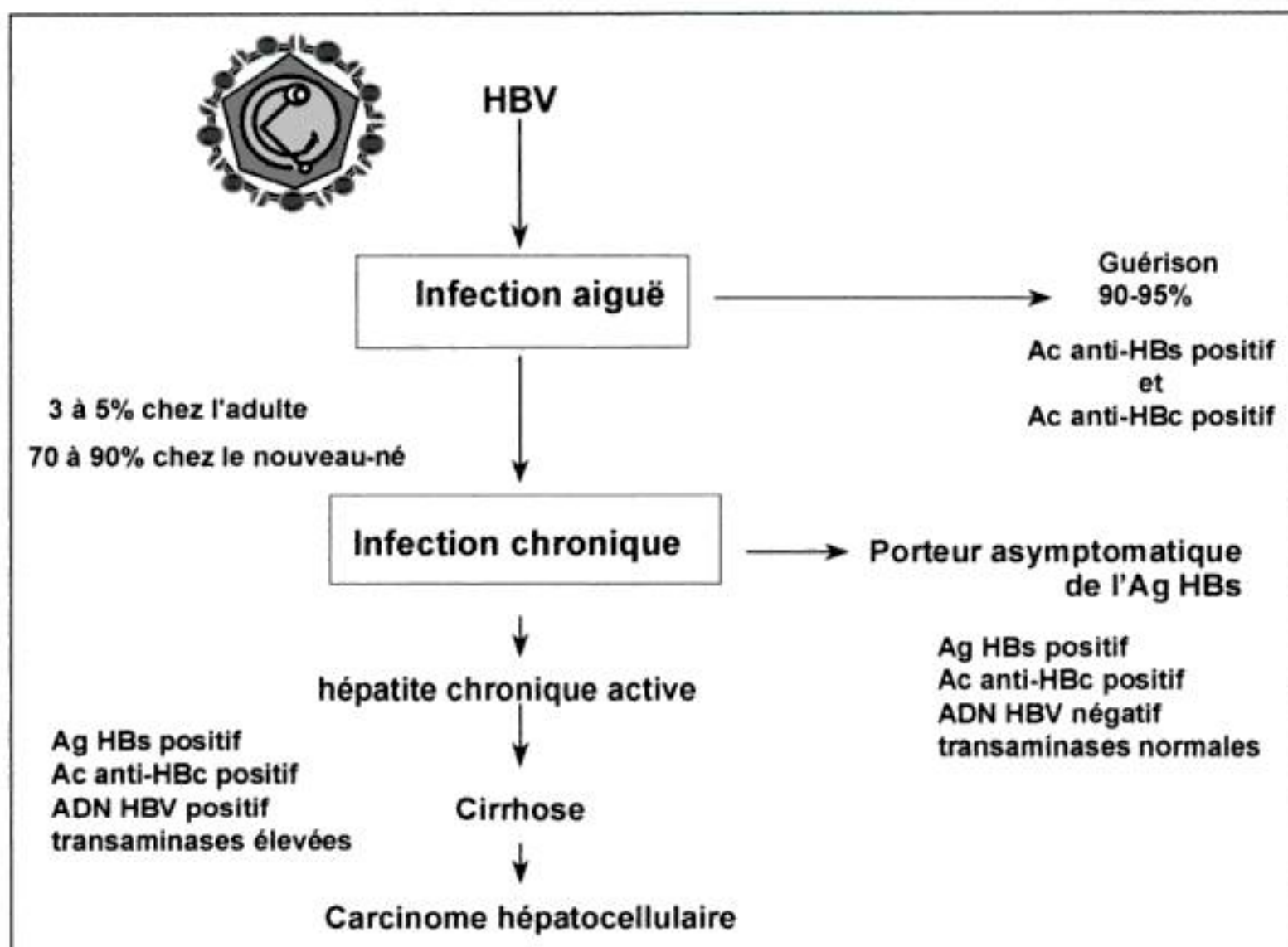


Figure 45.6
Histoire naturelle de l'infection par le HBV

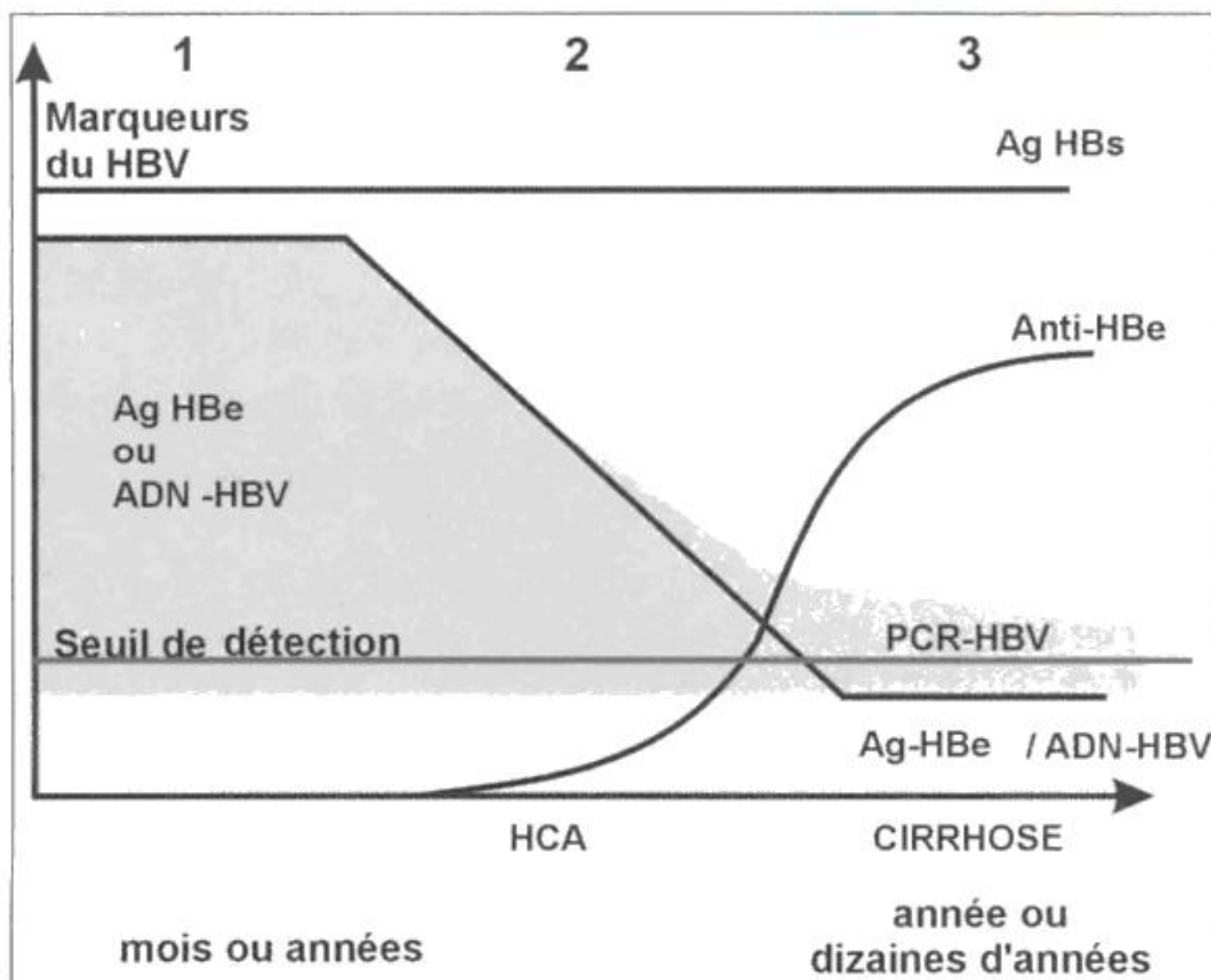


Figure 45.7
Les 3 phases de l'infection chronique B



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

1 – La fixation et la pénétration du HDV se fait grâce à la grande protéine d'enveloppe (préS1-préS2-S). 2 – Le signal de localisation nucléaire (SLN) des protéines HD attire le complexe nucléoprotéique vers le noyau des hépatocytes où se déroule la réplication. 3 – La réplication du génome ARN du HDV s'effectue par cercle roulant. Elle est indépendante du HBV. L'ARN polymérase cellulaire de type II est probablement l'enzyme permettant la réplication. La petite protéine HD est importante pour cette étape. Il se forme de grandes molécules composées de dimères et de trimères de génome se scindant en unités génomiques par un processus autocatalytique (ribozyme). 4 – Une partie de cet ARN sert d'ARN messenger et code pour les protéines D. 5 – Une autre se re-circularise et de nouveaux brins génomiques sont recopiés par le même mécanisme. Le processus d'auto-clivage et d'auto-ligation ressemble à l'excision de certains introns. Les ribozymes dépendent d'une structure tertiaire de l'ARN génomique et de l'ARN anti-génomique. Le clivage de l'ARN se produit spécifiquement à la position 688/689 pour l'ARN génomique et 900/901 pour l'ARN anti-génomique. 6 – L'« édition » correspond à une modification post-transcriptionnelle de la séquence nucléotidique de l'ARN du HDV à une position précise. Au cours de la réplication du HDV, une mutation à la position 1012 apparaît, transformant le codon d'arrêt de synthèse de la petite protéine (UAG), en codon tryptophane (UGG). La synthèse évoluerait donc au long du cycle infectieux de la petite à la grande protéine. 7 – La présence de molécules grandes protéines suffit alors à inhiber la réplication virale et à 8 – assembler les particules infectieuses par une interaction protéine-protéine. Le site de polymérisation et surtout la fixation d'acides gras (isoprénylation) sur la grande protéine jouent un rôle important. Il semblerait que les ribonucléoprotéines soient alors expulsées hors du noyau. Une interaction spécifique avec les Ag HBs du HBV induirait la sortie du HDV de la cellule.

Dans l'espèce humaine, le virus se multiplie dans le foie. Le virus est également transmissible expérimentalement au chimpanzé et à la marmotte. Cette transmission n'est possible que si ces deux mammifères sont également infectés par un hépadnavirus (virus de l'hépatite B pour le chimpanzé ou virus de l'hépatite de la marmotte (WHV) pour la marmotte). Le cycle cellulaire de multiplication virale est représenté figure 45.9

Le terme de **virus satellite** prend ici toute sa signification. L'Ag HBs du virus de l'hépatite B est indispensable dans le cycle du HDV. Cependant la présence du HBV n'est pas indispensable à la réplication de l'ARN Delta. Il est classique, en revanche, de constater que l'infection par le virus de l'hépatite D inhibe la réplication du virus de l'hépatite B. Outre la compétition avec les protéines d'enveloppe du HBV, la petite protéine HD inhiberait la transcription des ARN du HBV.

2. ÉPIDÉMIOLOGIE

L'infection par le HDV pose un problème de santé publique dans les zones endémiques pour le HBV et, dans les groupes à risque d'infection, dans les zones non endémiques. La proportion de porteurs d'Ag HBs infectés par le HDV est estimée à 5 %.

Dans les zones d'endémie, l'infection au HDV se traduit par des épidémies explosives. Ainsi, des épidémies d'hépatites delta ont été observées à Naples en 1977, chez les Indiens Yupca du Venezuela en 1981... Ces épidémies sont caractérisées par leurs gravités. En revanche, le HDV semble peu répandu dans le Sud-Est asiatique malgré la très forte prévalence de l'infection par le HBV. Les zones non endémiques sont situées en Europe du Nord et de l'Ouest et en Amérique du Nord.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

- C. BRÉCHOT, *Molecular mechanisms of hepatitis B and C viruses related liver carcinogenesis*, sous presse.
- C. BRÉCHOT, S. POL, *Hépatites virales*, Paris, Éditions ESTEM, coll. *Sciences en Marche*, 1993.
- C. SUREAU, « Le virus de l'hépatite delta et sa réplication », *Virologie*, 1997, 1, pp. 51-59.
- A. GOUDEAU, « Médicaments actifs contre les virus des hépatites », *La Revue du Praticien*, 1997, 47, pp. 640-645.
- SM LEMON, DL THOMAS, « Vaccines to prevent viral hepatitis », *New England Journal of Medicine*, 1997, 336, pp. 196-204.
- Site internet BIAM (médicaments, vaccins) <http://www.cri.ensmp.fr/biam/accueil.html>



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

virus humains ont été identifiés, l'ensemble constituant les lentivirus des primates. Les SIV sont des virus qui ont été isolés chez des singes africains vivant en liberté (singe vert -*Cercopithecus aethiops*, *C. pygerythrus*, *C. tantalus* et *C. sabaues* -, mangabey -*Cercocebus atys* -, mandrill -*Papio sphynx* -, chimpanzé -*Pan troglodytes* -, Cercopithèque à diadème -*Cercopithecus mitis albobularis* -), ou chez des macaques (singes asiatiques) uniquement en captivité. Comme le montre la figure 46.3, certains virus simiens sont indissociables des virus humains. Ainsi le virus de chimpanzé SIVcpz est intégré dans le type HIV-1. De même, le virus du mangabey SIVsm est intégré dans le type HIV-2. Les données épidémiologiques et ces éléments virologiques sont en faveur d'une origine africaine du HIV, et de plusieurs événements indépendants de transmission inter-espèces.

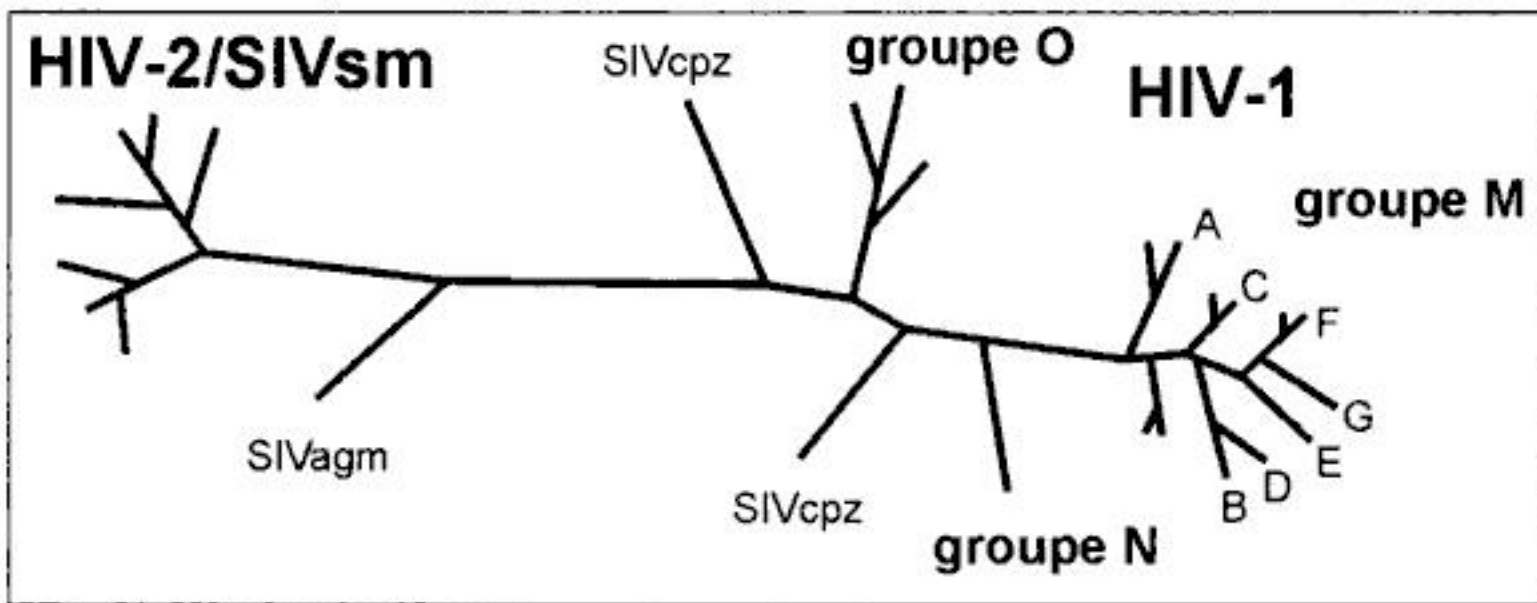


Figure 46.3

Arbre phylogénétique montrant les relations entre les lentivirus des primates

Parmi les variants de type HIV-1, trois groupes ont été clairement identifiés. Le groupe M (pour : majeur) inclut la quasi-totalité des variants isolés de par le monde et est lui-même séparé en 8 sous-types A à H, auxquels un 9ème, I, et un dixième, J, pourraient être ajoutés (figure 46.3). Cette classification repose en grande partie sur l'analyse phylogénétique des séquences nucléotidiques de la région C2-V3 de l'enveloppe virale. Les groupes O (pour « outlier ») et N (pour « non M-non O ») rassemblent un nombre limité de variants très éloignés de ceux du groupe M et isolés quasi-exclusivement chez des patients originaires de certaines régions d'Afrique centrale, particulièrement du Cameroun et des pays voisins. Bien que beaucoup plus limité que le HIV-1 dans sa diffusion mondiale, le HIV-2 peut être également classé en différents sous-types.

Il est indispensable de rappeler les aspects relatifs et non définitifs de ces classifications liés aux limitations techniques (séquençage uniquement de certaines régions) et épidémiologiques (études effectuées uniquement dans certaines régions du monde et dans certaines populations). L'aspect relatif des classifications est particulièrement illustré par le fait que certains génotypes sont définis par l'analyse d'un seul gène, mais ne peuvent pas être individualisés si l'analyse phylogénétique est réalisée avec un autre gène. À titre d'exemple, les isolats de génotype E sont identifiés grâce au gène d'enve-



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

étaient infectés par le HIV dans le monde, dont 25 millions en Afrique subsaharienne (tableau 46.2).

La diffusion du HIV-1 est mondiale. Cependant, l'épidémie concerne essentiellement certaines populations à risque dans les pays industrialisés (homosexuels masculins, toxicomanes) alors que dans les pays en développement l'ensemble de la population est touchée, du fait de la transmission hétérosexuelle. L'Asie, épargnée jusqu'au milieu des années 80, ne l'est plus. L'incidence de l'infection HIV y est d'ailleurs une des plus élevées, notamment en Thaïlande et en Inde. L'incidence est également élevée dans les pays d'Europe Centrale et de l'Est où le mode de transmission principal est lié à l'utilisation de drogues injectables.

Le HIV-2 est présent pratiquement exclusivement en Afrique de l'Ouest, et a pour l'instant peu diffusé dans d'autres régions du monde. De par leurs relations avec l'Afrique de l'Ouest, la France et le Portugal sont les pays occidentaux les plus concernés par le HIV-2. On estime en France qu'il y a approximativement un sujet HIV-2 séropositif pour 80 à 100 sujets HIV-1 positifs.

En France, au 31 décembre 1999, 51521 cas de SIDA avaient été recensés depuis le début de l'épidémie. Parmi les groupes à risque, les homosexuels/bisexuels masculins dominant (43,9 % des cas de SIDA), suivis par les toxicomanes utilisant des drogues injectables (23,0 % des cas). On note une augmentation régulière de la part de la contamination par voie hétérosexuelle, de 13 % avant 1989 à 40,9 % des cas de SIDA diagnostiqués en 1999.

	Début de l'épidémie	Nombre de personnes infectées	Principaux modes de transmission
Amérique du Nord Europe de l'Ouest Australie / Japon	fin 70 début 80	1,5 million	homosexuel toxicomanie IV hétérosexuel
Europe Centrale et de l'Est	début 90	700 000	toxicomanie IV homosexuel
Afrique sub-saharienne	fin 70 début 80	25 millions	hétérosexuel mère-enfant
Amérique latine	fin 70 début 80	1,4 million	homosexuel toxicomanie IV hétérosexuel
Caraïbes	fin 70 début 80	390 000	hétérosexuel
Asie du Sud et Sud-Est	fin 80	5,8 millions	hétérosexuel toxicomanie IV

Tableau 46.2

Caractéristiques de l'épidémie dans différentes régions du monde (données OMS 2000)



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

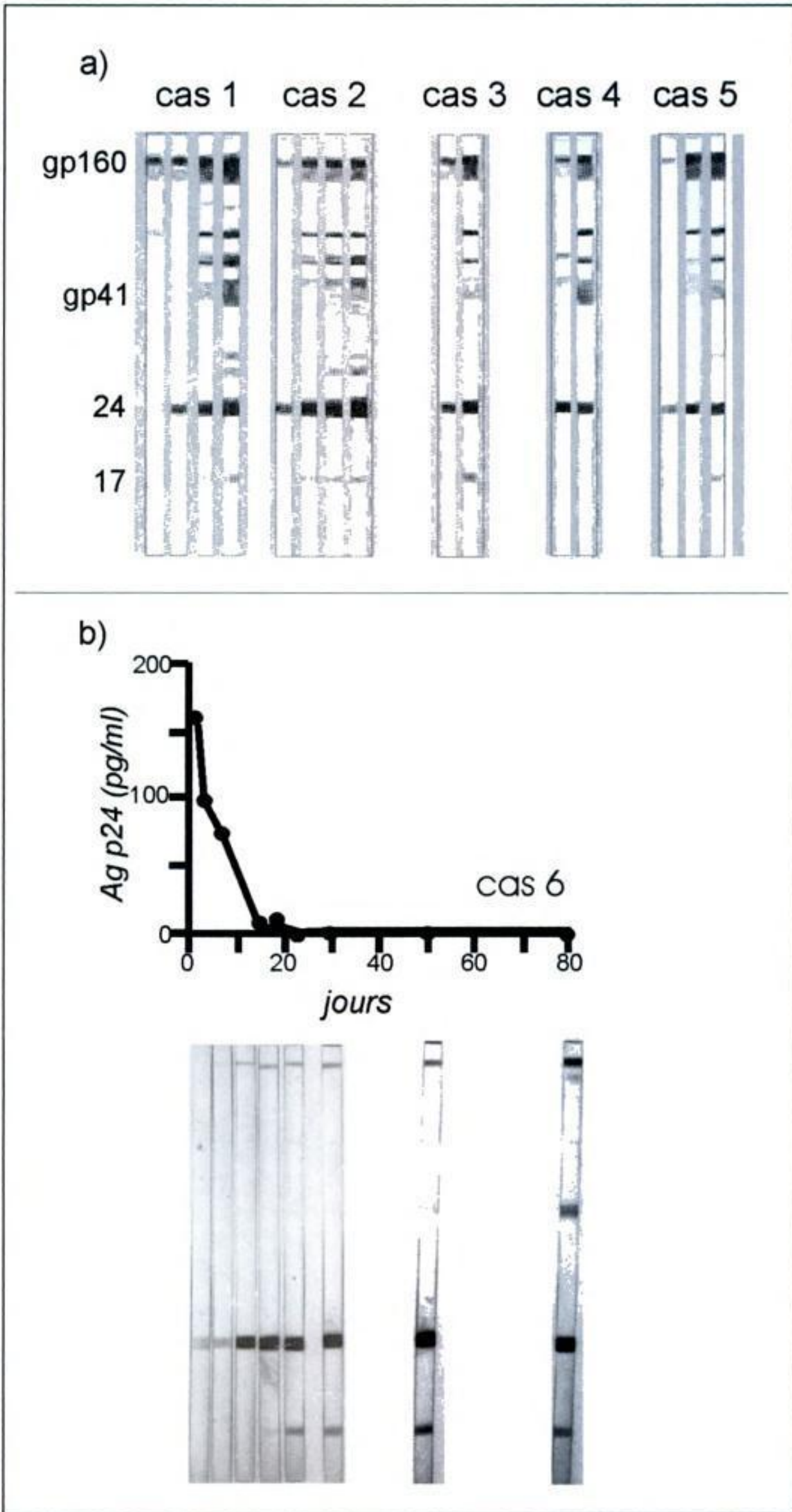


Figure 46.6

Images représentatives de western blots HIV-1 lors de séroconversions

(a) Cinq cas représentatifs. (b) Analyse de prélèvements séquentiels montrant la cinétique de l'antigène p24 lors d'une primo-infection



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

Chapitre 47

LES VIRUS HTLV

(HUMAN T-CELL LYMPHOTROPIC VIRUS)

Gérard Agius

Virus : famille *Retroviridae* ; genre *Deltaretrovirus* regroupant les HTLV-BLV-STLV ; deux types HTLV-1 et HTLV-2. Virus enveloppé, deux molécules d'ARN monocaténaire ; ces virus infectent les lymphocytes CD4. Pouvoir oncogène lié au gène transactivateur *tax*. **Tax** : rôle de transactivateur de l'expression virale, activation de promoteurs hétérologues (IL-2, GM-CSF, c-fos ...).

Épidémiologie : transmission par contacts sexuels, de la mère à l'enfant (rôle de l'allaitement maternel) et le sang uniquement quand il contient des lymphocytes. Infection endémique au Japon, Caraïbes, Afrique sub-saharienne et plusieurs régions d'Amérique du sud ; répartition hétérogène au sein des foyers. Séropositivité augmente avec l'âge et est plus élevé chez la femme que chez l'homme. En Europe et aux États-Unis, l'incidence de l'infection augmente chez les toxicomanes.

Manifestations cliniques : seulement 1 à 5 % des individus infectés par HTLV-1 développeront après 20 à 30 ans une **leucémie aiguë à cellules T de l'adulte (ATL)** ; HTLV-1 est également responsable de la **paraparésie spastique tropicale (PST)**, maladie démyélinisante d'incubation plus courte mais d'incidence plus faible que l'ATL. HTLV-2 n'est associé actuellement à aucune maladie.

Diagnostic virologique : essentiellement sérologique : **dépistage par ELISA** puis confirmation en Western Blot, utilisation de peptides synthétiques ou de la PCR pour différencier les infections à HTLV-1 de celles à HTLV-2. La PCR permet la mise en évidence de l'ADN proviral.

Traitement, prévention : traitement utilisant anti-rétroviraux et interféron à l'essai pour l'ATL, corticothérapie et immunomodulateurs pour la PST. Prévention repose sur le dépistage sérologique obligatoire chez les donneurs de sang, de sperme et d'organes. Utilisation de préservatifs pour la prévention de la transmission sexuelle et contre-indication de l'allaitement maternel pour la prévention de la transmission mère-enfant. Vaccins en cours d'élaboration.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

Chapitre 48

LES AGENTS TRANSMISSIBLES NON CONVENTIONNELS OU PRIONS

Dominique Dormont

Les agents transmissibles non conventionnels (ATNC) ou prions sont à l'origine de maladies neurodégénératives mortelles touchant l'homme et l'animal, les encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles (ESST). Ces maladies se caractérisent par une longue période d'incubation cliniquement silencieuse, dont la durée est toujours importante au regard de l'espérance de vie de l'individu infecté, et par l'évolution subaiguë du tableau clinique à la phase d'état. Elles ont été décrites à la fois chez l'homme et dans le règne animal chez les ovins, les caprins, les bovins, le vison, les ruminants sauvages, et le chat. Chez l'homme, il s'agit de Kuru, de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ), du syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (SGSS) et de l'insomnie fatale (IF). Chez l'animal, les ESST comprennent la tremblante naturelle du mouton et de la chèvre, la maladie du dépérissement chronique des ruminants sauvages, l'encéphalopathie transmissible du vison, l'encéphalopathie spongiforme féline et l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB).

Les lésions histopathologiques sont exclusivement localisées au système nerveux central ; elles sont toujours d'allure dégénérative, sans œdème cérébral, ni infiltrat macrophagique ou lymphocytaire massif, ni démyélinisation. De plus, l'observation en microscopie électronique ne permet pas de mettre en évidence de structure évocatrice d'un micro-organisme malgré les titres infectieux très élevés présents dans le système nerveux central.

Sur le plan biochimique, la seule anomalie détectable et spécifique est l'accumulation d'une forme anormale d'une protéine de l'hôte, la PrP (protéine du prion) [27, 33]. Chez l'individu non infecté, la protéine PrP normale (PrP^c) est présente essentiellement dans le système nerveux central mais aussi dans le système immunitaire. Chez l'individu infecté, la PrP s'accumule dans les cellules sous une forme pathologique résistante aux enzymes dégradant les protéines: on parlera alors de PrP^{sc} ou PrP^{res} [1, 31]. Cette accumulation est proportionnelle au titre infectieux dans les modèles animaux d'ESST.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

une mutation du codon 178. Pour certains auteurs, la position des mutations conditionnerait l'évolutivité et la symptomatologie clinique. Les insertions et les délétions intéressent la zone des octapeptides répétées de la portion N-terminale de la PrP ; si les insertions semblent toutes associées à l'apparition d'une ESST, les délétions peuvent se rencontrer en l'absence de toute pathologie neurodégénérative.

5. DIAGNOSTIC DES ESST HUMAINES

Le diagnostic est ESST humaines est avant tout neuropathologique : c'est la mise en évidence des signes histopathologiques cardinaux des ESST (spongieuse du neurophile, gliose et mort neuronale) associée à la détection par immunohistochimie de la PrP résistante à la protéinase K qui permet d'affirmer le diagnostic, en dehors de la transmission expérimentale à l'animal toujours très longue et peu utilisable en pratique courante.

La mise en évidence de la PrP-res en Western Blot peut aussi permettre de faire le diagnostic chez un patient ayant une clinique évocatrice. Il faut toutefois noter que le taux de PrP-res peut varier d'une zone du système nerveux central à une autre.

Du vivant du patient, en dehors de la biopsie cérébrale, la présence d'anomalies pseudopériodiques à l'électroencéphalogramme ou la présence de protéine 14-3-3 détectable dans le LCR sont des indicateurs forts du diagnostic d'ESST humaine sporadique ou familiale.

Par ailleurs, dans les formes familiales, la mise en évidence d'une mutation dans le gène *PRNP* est un argument puissant pour le diagnostic de forme familiale d'ESST.

Il faut toutefois noter que, dans les formes iatrogéniques liées à l'hormone de croissance extractive et dans la nouvelle variante de la MCJ, la protéine 14-3-3 est très rarement positive dans le LCR (elle peut l'être tardivement au cours de l'évolution).

Enfin, pour ce qui est de la nouvelle variante de la MCJ, en dehors de la clinique et de la longueur inhabituelle de l'évolution (14 mois en moyenne) la détection de PrP-res dans les organes lymphoïdes (amygdales, ganglions ou appendice) signe quasiment le diagnostic, et la présence de signaux hyperdenses dans le pulvinar à l'IRM peut être considérée comme évocatrice dans un contexte clinique compatible.

6. TRAITEMENT ET PRÉVENTION

6.1. Traitement

Il n'existe pas à ce jour de traitement curatif ou palliatif des ESST humaines ou animales. Toutefois, quelques molécules ont fait la preuve de leur efficacité dans les modèles animaux, dès lors qu'elles sont administrées au moment de l'infection expérimentale. Il s'agit :



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

Les **rotavirus du groupe A** représentent sans aucun doute l'agent étiologique majeur des gastro-entérites infantiles. Celles-ci surviennent par épidémies hivernales dans les pays tempérés. Elles touchent principalement les enfants entre 6 et 24 mois ; ces virus sont incriminés dans plus de 50 % des gastro-entérites infantiles et plus de 90 % des enfants ayant atteint l'âge de trois ans ont été en contact avec ce virus et ont acquis des anticorps. Chez les enfants plus âgés et les adultes (sauf chez les vieillards et les immunodéprimés), les infections sont en règle asymptomatiques et contribuent à la dissémination du virus.

L'épidémiologie des infections à **rotavirus des groupes B et C** est encore mal définie. Les épidémies dues au rotavirus du groupe B n'ont été décrites qu'en Chine et les études sérologiques ne semblent pas impliquer ce groupe de rotavirus dans d'autres pays. Au contraire, la diffusion des rotavirus du groupe C est beaucoup plus large et des épidémies de gastro-entérites ont été décrites en Europe, Asie et Amérique. La fréquence de ces gastro-entérites a une prédominance hivernale en pays tempérés. Leur symptomatologie est souvent bénigne et ne motive pas une hospitalisation. L'importance de ce virus dans l'étiologie des diarrhées est probablement modeste. Bien qu'approximatifs, les résultats publiés retrouvent ce virus dans 1 à 4,7 % des selles diarrhéiques ; les enquêtes sérologiques effectuées en Angleterre et au Brésil sont en faveur d'infections survenant tardivement dans l'enfance avec une faible séroprévalence avant 5 ans qui augmente lentement à 30 à 40 % à l'âge adulte.

Les **calicivirus** sont reconnus comme le principal agent viral responsable des gastro-entérites survenant dans les collectivités et touchant toutes les tranches d'âge. L'origine de la contamination peut être commune et souvent hydrique ou alimentaire, notamment par les coquillages, mais elle peut aussi être interhumaine. Dans ces cas, les virus identifiés appartiennent au genre *Norovirus* (« Norwalk-like virus ») avec ces dernières années prédominance du génogroupe II en Europe.

Les gastro-entérites endémiques hivernales peuvent également être dues aux calicivirus. Elles sont sous estimées, car les gastro-entérites hivernales à calicivirus sont très souvent bénignes et soignées à domicile sans qu'un diagnostic étiologique soit posé. La recherche systématique par biologie moléculaire des calicivirus montre l'importance de ces virus dans les gastro-entérites hivernales communautaires. Ils sont le deuxième agent étiologique après les rotavirus.

Les **astrovirus** sont responsables de 2 à 9 % des gastro-entérites infantiles communautaires et peuvent être à l'origine d'infections nosocomiales et dans les collectivités. La transmission du virus est interhumaine (voie féco-orale), et on note une nette prédominance hivernale dans les pays tempérés ou durant la saison des pluies dans les pays tropicaux. La symptomatologie de ces infections est généralement modérée. Toutes les tranches d'âge peuvent être concernées, mais les enfants et les personnes âgées sont les cibles principales; les enquêtes sérologiques de prévalence indiquent que 70 % des enfants ont été en contact avec ce virus durant les cinq premières années de leur vie.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

2. LES HÉPATITES VIRALES

Les hépatites virales correspondent à une inflammation du foie liée à la réponse immune secondaire à l'agression virale. Des aspects de nécrose hépatocytaire sont souvent associés, parfois expliqués par le rôle cytopathogène direct du virus.

La contamination se fait par voie entérale pour le HAV et HEV (mode féco-oral, contamination du réseau hydrique...). Elle survient par voie parentérale pour le HCV et le HBV. À côté de la transmission par voie sanguine efficace pour les 3 virus, les transmissions par voie sexuelle et surtout par voie materno-néonatale sont fréquentes pour le HBV.

2.1. Les hépatites virales aiguës

2.1.1. Les formes cliniques

— **Forme asymptomatique** : c'est la forme la plus fréquente puisqu'elle représente 80 à 90 % des cas (à l'exception peut-être de l'hépatite E). La recherche d'une infection antérieure par un virus hépatotrope (par exemple : conseil avant un voyage) ne peut donc pas reposer uniquement sur l'interrogatoire à la recherche d'antécédents d'hépatite clinique.

— **Forme aiguë symptomatique** : l'incubation est variable selon les virus. Les hépatites au HAV et au HCV ont une incubation plus courte (15 à 45 jours) que celles liées au virus de l'hépatite B (plusieurs mois). La phase prodromique, pré-ictérique, peut s'étendre sur 5 à 15 jours et associe asthénie, anorexie, douleurs abdominales, fièvre modérée, arthralgies et plus rarement éruption urticarienne. L'ictère s'installe progressivement et peut refléter une coloration isolée des muqueuses conjonctivales (subictère conjonctival) ou par une coloration franche de la peau. Les urines foncées et les selles décolorées soulignent également les troubles de la sécrétion de la bilirubine (principalement retrouvée sous forme glycuco-conjuguée dans le sang). À la phase d'état, l'élévation des transaminases (ALAT > ASAT) dépasse classiquement 10 fois la normale (syndrome de **cytolyse hépatique**) et peut atteindre plus de 100 fois la normale. Après la phase aiguë, l'asthénie persiste pendant plusieurs mois.

— **Forme fulminante** : l'hépatite s'associe à un syndrome d'**insuffisance hépato-cellulaire** apprécié biologiquement par une diminution du facteur V de la coagulation. Le retentissement clinique du dysfonctionnement hépatique se traduit par une encéphalopathie hépatique (stade I : fétor, stade II : désorientation, stade III : coma) aggravée par des épisodes d'hypoglycémie ou d'hémorragies. L'évolution est souvent marquée par une aggravation de l'encéphalopathie et le décès survient dans plus de 90 % des cas en l'absence d'une transplantation hépatique. La prévalence des formes ictériques fulminantes est inférieure à 1 pour mille dans le cas des hépatites A, inférieure à 1 % en cas d'infection par le HBV et de 1 à 5 % lors d'une infection conjointe par le HDV. Les formes fulminantes sont rarissimes lors d'une hépatite C. En



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

Mode d'accès au système nerveux central	Virus
Hématogène	HSV (nouveau-né) CMV EBV entérovirus HIV rougeole oreillons arbovirus
Voie neuronale	HSV rage VZV
Voie olfactive	HSV (?) rage (rare) arbovirus (rare)

Le tableau 52.2
représentation du mode d'accès au SNC des différents virus
(D'après Johnson et Whitley)

1. ÉLÉMENTS DU DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE

1.1. Diagnostic direct

Le diagnostic direct au sens strict repose sur la mise en évidence du virus ou de ses constituants dans le compartiment où siège l'infection : liquide céphalo-rachidien (LCR), plus rarement tissu cérébral (biopsie).

L'isolement du virus reste la méthode de référence. Les prélèvements de LCR sont inoculés aux cultures cellulaires (cellules fibroblastiques, lignées continues, et si possible cellules de première explantation), et à l'animal dans certains cas (souriceaux nouveau-nés pour les coxsackievirus A, virus de la rage, arbovirus). Le taux de réussite de l'isolement viral dépend de la date du prélèvement par rapport au début de l'infection, qui doit être le plus précoce possible, avant l'apparition des anticorps capables de complexer le virus, et avant tout traitement antiviral. Il dépend également des conditions de stockage et de transport des échantillons: ceux-ci doivent être acheminés le plus rapidement possible, à 4° C, ou à défaut stockés à -80° C.

Du fait de ces contraintes, la sensibilité des techniques de culture est insuffisante.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

clinique est spécifique de l'agent, évoluant sur un mode subaigu ou chronique, et qui ont la particularité de ne pas être associés à un syndrome infectieux.

5.1. La LESS

La leuco-encéphalite sclérosante subaiguë de la rougeole survient chez des enfants de 5 à 15 ans sans déficit immunitaire évident, ayant fait une rougeole le plus souvent avant l'âge de 2 ans. Le mécanisme semble lié à la présence de mutants viraux défectifs, avec une accumulation de nucléocapsides virales dans les cellules nerveuses qui entraîne leur destruction. La présentation clinique est évocatrice, associant une détérioration intellectuelle, des myoclonies, des déficits moteurs. Dans le LCR, le nombre d'éléments et la protéinorachie ne sont pas élevés. L'interféron alpha est négatif dans le LCR. Il existe un aspect oligoclonal de la zone des immunoglobulines à l'électrophorèse du LCR, et une sécrétion intra-thécale majeure d'anticorps anti-rougeole, sur laquelle repose le diagnostic biologique. L'isolement viral est négatif à partir du LCR, mais il est parfois positif à partir de tissu cérébral obtenu par biopsie, et cocultivé avec des cellules permissives pour le virus de la rougeole.

5.2. La LEMP

La leuco-encéphalopathie multifocale progressive survient chez des adultes ou des enfants immunodéprimés, par réactivation d'un polyomavirus (virus JC) latent. La lésion de base est une destruction des oligodendrocytes avec démyélinisation. La détérioration intellectuelle associée au caractère multifocal et asymétrique des lésions fait évoquer le diagnostic. La formule cytologique et biochimique du LCR est normale le plus souvent. Le diagnostic est porté par la PCR dans le LCR, mettant en évidence le génome du virus JC.

5.3. La myélite due au virus HTLV-1

La paraparésie spastique tropicale et la myélopathie liée au HTLV-1 ont été décrites respectivement aux Caraïbes et au Japon, chez des sujets infectés par le virus HTLV-1. Le mécanisme des lésions est encore mal connu : l'expression virale est difficile à détecter dans les lésions médullaires. C'est une myélopathie démyélinisante d'évolution lentement progressive sans rémission, associant des troubles moteurs, sensitifs et sphinctériens. Le diagnostic est essentiellement sérologique, avec une synthèse intra-thécale d'anticorps spécifiques. Le virus peut être isolé du LCR ou son génome peut y être détecté par PCR.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

cytes T (CTL). Les protéines virales utilisées sont la protéine de capsid L1 et les protéines transformantes E6 et E7.

2. INFECTION GÉNITALE À HERPES VIRUS

2.1. Épidémiologie

L'incidence exacte de l'infection herpétique est difficile à estimer en raison de la grande variabilité des manifestations cliniques allant des formes parfaitement asymptomatiques aux formes très sévères voire létales. On constate une augmentation globale de l'infection avec une incidence croissante des formes symptomatiques et une augmentation des séroprévalences HSV-1 et HSV-2.

2.1.1. Les infections génitales symptomatiques

En France, le nombre actuel d'infections herpétiques génitales symptomatiques primaires ou récurrentes est estimé à environ 600 000 par an. L'incidence des infections symptomatiques a augmenté de 200 % entre 1981 et 1994 au Royaume-Uni. Dans certains pays dont les USA et le Royaume-Uni, 20 à 60 % des primo-infections génitales sont associées à HSV-1. Cette proportion a augmenté au cours des années en raison des changements des habitudes sexuelles. Les infections génitales féminines à l'HSV-1 sont plus précoces et plus souvent symptomatiques que les infections par HSV-2. L'infection initiale par HSV-1 diminue la fréquence de l'infection ultérieure par HSV-2, en augmente la proportion de formes asymptomatiques et en diminue la durée des manifestations cliniques.

2.1.2. Séroprévalence HSV-1 et HSV-2

Globalement 60 à 85 % de la population de plus de 60 ans est séropositive pour HSV-1. L'âge, le bas niveau socio-économique, la race et l'intensité de l'activité sexuelle sont les principaux facteurs de risque associés à la séropositivité HSV-1. Les facteurs de risque associés à la séropositivité HSV-2 sont l'âge, la race blanche, le nombre de partenaires sexuels, la précocité du premier rapport, le bas niveau socio-économique, l'infection HIV, les antécédents de maladies sexuellement transmissibles. L'utilisation d'une protection lors des rapports sexuels est un moyen efficace de prévention de la contamination.

2.2. Clinique

2.2.1. La primo-infection

Les primo-infections génitales par HSV-1 et par HSV-2 sont de sévérité et de durée identiques. Elles peuvent être asymptomatiques et passer inaperçues. L'âge médian de la primo-infection symptomatique se situe entre 20 et 24 ans. Chez la femme, l'infection se manifeste par une éruption multivésiculaire douloureuse qui débute aux petites lèvres. Les vésicules très superfi-



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

fois sur 2 une éruption plus ou moins typique, une fois sur 4 une notion de contagé et une fois sur 4 il n'y a aucun signe d'alarme. Rappelons qu'un titre élevé d'anticorps rubéoliques n'est pas en soi un signe d'alarme.

Le diagnostic de l'infection maternelle exige le recours au laboratoire, indiqué devant tout exanthème maculeux, papuleux ou purpurique, survenant chez une femme enceinte ou dans son entourage. C'est un immunodiagnostic à la recherche d'une montée du titre des anticorps rubéoliques entre un premier sérum (S1) prélevé le plus tôt possible et un 2^e sérum (S2) prélevé 2 semaines après une éruption mais, notons le bien, 3 à 4 semaines après un contagé possible chez une femme séronégative. La montée des anticorps est une variation de titre d'au moins 1 à 4 en IHA et une variation de densité optique d'au moins 1 à 2 en ELISA. La primo-infection est confirmée par la détection d'IgM rubéoliques dont on sait la fugacité (elles disparaissent 3 à 6 semaines après l'éruption ou 5 à 8 semaines après le contagé). Point important, les anticorps peuvent atteindre très rapidement le plateau, chez une femme prélevée pour S1 plus de deux jours après une éruption ou plus de deux semaines après un contagé. Au delà de ces délais, un titre d'anticorps rubéoliques positif en plateau oblige à rechercher les IgM rubéoliques sur S1. Il existe un autre moyen d'attribuer à une primo-infection récente un titre d'anticorps rubéolique positif : c'est la détermination de l'index d'activité des anticorps IgG en technique ELISA, un index < 25 % étant un signe d'infection récente, un index > 75 % un signe d'infection ancienne.

Chez l'enfant, l'embryopathie comporte cataracte, malformations cardiaques et surdité. Le diagnostic de l'infection est aisé à la naissance, par détection du virus sécrété en abondance et par détection d'IgM rubéoliques qui, ne pouvant traverser la barrière placentaire, viennent nécessairement de l'enfant.

L'interruption prophylactique de grossesse est à discuter en fonction du risque d'anomalies rubéoliques qui est lié à l'âge de la grossesse lors de la primo-infection (de 85 % de 5 à 8 semaines d'aménorrhée, de 50 % de 9 à 12 semaines, de 16 % de 13 à 20 semaines, nul au delà et avant les dernières règles). La véritable mesure préventive est la vaccination élargie, sans sérologie préalable, des garçons et filles entre 12 et 15 mois en association avec le vaccin oreillons et rougeole (ROR), avec rappel entre 3 et 6 ans ; sinon c'est la vaccination tardive des préadolescentes entre 11 et 13 ans, des femmes avant grossesse, de toute accouchée séronégative ou ignorant son statut immunitaire, cela avant sortie de la maternité.

3. L'HERPÈS NÉONATAL

Il touche une à cinq grossesses pour 10 000. La mortalité en est de 50 %, avec séquelles neuropsychiques chez 50 % des survivants. On observe 1 cas d'infection à HSV-1 pour 4 cas d'infection à HSV-2, ce qui témoigne de l'origine génitale maternelle de presque tous les herpès néonataux, généralement contractés par l'enfant au passage dans la filière génitale. Les signes d'alarme chez la mère correspondent à 4 situations possibles : 1) une primo-infection



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

La prévention de la transmission materno-fœtale a donné, elle aussi, des résultats encourageants, quasi inespérés. Dans le protocole américano-français ACTG 076 ANRS 024, la prescription d'AZT, dès la 14^e semaine de grossesse, en per partum en perfusion intraveineuse, et en sirop chez le nouveau-né pour 6 semaines, a obtenu une réduction des 2/3 des contaminations materno-fœtales. Le problème est maintenant d'alléger ce protocole, d'y intégrer des associations d'antiviraux et de trouver des formules applicables aux pays pauvres. Une part des contaminations se faisant lors du passage du fœtus dans la filière génitale, il est certainement important de pratiquer un lavage du canal vaginal à la Bétadine®, d'éviter les gestes tels que amniocentèse, pose de forceps, monitoring par électrodes de scalp, épisiotomie. L'intérêt de la césarienne, non démontré jusqu'ici, est à reconsidérer en l'évaluant avant les contractions dont on pense qu'elles favorisent les échanges sanguins materno-fœtaux.

L'allaitement au sein a pu être à l'origine de contamination de l'enfant, mais il reste conseillé dans les pays où l'allaitement artificiel est très risqué.

Toutes ces mesures ne doivent pas faire perdre de vue que la véritable prévention consiste à éviter l'infection des futures mères.

7. L'HÉPATITE B

L'endémie à HBV, qui touche jusqu'à 20 % des sujets habitant dans certains pays tropicaux d'Afrique ou d'Asie, est alimentée essentiellement par les contaminations materno-fœtales. C'est très rarement une hépatite aiguë B en dernier trimestre de grossesse qui est en cause. C'est un portage maternel chronique d'antigène HBs, d'autant plus redoutable qu'il est associé à des signes de réplication virale : antigène HBe présent dans le sang, anticorps anti-HBe absent, DNA viral présent. Le risque de transmission de l'infection à l'enfant est alors de 90 %, tandis qu'il est déjà de 5 à 20 % en l'absence d'antigène HBe.

L'enfant infecté est généralement asymptomatique à la naissance mais il va évoluer dans 90 % des cas vers le portage chronique, avec toute la vie devant lui pour développer les complications à long terme du portage chronique : il risque dans 40 % des cas de mourir prématurément à l'âge mûr d'hépatite chronique active, de cirrhose ou de cancer primitif du foie.

Cependant l'infection materno-fœtale se prête à une prévention efficace. Elle survient en effet per partum le jour de la naissance ou dans les jours qui suivent. Ainsi une sérovaccination, dans les 12 premières heures de vie si possible, peut l'éviter. C'est l'association de la première des 3 doses du vaccin contre l'hépatite B (antigène HBs recombinant) à 0,3 ml/kg d'immunoglobulines à titre élevé d'anticorps HBs. Cette administration d'immunoglobulines est à répéter à un mois (avec la 2^e dose de vaccin) si la mère est antigène HBe positive.

En France où, dans les grandes villes à population multi-ethnique, 1,5 % des femmes sont porteuses chroniques d'antigène HBs, on fait un dépistage



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

Chapitre 56

MÉDECINE INTERNE ET VIRUS

Jean-François Besancenot, Alin Turcu, Philip Bielefeld, Laurent Levêque

I – VIRUS, MALADIES SYSTÉMIQUES ET RHUMATOLOGIE

En dépit de nombreuses données expérimentales et cliniques, l'origine de la plupart des maladies systémiques et/ou auto-immunes (MSAI) reste mal connue. Outre le terrain génétique considéré comme déterminant, divers facteurs étiopathogéniques sont incriminés : environnementaux, hormonaux, et aussi agents infectieux bactériens ou viraux. Ainsi, des virus semblent impliqués, par effet direct ou plutôt par le biais d'une modification de la réponse immune. Divers mécanismes immunopathologiques ont été proposés : mimétisme moléculaire, soi modifié, effet superantigénique, rupture de tolérance, augmentation de l'expression des antigènes de classe II, augmentation locale de la production de cytokines (IFN γ et TNF α notamment), dysrégulation du réseau idiotypique... Aucun d'entre eux ne rend compte à lui seul de l'ensemble des phénomènes observés au cours de ces affections de nosologie complexe.

1. LUPUS ÉRYTHÉMATEUX SYSTÉMIQUE

C'est le prototype des MSAI. Les divers auto-anticorps rencontrés au cours de cette affection contribuent directement aux manifestations auto-immunes observées. Un certain nombre d'entre eux sont sécrétés en réponse à une activation spécifique d'antigène. Des agents infectieux, notamment viraux, pourraient être en cause dans la diminution de la tolérance aux auto-antigènes et les phénomènes auto-immuns qui en résultent. La sécrétion de cytokines (TNF, IL-1, IFN...) induite par l'infection virale et l'activation lymphocytaire, pourrait expliquer l'amplification de la dysrégulation immunitaire et la réaction inflammatoire observée.

Le rôle pathogène d'un virus a été fortement suggéré dans certains modèles expérimentaux. Chez l'Homme, divers virus ont été incriminés dans



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

gique (encore appelé polyenthésopathie ou syndrome polyalgique idiopathique diffus), sont de description récente ; ils ont acquis depuis quelques années une place croissante dans les consultations de rhumatologie et de médecine interne. Des agents viraux, entérovirus notamment, ont été incriminés, mais en dépit du nombre considérable de travaux publiés depuis une dizaine d'années, on ne dispose pas de preuves réelles de leur responsabilité. Des facteurs psycho-comportementaux, des perturbations neuro-endocrines...semblent jouer un rôle clé.

II – AFFECTIONS SPÉCIFIQUES D'ORGANE ET VIRUS

Nous ne reviendrons pas ici sur les infections virales à tropisme hépatique, intestinal, neurologique, pulmonaire... qui ont été abordées dans d'autres chapitres. Nous allons décrire brièvement les atteintes endocriniennes, cardiaques, rénales ou hématologiques pour lesquelles la responsabilité de virus est avérée ou suspectée.

1. GLANDES ENDOCRINES ET VIRUS

1.1. Hypophyse

— Des tableaux d'insuffisance hypophysaire globale avec diabète insipide sont décrits au cours des encéphalites herpétiques. Le CMV peut provoquer lui-aussi chez des patients immuno-déprimés un panhypopituitarisme par destruction hypothalamo-hypophysaire.

— Dans certains cas de SIDA a été noté un déficit d'activité d'hormone de croissance (GH) attribué à une cytotoxicité virale directe avec apparition de cellules géantes multi-nucléées au niveau de l'hypophyse et à une résistance périphérique à la GH. Dans ce même contexte sont décrites des hyperprolactinémies responsables d'un hypogonadisme hypergonadotrope. Les réserves d'ACTH sont abaissées chez les sujets séro-positifs pour le HIV par le biais d'une hyperstimulation hypothalamique (CRF).

— L'origine virale de certains adénomes hypophysaires a été évoquée devant la présence d'inclusions virales dans les cellules tumorales pituitaires de plusieurs patients atteints d'acromégalie.

1.2. Thyroïde

— La thyroïdite subaiguë de Quervain et considérée comme d'origine virale serait secondaire à diverses infections notamment de localisation ORL. Des



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

5.1. Hyperleucocytoses

— Si la plupart des viroses donnent des neutropénies transitoires, réversibles en quelques jours ou en quelques semaines, elles peuvent plus rarement être accompagnées d'une hyperneutrophilie, notamment au début de leur évolution.

— Diverses infections virales sont à l'origine d'hyperlymphocytoses matures, d'hyperbasophilies, et de la majorité des syndromes mononucléosiques.

5.2. Cytopénies

— Les **purpuras thrombopéniques immunologiques aigus** sont fréquemment précédés par une infection virale, qui en est alors considérée comme responsable. Surtout observés chez l'enfant, ils guérissent le plus souvent, avec ou sans traitement, en quelques jours à plusieurs mois. Les infections rhino-pharyngées saisonnières, la rougeole, la rubéole, la varicelle les gastro-entérites virales les oreillons et, en fait, tous les virus, sont incriminés. Par ailleurs, des thrombopénies de mécanismes divers ont été fréquemment observées au cours de l'infection par le HIV.

— Des **anémies hémolytiques (AH) auto-immunes** peuvent également succéder à une infection virale, notamment chez l'enfant. Elles prennent alors volontiers l'aspect d'une anémie aiguë transitoire. Divers virus sont cités : CMV, HZV, virus de l'hépatite...et surtout le virus Epstein-Barr : au cours de la MNI, l'incidence de l'AH est faible, mais la fréquence des agglutinines froides anti-i y est particulièrement élevée.

— Les **anémies aplastiques (AA)** (ou aplasies médullaires) infectieuses sont classiques, mais rares. Parmi les étiologies virales, l'aplasie post-hépatitique est la plus fréquente. Elle survient presque toujours chez des sujets jeunes (moins de 30 ans), au décours (délai de moins de 2 mois le plus souvent) d'une hépatite virale le plus souvent non-A, non-B, non-C et non-G. Une aplasie médullaire survient en période post-greffe chez environ 1/3 des patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique pour une hépatite fulminante. Les patients atteints d'AA post-hépatitique présentent une activation prononcée des lymphocytes T cytotoxiques, et répondent en règle favorablement aux immunosuppresseurs, ce qui plaide en faveur d'un mécanisme immunologique. D'autres virus ont été incriminés dans la survenue d'AA : virus Epstein-Barr, CMV, rubéole, varicelle. L'infection par le HIV peut également entraîner des aplasies par des mécanismes variés.

— Le parvovirus B19 peut entraîner, chez les patients porteurs d'une anémie hémolytique constitutionnelle (drépanocytose, sphérocytose héréditaire...), une **érythroblastopénie aiguë** transitoire par inhibition directe des progéniteurs érythroblastiques.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

2.1.3. Cytomégalovirus (CMV)

Les infections à CMV sont très fréquemment observées chez les sujets immunodéprimés, en particulier chez les transplantés et les sujets atteints de SIDA.

2.1.3.1. Transplantés

Chez ces patients, l'expression clinique de l'infection à CMV est variable, allant de la forme asymptomatique aux formes sévères avec des atteintes viscérales telles que pneumonie interstitielle, atteintes digestives, hépatite, encéphalite, rétinite, formes disséminées. La forme habituelle de cette infection chez les transplantés se manifeste par un syndrome fébrile et algique avec neutropénie et élévation des transaminases. Chez les transplantés séronégatifs pour le CMV avant transplantation, la transmission du CMV par la moelle ou l'organe du donneur ou par transfusion sanguine peut déterminer une primo-infection le plus souvent symptomatique (80 %) avec une plus grande fréquence de formes sévères. Chez les sujets séropositifs avant transplantation, les réactivations sont fréquentes, survenant chez environ 70 % des sujets. Elles sont plus fréquemment asymptomatiques que les primo-infections. L'infection à CMV pourrait avoir des répercussions sur l'organe transplanté en favorisant les réactions de rejet par l'intermédiaire de mécanismes immunopathologiques. L'efficacité du traitement antiviral, qui chez les transplantés repose essentiellement sur l'administration de ganciclovir, a grandement réduit la morbidité et la mortalité liées au CMV chez ces patients. Un traitement précoce, instauré dès l'apparition d'une virémie ou d'une antigénémie (antigène pp65), permet de prévenir l'apparition des manifestations cliniques. Chez les transplantés à risque de primo-infection (receveur séronégatif/donneur séropositif) un traitement prophylactique est recommandé.

2.1.3.2. SIDA

Chez les patients infectés par HIV, la co-infection par le CMV est très fréquente car ces deux virus ont des modes de transmission similaires. La réactivation du CMV au cours du SIDA, mise en évidence par l'observation d'une virémie ou la positivité de l'antigénémie pp65, s'observe fréquemment chez les sujets ayant moins de 100 CD4⁺/mm³. Le développement d'une maladie à CMV intervient principalement chez des patients présentant un taux de CD4⁺ inférieur à 50/mm³. Au cours du SIDA, la rétinite est la forme la plus fréquente de maladie à CMV, observée chez environ 20 % des patients à un stade avancé de la maladie. Les atteintes du tractus digestif sont également fréquentes: oesophagite, gastrite, colite, lésions ano-rectales. Les atteintes neurologiques observées à un stade très avancé de la maladie sont représentées par l'encéphalite à CMV ou, moins fréquemment, une neuropathie périphérique multifocale. Le traitement de la maladie à CMV chez le SIDA fait appel à l'utilisation d'antiviraux (tableau 57.3). Dans ces affections, le traitement d'attaque est suivi par un traitement d'entretien, généralement à demi-dose. La progression de la rétinite est habituellement stoppée par le traitement d'attaque, mais une reprise est généralement observée après quelques semaines sous traitement d'entretien. Les atteintes neurologiques



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

nosocomiale ; les infections mixtes chez un même individu ne sont pas rares sans que cela semble avoir de conséquences sur la gravité de la symptomatologie. Si l'on met à part les infections à rotavirus en maternité sur lesquelles nous reviendrons, aucune souche virale particulière n'a été spécifiquement impliquée dans la survenue d'infections nosocomiales. Le risque maximum de ces infections se situe durant les épidémies notamment hivernales pour les infections respiratoires et les gastro-entérites.

Les infections nosocomiales peuvent être liées à un traitement (hémodialyse, immunoglobulines, facteur de croissance, greffe d'organe ou transfusion sanguine) ou des investigations diagnostiques invasives (endoscopie, cathétérisme...). La transmission du virus est facilitée par la persistance du virus dans l'organisme du patient source.

1.2. La durée d'incubation du virus concerné est décisive pour définir une infection nosocomiale virale

Les critères utilisés pour définir une infection nosocomiale virale sont décisifs pour apprécier l'importance des infections nosocomiales en santé publique. Ceux-ci reposent essentiellement sur la prise en compte de la durée de l'incubation qui est variable d'un virus à l'autre et dont la détermination peut être d'ailleurs difficile. Le paramètre le plus pertinent semble être la **médiane** car les distributions des durées d'incubation sont asymétriques. La moyenne ou le classique délai de 48 heures parfois utilisés ne sont pas adéquats et expliquent les sous ou sur-estimations de certains travaux. On retiendra par exemple, 3 jours d'incubation pour le rotavirus et 5 jours pour le RSV. Par ailleurs, le relevé des infections nosocomiales peut être sous-estimé s'il ne prend pas en compte les infections survenant après la sortie du patient mais manifestement acquises durant l'hospitalisation.

1.3. La transmission des infections nosocomiales s'effectue selon les modes épidémiologiques classiques.

— **Les transmissions féco-orale et aérienne – directe ou indirecte –** sont les plus fréquentes en milieu pédiatrique, gériatologique et chez les immunodéprimés. Pour un virus, le mode de transmission peut être multiple. Par exemple les virus des gastro-entérites dont la voie de transmission principale est féco-orale peuvent également être transmis par voie aérienne, notamment lors des vomissements. Plusieurs facteurs concourent à l'extrême contagiosité des virus dans les collectivités : **la période d'infectivité et la persistance des virus dans le milieu extérieur.**

La période d'infectivité est variable selon les virus (tableaux 7.3, 58.1 et 58.2). Elle peut précéder l'apparition des signes cliniques et se poursuivre après leur disparition (figure 7.4) ; pour quelques virus responsables d'infections chroniques, par exemple le HIV, les virus des hépatites B et C, la période d'infectivité peut persister tout au long de la vie du patient infecté.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

D'autres virus, les virus influenza, parainfluenza 3, rhinovirus et adénovirus (sérotypes 1 à 7), sont également responsables d'infections nosocomiales respiratoires (tableau 58.2). La symptomatologie est proche de celle observée avec le RSV, la confirmation des premiers cas d'infection à RSV est impossible sans diagnostic virologique.

— **La prévention des infections nosocomiales à RSV et à rotavirus** en collectivités d'enfants repose sur plusieurs mesures inégales en faisabilité et en efficacité. Certaines mesures doivent être systématiques et s'appliquent à tous les virus. Le lavage soigneux des mains avant et après chaque soin, mais aussi à l'entrée et à la sortie de chaque chambre est la mesure essentielle de la prévention. Toutefois, pour être efficace le lavage des mains doit utiliser des solutions antiseptiques adaptées au virus en cause, notamment au rotavirus qui est le plus résistant. Le port de gants à usage unique et d'une surblouse, changés après chaque soin ou contact avec une surface contaminée est d'une efficacité parfaitement démontrée pour la prévention des infections à rotavirus. Ces mesures, ainsi que le port de masque, ont été discutées pour le RSV. Elles sont toutefois recommandées pour les soins rapprochés et une étude récente montre leur efficacité. Le port de lunettes spéciales pour protéger les yeux et le nez du personnel soignant est efficace mais mal accepté.

La désinfection régulière des plans de soins, de change et autres surfaces ou objets de l'environnement est impérative et nécessite des désinfectants efficaces. Le Dakin® s'avère être le désinfectant de choix pour lutter contre les infections à rotavirus.

La limitation des visites, l'isolement géographique ou le regroupement des patients infectés, la signalisation des cas sont des mesures préventives à mettre en place durant les périodes épidémiques. Une surveillance virologique active, d'abord pratiquée chez les enfants symptomatiques, permet d'alerter le service des risques épidémiques et de renforcer les mesures d'hygiène. Ensuite, une détection plus systématique est nécessaire pour identifier les enfants infectés, symptomatiques ou non. Durant les épidémies virales (essentiellement à RSV), les enfants présentant des pathologies pouvant entraîner des infections graves doivent éviter l'hospitalisation ou être isolés. Le succès de ces mesures implique la participation de l'ensemble du personnel médical et non médical. Cela nécessite un programme de formation et une « sensibilisation » continue durant les périodes épidémiques. Sous ces conditions, l'efficacité de ces mesures permet une réduction significative des infections nosocomiales (figure 58.3), et des économies substantielles puisque chaque infection nosocomiale prolonge en moyenne de 4 jours l'hospitalisation de l'enfant.

Les moyens de prévention spécifiques des infections à RSV ou à rotavirus sont jusqu'à présent limités. La première tentative de vaccination anti-RSV durant les années 60 a été un grave échec et aucun vaccin n'est actuellement disponible. Les stratégies de vaccin contre le RSV ou le rotavirus ont en cours de développement. Elles s'orientent vers l'utilisation de vaccins vivants atténués, de vaccins subunitaires synthétiques ou recombinants.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

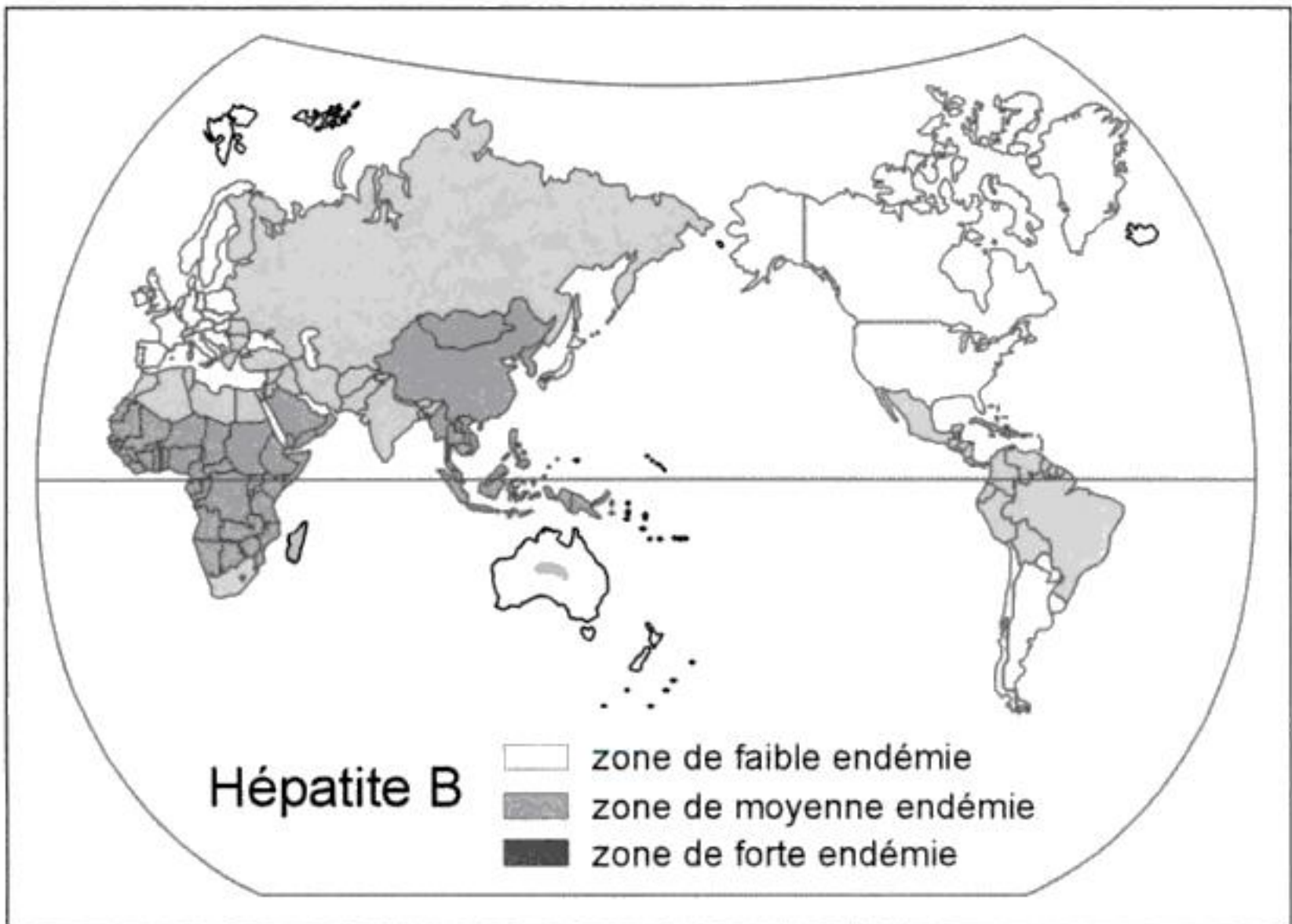


You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

Les principales MST virales sont les infections à **herpes virus**, à **papillomavirus** (responsables des condylomes), et surtout l'infection par le **HIV** et par le virus de **l'hépatite B** (carte n° 59.4). Pour cette dernière, le risque toute forme confondue est estimé à 1/250 voyageurs. La systématisation du vaccin contre l'hépatite B réduit considérablement ce risque. Néanmoins, nombre d'adultes ne sont pas vaccinés et un voyage est l'occasion de mettre à jour cette vaccination pour les voyageurs non immuns se rendant dans les pays de moyenne et forte endémie (Afrique sub-saharienne, Asie, Amérique Centrale et du Sud).



Carte n° 59.4

Répartition géographique de l'hépatite B dans le monde

(D'après Éric Caumes, *Santé et Voyages*, Édition 2000, Aventis Pasteur MSD)

1.2. Les infections virales de répartition géographique limitée

1.2.1. Les arboviroses

Les arboviroses sont des infections virales transmises à l'homme par injection de salive virulente lors de la piqûre par un arthropode hématophage infecté (moustiques, phlébotomes, tiques...). Il en existe plus d'une centaine appartenant à 5 grandes familles virales réparties sur les 5 continents. Les principales arboviroses sont la fièvre jaune, la dengue, l'encéphalite à tique et l'encéphalite japonaise.

Les caractéristiques cliniques communes à ces arboviroses sont :

- une incubation courte (inférieure à 15 jours)
- la grande fréquence des formes asymptomatiques



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

Espèce : *Influenza A virus* [FLUAV], sous-types circulant : H1N1 et H3N2 (récemment 2 épidémies de grippe étaient dues aux sous-types H5N1 et H9N2 transmis du poulet à l'homme)

- Genre : *Influenzavirus B*
Espèce *Influenza B virus* [FLUBV],
- Genre : *Influenzavirus C*
Espèce : *Influenza C virus* [FLUCV]

➤ Famille : *Arenaviridae*

- Genre : *Arenavirus*
* Groupe des virus européens et africains :
Espèces :

Lymphocytic choriomeningitis virus [LCMV], (virus de la chorioméningite lymphocytaire)

Lassa virus [LASV],

- * Groupe des virus américains :

Junin virus [JUNV],

Machupo virus [MACV],

Sabia virus [SABV],

Guanarito virus [GTOV]

Whitewater Arroyo virus [WWAV]

- Genre : *Arterivirus*
Espèce(s) type(s) : virus de l'artérite équine

➤ Famille : *Bunyaviridae*

- Genre : *Orthobunyavirus*
Espèce : *California encephalitis virus* [CEV], (virus de l'encéphalite Californienne)
souches : La Crosse virus [LACV] et Tahyna virus [TAHV]
- Genre : *Hantavirus*
Espèce :
Hantaan virus [HTNV], (virus Hantaan)
Sin Nombre virus [SNV], (virus Sin Nombre)
Puumala virus [PUUV], (virus Puumala)
Seoul virus [SEOV], (virus Séoul)
- Genre : *Nairovirus*
Espèce : *Crimean-Congo virus* [CCHFV], (virus de la fièvre hémorragique Crimée-Congo)
- Genre : *Phlebovirus*
Espèce : *Rift Valley fever virus* [RVFV], (virus de la Vallée du Rift)

ssRNA Satellites

- Genre : *Deltavirus*
Espèce : *Hepatitis delta virus* [HDV], 3 génotypes, (virus de l'hépatite delta)

VIRUS À ARN DOUBLE BRIN

➤ Famille : *Reoviridae*

- Genre : *Orthoreovirus*



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

- Myocardite infectieuse aiguë** (acute infectious myocarditis) : coxsackievirus B1-B5, A4 et 16 et échovirus (surtout les sérotypes 9, 11 et 22 (*Enterovirus*, *Picornaviridae*)) adénovirus type 2 (*Adenoviridae*), HCV (*Flaviviridae*), virus de la varicelle-zona (*Herpesviridae*), parvovirus B19 (*Parvoviridae*), virus de la fièvre à tique du Colorado (*Coltivirus*, *Reoviridae*).
- Myocardite infectieuse chronique** (infectious myocarditis) : coxsackievirus B1-B5, A4 et 16 et échovirus (surtout les sérotypes 9, 11 et 22 (*Enterovirus*, *Picornaviridae*)).
- Myocardiopathie chronique dilatée** (infectious myocarditis) : coxsackievirus B1-B5, A4 et 16 et échovirus (surtout les sérotypes 9, 11 et 22 (*Enterovirus*, *Picornaviridae*)).
- Myosite** : VIH, HTLV-1 (*Retroviridae*), virus de la grippe (*Myxoviridae*), Coxsackie B (*Enterovirus*, *Picornaviridae*) voir aussi chapitre 56.
- Myrmécie** (verruë plantaire profonde unique) : HPV (*Papillomaviridae*).

N

- Nasopharynx (carcinome du)** (nasopharynx carcinoma) : EBV (*Herpesviridae*).
- Néoplasies intra-épithéliales du col** (cervical squamous carcinoma) : HPV (*Papillomaviridae*).
- Néphropathie** (nephropathy) : virus Hantaan, virus Pumala (*Bunyaviridae*), virus de l'hépatite B (*Hepadnaviridae*), virus de la fièvre jaune (*Flaviviridae*), virus Marburg, virus Ebola (*Filoviridae*), HIV (*Retroviridae*).
- Nodules des trayeurs** (contagious ecthyma) : *Parapoxvirus* (*Poxviridae*).

O

- Orchite** (orchitis) : virus des oreillons (*Paramyxoviridae*).
- Oreillons** (mumps) : virus des oreillons (*Mumps virus*, *Paramyxoviridae*).
- Orf** (orf or contagious ecthyma) : Orfvirus (*Poxviridae*).
- Ovarite** (ovaritis) : virus des oreillons (*Paramyxoviridae*).

P

- Pancréatite** (pancreatitis) : virus des oreillons (*Paramyxoviridae*).
- Panencéphalite sclérosante subaiguë** (subacute sclerosing panencephalitis) ou encéphalite de Van Bogaert (Van Bogaert's encephalitis) ou leuco-encéphalite sclérosante subaiguë (subacute sclerosing leucoencephalitis) : virus de la rougeole (*Paramyxoviridae*).
- Papilloma** (papillomas, squamous papilloma) : HPV (*Papillomaviridae*).
- Papillomatose laryngée** (laryngeal papillomatosis or laryngeal papilloma) : HPV 6 et 11 (*Papillomaviridae*).
- Papillomatose orale** (oral papillomatosis, oral papilloma) : HPV 13 et 32 (*Papillomaviridae*).
- Papulose bowénoïde (bowenoid papulosis)** : HPV (*Papillomaviridae*).
- Paralysie** (paralysis, palsy) : poliovirus, entérovirus 71, coxsackievirus B (*Picornaviridae*).
- Paraplégie (ou parésie ou paraparésie) spastique tropicale** (tropical spastic paraplegia or paresis/HTLV-1 associated myelopathy) : HTLV-1 (*Retroviridae*).
- Parotidite** (parotitis) : virus des oreillons (*Paramyxoviridae*).
- Périartérite noueuse (PAN)** (periarteritis nodosa) : virus de l'hépatite B (*Hepadnaviridae*).
- Péricardite infectieuse** (infectious pericarditis) : coxsackievirus B1-B5 (*Enterovirus*, *Picornaviridae*).



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

2.1. Induction de la réponse	75
2.1.1. Transformation et présentation des antigènes, complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et récepteurs lymphocytaires	75
2.1.2. Les antigènes viraux.	78
2.1.3. Les lymphocytes T	79
2.1.4. Les cytokines.	80
2.1.5. Les lymphocytes B et les anticorps	80
2.2. Effecteurs de la réponse immunitaire antivirale spécifique	82
2.2.1. Cytolyse immune par les LTC	82
2.2.2. Réaction d'hypersensibilité retardée (HSR)	83
2.2.3. Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant d'anticorps (ADCC)	83
2.2.4. Anticorps antiviraux	83
2.3. Rôles respectifs des anticorps et de la réponse à médiation cellulaire dans la prévention et la guérison d'une infection virale	84
II – LES INTERFÉRONS	85
1. GÈNES ET PROTÉINES.	86
2. CELLULES PRODUCTRICES	86
3. INTERFÉRONS ET MALADIES INFECTIEUSES	87
3.1. Infections aiguës	87
3.2. Infections chroniques	87
3.3. Infections du système nerveux central	88
4. RÔLE DES INTERFÉRONS DANS L'INFECTION VIRALE	88
5. MÉCANISME DE L'ACTIVITÉ ANTIVIRALE DES INTERFÉRONS.	90
5.1. Protéines antivirales	92
5.2. Résistance à l'effet antiviral.	92
6. AUTRES EFFETS BIOLOGIQUES DES INTERFÉRONS.	92
6.1. Effet sur la mitose des cellules normales et tumorales.	92
6.2. Effet sur la réponse immunitaire.	93
6.3. L'activité antitumorale	94
7. UTILISATION DE L'INTERFÉRON EN THÉRAPEUTIQUE	94
7.1. Pharmacocinétique et modes d'administration	94
7.2. Thérapeutique antivirale	94
7.3. Thérapeutique antitumorale	95
Chapitre 5	
PATHOGÉNÈSE DES INFECTIONS VIRALES	97
1. PROPAGATION DU VIRUS DANS L'ORGANISME.	98
1.1. Voies de pénétration	98
1.1.1. Au niveau cutané	98
1.1.2. Au niveau des muqueuses	99
1.1.2.1. Muqueuses respiratoires	99
1.1.2.2. Muqueuse oropharyngée	100
1.1.2.3. Muqueuses digestives	100
1.1.2.4. Muqueuses génitales	100
1.1.2.5. Conjonctive	100
1.1.3. Passage transplacentaire	101
1.2. Diffusion du virus.	101
1.2.1. Système réticulo-histiocytaire.	101
1.2.2. Voie lymphatique et sanguine	102
1.2.3. Voie nerveuse	102
1.3. Organes cibles	102
1.3.1. Facteurs du tropisme	102

1.3.1.1. <i>Sensibilité</i>	103
1.3.1.2. <i>Permissivité</i>	104
1.3.2. Les différents organes-cibles	104
1.3.2.1. <i>Peau</i>	104
1.3.2.2. <i>Voies respiratoires</i>	105
1.3.2.3. <i>Tube digestif</i>	105
1.3.2.4. <i>Foie</i>	106
1.3.2.5. <i>Système nerveux</i>	106
1.3.2.6. <i>Œil</i>	106
1.3.2.7. <i>Cœur</i>	107
1.3.2.8. <i>Rein</i>	107
1.3.2.9. <i>Glandes</i>	107
1.3.2.10. <i>Organes lymphoïdes</i>	107
1.3.2.11. <i>Sang et organes hématopoïétiques</i>	107
1.3.2.12. <i>Embryon et fœtus</i>	108
1.4. Voies d'excrétion	108
1.4.1. Les voies respiratoires	108
1.4.2. La salive	108
1.4.3. Les larmes	108
1.4.4. Les lésions cutané-muqueuses	108
1.4.5. Les selles	108
1.4.6. Les urines	109
1.4.7. Les sécrétions génitales	109
1.4.8. Le lait	109
2. LES DIFFÉRENTS TYPES D'INFECTION VIRALE	109
2.1. Infections aiguës	109
2.1.1. <i>Infections aiguës localisées</i>	109
2.1.2. <i>Infections aiguës généralisées</i>	109
2.2. Infections persistantes	110
2.2.1. <i>Infections latentes</i>	111
2.2.2. <i>Infections chroniques</i>	111
3. FACTEURS INTERVENANT DANS LA PATHOGÉNÈSE	114
3.1. Facteurs liés au virus	114
3.1.1. <i>Quantité de virus</i>	114
3.1.2. <i>Voie d'inoculation</i>	114
3.1.3. <i>Cytopathogénicité</i>	114
3.1.4. <i>Échappement du virus à la réponse immunitaire</i>	115
3.1.4.1. <i>Latence</i>	115
3.1.4.2. <i>Variabilité génétique</i>	115
3.1.4.3. <i>Inhibition de l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)</i>	116
3.1.4. <i>Résistance aux antiviraux</i>	116
3.1.5. <i>Bases moléculaires de la pathogénicité</i>	116
3.2. Facteurs liés à l'hôte	117
3.2.1. Infections virales et déficits immunitaires	118
3.2.1.1. <i>Infections virales chez les immunodéprimés</i>	118
3.2.1.2. <i>Déficits immunitaires d'origine virale</i>	119
3.2.2. Rôle de la réponse immunitaire dans la pathogénèse des infections virales	119
3.2.2.1. <i>Réponse immunitaire non spécifique</i>	119
3.2.2.1.1. <i>Réaction inflammatoire</i>	119
3.2.2.1.2. <i>Rôle des cytokines</i>	120
3.2.2.2. <i>Réponse anticorps</i>	121

3.2.2.2.1. <i>Anticorps facilitateurs</i>	121
3.2.2.2.2. <i>Complexes immuns</i>	122
3.2.2.3. <i>Réponse cytotoxique</i>	122
3.2.2.4. <i>Infections virales et auto-immunité</i>	123
4. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION À HIV	125
4.1. La cytotoxicité virale	125
4.2. Cytotoxicité indirecte : l'apoptose ou la mort programmée de la cellule	126
4.3. Lyse CTL-dépendante des cellules infectées	127
4.4. Théorie du Superantigène	127
4.5. Rôle de l'activation cellulaire	128
4.6. Épuisement du système immunitaire	128
4.7. Variabilité des souches	129
4.8. Restauration du système immunitaire sous traitement antirétroviral	129
 Chapitre 6	
LE POUVOIR ONCOGÈNE DES VIRUS	131
1. LA NOTION DE POUVOIR ONCOGÈNE	132
2. IMMORTALISATION ET TRANSFORMATION	133
2.1. Le virus persiste-t-il dans la cellule ?	134
2.2. Sous quelle forme persiste le génome viral ?	135
2.2.1. Génome libre ou intégré	135
2.2.2. Génome entier ou partiel	135
2.3. Quel est le rôle du génome viral dans la transformation ?	135
3. RÉTROVIRUS ET ONCOGÈNES	136
3.1. Réplication des rétrovirus	136
3.2. Le virus du Sarcome de Rous (RSV) : modèle des rétrovirus oncogènes ...	138
3.3. Découverte du premier oncogène : l'oncogène viral Src	138
3.4. Du proto-oncogène à l'oncogène	140
3.5. Rôle du virus ALV dans le développement des cancers chez le poulet	141
3.6. les rétrovirus sont des agents transformants particulièrement efficaces ...	142
4. DES ONCOGÈNES VIRAUX AUX ONCOGÈNES CELLULAIRES	143
5. RÔLE DES VIRUS DANS LA GENÈSE DES CANCERS	144
6. MOYENS D'ÉTUDE DES TUMEURS VIRO-INDUITES	146
 Chapitre 7	
ÉPIDÉMIOLOGIE DES MALADIES VIRALES, PRÉVENTION, MAÎTRISE ET ÉRADICATION	149
I – ÉPIDÉMIOLOGIE DES MALADIES VIRALES	149
1. ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE	149
1.1. Morbidité	149
1.2. Mortalité	150
1.3. Répartition dans le temps	150
1.4. Répartition dans l'espace	152
1.5. Répartition en fonction des caractéristiques des individus	152
1.6. Répartition et survenue des infections virales en fonction de l'environnement ...	153
2. CHAÎNE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DE TRANSMISSION	154
2.1. Les caractéristiques du virus	154
2.2. Le réservoir et la source de virus	155
2.3. La transmission	155
2.3.1. Les transmissions interhumaines	156
2.3.1.1. <i>La transmission horizontale</i>	156
2.3.1.2. <i>La transmission verticale</i>	156

2.3.2. Un exemple de transmission complexe : les zoonoses	156
2.3.3. Pour certains virus, les mécanismes de transmission ne sont pas bien élucidés ou sont multiples	157
2.4. La porte d'entrée	158
2.5. La porte de sortie	158
2.6. L'individu récepteur ou terrain	158
3. SÉRO-ÉPIDÉMIOLOGIE ET ÉPIDÉMIOLOGIE MOLÉCULAIRE	160
3.1. Surveillance	160
3.2. Épidémiologie analytique : facteurs de risque	162
3.3. Causalité et épidémiologie des maladies virales	164
3.3.1. Hypothèse monofactorielle : postulat de Koch	164
3.3.2. Hypothèse plurifactorielle : facteurs de confusion (ou cofacteurs, ou tiers facteur)	164
4. ÉPIDÉMIOLOGIE THÉORIQUE : MODÉLISATION	165
II – PRÉVENTION, MAÎTRISE ET ÉRADICATION DES INFECTIONS VIRALES	167
1. PRÉVENTION	167
1.1. Introduction	167
1.2. Prévention primaire	167
1.2.1. L'isolement	168
1.2.2. L'hygiène générale	168
1.2.3. Le contrôle des vecteurs	168
1.2.4. L'immunisation : cas particulier de la vaccination	168
1.3. Prévention secondaire et dépistage	168
1.4. Prévention tertiaire	169
2. MAÎTRISE ET ÉRADICATION DES MALADIES VIRALES	170
3. RAPPELS DE QUELQUES DÉFINITIONS	171
 Chapitre 8	
SÉCURITÉ VIRALE	173
1. CIRCONSTANCES D'EXPOSITION AU RISQUE VIRAL	173
1.1. Sujets bénéficiant de soins	173
1.2. Personnels de santé	174
1.3. Collectivité	176
2. ÉVALUATION DU RISQUE VIRAL	176
2.1. Classes de risques des virus	176
2.2. Facteurs influant sur la pathogénicité des virus	176
2.3. Autres facteurs associés de risque biologique	178
3. CONTRÔLE DU RISQUE VIRAL	178
3.1. Cadre législatif et réglementaire	178
3.2. Stratégie générale de contrôle du risque viral	179
3.3. Sécurité virale des médicaments, des produits sanguins labiles, des greffons ...	179
3.4. Prévention de la transmission virale lors des soins et du travail de laboratoire ...	180
3.5. Confinement des activités à risque	181
CONCLUSION	184
 Chapitre 9	
MÉTHODES DE DIAGNOSTIC EN VIROLOGIE	187
1. NATURE, RECUEIL ET TRANSPORT DES PRÉLÈVEMENTS VIROLOGIQUES	188
2. TECHNIQUES DE DIAGNOSTIC DIRECT	189
2.1. Techniques utilisant des cultures cellulaires	189
2.1.1. Cultures classiques	189

2.1.2. Cultures dites rapides	194
2.2. Techniques de détection des virus sans culture	194
2.2.1. Détection du virus entier par microscopie électronique	194
2.2.2. Détection directe des constituants antigéniques du virus	195
2.2.2.1. Immunocytodiagnostic par immunofluorescence (IF) ou immunoperoxydase ...	195
2.2.2.2. Détection d'antigènes solubles par techniques immunoenzymatiques	196
2.2.2.3. Détection d'antigènes solubles par agglutination de particules de latex	197
2.2.2. Détection de génomes viraux (virologie moléculaire)	198
2.2.2.1. Détection directe de génomes viraux	198
2.2.2.1.1. Techniques d'hybridation sans amplification génique	198
2.2.2.1.2. Techniques d'amplification génique	198
3. TECHNIQUES DE DIAGNOSTIC INDIRECT	203
3.1. Techniques détectant des anticorps possédant des propriétés antivirales définies	203
3.1.1. Techniques de séroneutralisation	203
3.1.2. Techniques d'inhibition de l'hémagglutination	204
3.2. Techniques détectant des anticorps sans propriétés antivirales définies ..	204
3.2.1. Techniques d'agglutination	204
3.2.2. Technique de fixation du complément	204
3.2.3. Techniques utilisant un deuxième anticorps marqué	204
4. RÈGLES D'INTERPRÉTATION D'ORDRE GÉNÉRAL DES EXAMENS VIROLOGIQUES	206
4.1. Données du diagnostic direct	206
4.2. Données du diagnostic indirect	206
5. INDICATIONS ET LIMITES DES EXAMENS VIROLOGIQUES	208

Chapitre 10

LES ANTIVIRAUX	211
1. CIBLES DES ANTIVIRAUX	212
1.1. Attachement	213
1.2. Pénétration	213
1.3. Décapsidation	213
1.4. Réplication	214
1.5. Assemblage et libération	218
2. ÉVALUATION DE L'ACTIVITÉ INHIBITRICE D'UN ANTIVIRAL	219
2.1. <i>In vitro</i>	219
2.2. <i>In vivo</i>	220
3. LIMITES DE LA CHIMIOTHÉRAPIE ANTIVIRALE	220
3.1. La résistance	220
3.2. La cytotoxicité	222
3.3. La latence	222
4. AVENIR	223

Chapitre 11

ANTISEPTIQUES ET DÉSINFECTANTS	225
1. DÉFINITIONS GÉNÉRALES	225
2. MODE D'ACTION DES VIRUCIDES	226
2.1. Définition et mécanisme d'action	226
2.2. Virus sensibles et virus résistants	227
2.3. Charge virale initiale	227
2.4. Autres paramètres importants	228
3. DÉTERMINATION EXPÉRIMENTALE DE LA VIRUCIDIE	228
3.1. Principe général	228



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

4.2. Pouvoir pathogène chez l'animal	274
4.3. Pouvoir pathogène chez l'homme	275
4.3.1. Infections aiguës non spécifiques	275
4.3.2. Infections aiguës spécifiques	275
4.3.3. Infections chroniques	277
5. DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE	277
5.1. Diagnostic direct	277
5.1.1. Les prélèvements	277
5.1.2. L'isolement des entérovirus sur cultures cellulaires	277
5.1.3. La détection du génome des entérovirus	277
5.1.4. Cas particulier de l'isolement d'un entérovirus identifié comme étant un poliovirus	278
5.2. Diagnostic indirect	278
5.3. Indication	279
6. TRAITEMENT ET PRÉVENTION	279
<u>6.1. Vaccin inactivé</u>	<u>280</u>
<u>6.2. Vaccin vivant atténué</u>	<u>280</u>
<u>6.3. Recommandations du calendrier vaccinal 2000 en France</u>	<u>280</u>

Chapitre 15

<i>PICORNAVIRIDAE</i> : LE VIRUS DE L'HÉPATITE A (HAV)	281
1. CARACTÈRES DU VIRUS	281
1.1. Classification et caractères antigéniques	281
1.2. Résistance physico-chimique	281
2. MULTIPLICATION	282
3. ÉPIDÉMIOLOGIE	282
4. POUVOIR PATHOGÈNE	282
5. DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE	283
5.1. Diagnostic direct	283
5.2. Diagnostic indirect	283
<u> 5.3. Indication</u>	<u>284</u>
<u>6. PRÉVENTION</u>	<u>284</u>

Chapitre 16

<i>CALICIVIRIDAE</i>	285
1. CLASSIFICATION	285
2. CARACTÉRISTIQUES VIROLOGIQUES	286
2.1. Morphologie et propriétés physiques	286
<u> 2.2. Le génome et les protéines virales</u>	<u>288</u>
<u>3. MULTIPLICATION DU VIRUS ET PATHOGÉNÈSE</u>	<u>288</u>
4. ÉPIDÉMIOLOGIE	289
5. POUVOIR PATHOGÈNE	289
6. DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE	289
7. PRÉVENTION	290

Chapitre 17

LE VIRUS DE L'HÉPATITE E	291
1. CARACTÉRISTIQUES DU VIRUS	291
1.1. Structure et classification	291
<u> 1.2. Organisation et variabilité génétique du HEV</u>	<u>292</u>
<u>2. LA MULTIPLICATION VIRALE EST MAL CONNUE</u>	<u>292</u>
<u>3. POUVOIR PATHOGÈNE</u>	<u>292</u>

3.1. Physiopathologie	292
3.2. Clinique et biologie	293
4. LE DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE	293
5. ÉPIDÉMIOLOGIE ET PRÉVENTION	294
6. TRAITEMENT	294

Chapitre 18

ASTROVIRIDAE	297
1. CLASSIFICATION	297
2. CARACTÉRISTIQUES VIROLOGIQUES	297
2.1. Morphologie et propriétés physiques	297
2.2. Le génome et les protéines virales	298
3. MULTIPLICATION DU VIRUS	299
4. ÉPIDÉMIOLOGIE	300
5. POUVOIR PATHOGÈNE	300
6. DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE	301
7. TRAITEMENT ET PRÉVENTION	301

Chapitre 19

CORONAVIRIDAE	303
I – LES CORONAVIRUS HUMAINS (HCOV)	303
1. CARACTÈRES DU VIRUS	303
1.1. Structure physico-chimique	303
1.2. Multiplication	305
1.1.1. Animaux sensibles	305
1.1.2. Culture du virus	305
1.1.3. Réplication <i>in vitro</i>	305
1.1.4. Évolution	305
1.3. Propriétés antigéniques	306
2. ÉPIDÉMIOLOGIE, POUVOIR PATHOGÈNE	306
3. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	306
II – TOROVIRUS	307
1. CARACTÉRISTIQUES DU VIRION	307
2. POUVOIR PATHOGÈNE	308
3. MÉTHODES DE DIAGNOSTIC	308

Chapitre 20

TOGAVIRIDAE	309
LES ALPHAVIRUS	310
1. ÉCOLOGIE DES ARBOVIROSES	311
2. POUVOIR PATHOGÈNE	312
2.1. Les infections à alphavirus à symptomatologie articulaire.	
Quatre principaux virus sont à considérer	312
2.1.1. Le virus du Chikungunya	312
2.1.2. Le virus de l'O'nyong-nuyong	312
2.1.3. Le virus Ross River	312
2.1.4. Le virus Sindbis	312
2.2. Les encéphalites à alphavirus	312
2.2.1. Le plus neuropathogène est le virus de l'encéphalite équine de l'Est (des USA) (EEE)	312
2.2.2. Le virus de l'encéphalite équine de l'Ouest (des USA) (WEE)	313

2.2.3. Le virus de l'encéphalite équine du Venezuela (VEE)	313
3. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	313
3.1. L'isolement du virus	313
3.2. Le diagnostic sérologique	313
4. PRÉVENTION	314

Chapitre 21

<i>TOGAVIRIDAE</i> : LE VIRUS DE LA RUBÉOLE	315
1. CARACTÉRISTIQUES DU VIRUS	316
1.1. Structure physico-chimique et antigénique	316
1.2. Multiplication au laboratoire	317
2. ÉPIDÉMIOLOGIE	317
3. POUVOIR PATHOGÈNE	317
3.1. La rubéole de l'enfant et de l'adulte	317
3.2. La rubéole congénitale	318
4. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	319
4.1. La recherche du virus par l'isolement en cultures de cellules	319
4.2. Le titrage des anticorps rubéoliques dans le sérum total	319
4.3. La recherche des IgM rubéoliques	320
4.3.1. La distinction, chez une femme enceinte, entre primo-infection inapparente, dangereuse pour l'enfant, et réinfection, en principe sans danger	321
4.3.2. Le retard à l'examen d'une femme enceinte victime d'une éruption ou d'un contage suspect et présentant un titre d'anticorps rubéoliques notable et en plateau	321
4.3.3. Le diagnostic de rubéole congénitale chez le nouveau-né	321
4.3.4. La recherche des IgM rubéoliques n'est pas indiquée pour un titre élevé d'anticorps à l'examen systématique d'une femme enceinte	321
4.4. Pour clore le diagnostic sérologique	321
5. TRAITEMENT ET PRÉVENTION	322

Chapitre 22

<i>FLAVIVIRIDAE</i> : LES FLAVIVIRUS	323
1. CARACTÉRISTIQUES DES VIRUS	324
2. ÉPIDÉMIOLOGIE	324
3. CARACTÉRISTIQUES SPÉCIFIQUES SELON LES VIRUS	325
3.1. Virus de la fièvre jaune	325
3.1.1. Pouvoir pathogène	325
3.1.2. Épidémiologie	325
3.1.3. Diagnostic biologique	325
3.1.4. Prévention et traitement	325
3.2. Le virus de la dengue	325
3.2.1. Pouvoir pathogène	325
3.2.2. Épidémiologie	326
3.2.3. Diagnostic biologique	326
3.2.4. Prévention et traitement	326
3.3. Le virus de l'encéphalite transmise par les tiques (TBEV)	326
3.3.1. Pouvoir pathogène	326
3.3.2. Épidémiologie	326
3.3.3. Diagnostic biologique	327
3.3.4. Prévention et traitement	327

Chapitre 23

FLAVIVIRIDAE : LE VIRUS DE L'HÉPATITE C	329
1. CARACTÈRES DU VIRUS	329
1.1. Identification du virus de l'hépatite C (HCV)	329
1.2. Structure	330
1.3. Organisation génomique et cycle répliatif	331
1.4. Variabilité génétique du HCV	334
2. ÉPIDÉMIOLOGIE.....	336
2.1. Modes de contamination	336
2.1.1. Transmission parentérale.....	336
2.1.2. Transmission sexuelle	337
2.1.3. Transmission « <i>intra-familiale</i> ».....	337
2.1.4. Transmission mère-enfant.....	337
2.1.5. Infections « sporadiques ».....	338
2.2. Groupes à risque	338
2.3. Prévalence des marqueurs d'infection par le HCV dans le monde	339
2.4. Épidémiologie moléculaire	339
3. INFECTION HUMAINE.....	340
3.1. Pathologies hépatiques	340
3.1.1. Infection aiguë	340
3.1.2. Infection chronique	340
3.2. Manifestations extra-hépatiques	341
4. DIAGNOSTIC AU LABORATOIRE.....	341
4.1. Diagnostic indirect	342
4.1.1. Tests de dépistage.....	342
4.1.2. Tests de validation	342
4.2. Diagnostic direct	343
4.2.1. Techniques de détection qualitative de l'ARN du HCV.....	343
4.2.2. Méthodes de quantification de l'ARN viral	344
4.2.3. Techniques de génotypage	344
4.2.4. Indications de ces techniques.....	345
5. DIAGNOSTIC DES HÉPATITES C EN PRATIQUE	346
5.1. Hépatite aiguë	346
5.2. Hépatite chronique	346
6. TRAITEMENT – PRÉVENTION	347
6.1. Traitement des hépatites chroniques C par l'interféron	347
6.1.1. Après arrêt du traitement	347
6.1.2. Facteurs prédictifs de réponse	347
6.1.3. Amélioration de l'efficacité du traitement par la bithérapie interféron-ribavirine	348
6.1.4. Tolérance du traitement.....	349
6.1.5. Cas particuliers.....	350
6.2. Autres traitements des hépatites chroniques C	350
6.3. Traitement des hépatites aiguës C	350
6.4. Transplantation hépatique	350
6.5. Prévention – Vaccination	351
CONCLUSION	351

Chapitre 24

FLAVIVIRIDAE : LE VIRUS DE L'HÉPATITE G (HGV)	353
1. CARACTÉRISTIQUES DU VIRUS	353
1.1. Identification du virus de l'hépatite G ou GBV-C (GBV)	354

1.2. Structure	355
1.3. Organisation génomique et cycle réplicatif	355
1.4. Variabilité génétique du virus de l'hépatite G	356
2. ÉPIDÉMIOLOGIE	356
2.1. Modes de contamination	356
2.1.1. Transmission parentérale	356
2.1.2. Autres modes d'infection	356
2.2. La prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite G a été déterminée dans des populations sélectionnées	356
3. INFECTION HUMAINE	356
4. DIAGNOSTIC	357
5. TRAITEMENT	357

Chapitre 25

BORNAVIRIDAE	359
1. CLASSIFICATION ET SPECTRE D'HÔTE	359
2. CARACTÉRISTIQUES VIROLOGIQUES	359
2.1. Morphologie et propriétés physiques	359
2.2. Le génome et les protéines virales	359
3. MULTIPLICATION DU VIRUS	360
4. ÉPIDÉMIOLOGIE	360
5. POUVOIR PATHOGÈNE	361
5.1. Pathogenèse	361
5.2. Caractères cliniques de l'infection naturelle	361
6. DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE	362
6.1. L'isolement du virus ou la détection de ses constituants (antigènes ou génome) relève actuellement de laboratoires spécialisés	362
6.2. Les méthodes sérologiques	362

Chapitre 26

FILOVIRIDAE : LES VIRUS DE MARBURG ET ÉBOLA	363
1. HISTORIQUE – ÉPIDÉMIOLOGIE	363
1.1. Marburg	363
1.2. Ébola	364
2. CARACTÉRISTIQUES DES VIRUS	365
3. ÉPIDÉMIOLOGIE	366
4. POUVOIR PATHOGÈNE	367
5. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	367
5.1. Diagnostic virologique direct	367
5.2. Diagnostic indirect	367
6. PRÉVENTION – CONTRÔLE	368

Chapitre 27

RHABDOVIRIDAE : LE VIRUS DE LA RAGE	369
1. CLASSIFICATION	369
2. CARACTÈRES DU VIRUS : MODÈLE DU VIRUS RABIQUE	370
2.1. Morphologie et propriétés physico-chimiques	370
2.2. Structures et propriétés antigéniques	371
2.2.1. Le génome	371
2.2.2. Les protéines virales	371
2.2.3. Propriétés antigéniques	372
3. MULTIPLICATION	372



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

2.4. Fièvre hémorragique de Bolivie	430
3. DIAGNOSTIC	430
3.1. Chorioméningite lymphocytaire	430
3.2. Fièvre de Lassa	431
3.3. Fièvres hémorragiques d'Amérique du Sud	431
4. ÉPIDÉMIOLOGIE	431
5. TRAITEMENT	431
5.1. Traitement antiviral	432
5.2. Sérothérapie	432
6. PRÉVENTION	432

Chapitre 32

<i>REOVIRIDAE</i>	433
I – REOVIRUS	434
II – ORBIVIRUS	434
III – COLTIVIRUS	435
1. LE VIRUS DE LA FIÈVRE À TIQUE DU COLORADO	435
1.1. Épidémiologie et cycle biologique	435
1.2. Pouvoir pathogène	436
1.3. Diagnostic virologique	436
2. LES VIRUS APPARENTÉS	436
IV – LES ROTAVIRUS	437
1. CLASSIFICATION	437
2. CARACTÉRISTIQUES VIROLOGIQUES	437
2.1. Morphologie	437
2.2. Le génome	438
2.3. Les protéines et caractères antigéniques	439
3. MULTIPLICATION DU VIRUS	440
4. ÉPIDÉMIOLOGIE	441
5. POUVOIR PATHOGÈNE	442
5.1. Physiopathologie	442
5.1.1. Les facteurs de virulence	442
5.1.2. Tropisme et histopathologie	442
5.1.3. Mécanisme de la diarrhée	443
5.2. Caractères cliniques	443
6. DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE	444
7. TRAITEMENT ET PRÉVENTION	444
7.1. Prévention non spécifique	444
7.2. Prévention spécifique	444

Chapitre 33

<i>CIRCINOVIRIDAE</i> : VIRUS TRANSMISSIBLE PAR TRANSFUSION (TTV)	447
1. CLASSIFICATION ET STRUCTURE	448
2. ÉPIDÉMIOLOGIE	449
3. POUVOIR PATHOGÈNE	449
3.1. Expérimental chez l'animal	449
3.2. Chez l'homme	449
4. DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE	450
5. PRÉVENTION ET TRAITEMENT	451
CONCLUSION	451

Chapitre 34

<i>PARVOVIRIDAE</i> : LE PARVOVIRUS B19	453
---	-----



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

1. CARACTÈRES DU VIRUS	541
2. ÉPIDÉMIOLOGIE.	542
3. POUVOIR PATHOGÈNE	542
4. DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE	543
Chapitre 45	
<i>HEPADNAVIRIDAE</i> : LE VIRUS DE L'HÉPATITE B ET LE VIRUS SATELLITE	
DELTA	545
I – LE VIRUS DE L'HÉPATITE B (HBV)	545
1. CLASSIFICATION	545
2. CARACTÉRISTIQUES DU VIRUS	546
2.1. Structure	546
2.1.1. Le génome	547
2.1.1.1. <i>Organisation du génome</i>	547
2.1.1.2. <i>Variabilité génétique</i>	548
2.1.2. Les protéines virales.	548
2.1.2.1. <i>Les protéines d'enveloppe sont composées de 3 formes différentes</i>	548
2.1.2.2. <i>La protéine de capsid C et la protéine portant l'antigène HBe</i>	549
2.1.2.3. <i>La polymérase virale</i>	549
2.1.2.4. <i>La protéine X</i>	549
3. MULTIPLICATION.	550
3.1. Le cycle cellulaire du virus de l'hépatite B	550
3.2. Transcription du génome	551
4. ÉPIDÉMIOLOGIE.	551
5. POUVOIR PATHOGÈNE	552
5.1. Physiopathologie	552
5.2. Manifestations cliniques.	552
5.2.1. La primo-infection	552
5.2.2. L'infection chronique.	553
5.2.3. Virus de l'Hépatite B et cancer	554
6. DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE	554
6.1. Marqueurs directs du diagnostic virologique	555
6.2. Marqueurs indirects du diagnostic virologique	555
6.3. Interprétation des résultats des examens de laboratoire	555
II – LE VIRUS SATELLITE D OU DELTA (HDV)	557
1. CARACTÉRISTIQUES DU VIRUS	557
1.1. Structure	557
1.1.1. Le génome	558
1.1.2. Les protéines virales.	559
1.2. Multiplication	559
2. ÉPIDÉMIOLOGIE.	560
3. POUVOIR PATHOGÈNE	561
3.1. Physiopathologie	561
3.2. Manifestations cliniques	561
3.2.1. Le schéma classique : la co-infection et la surinfection.	561
3.2.2. HDV et carcinome hépatocellulaire.	562
3.2.3. HDV et immunodépression	562
4. DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE	562
4.1. Détection de l'Ag HD	563
4.2. Détection des anticorps.	563
4.3. Détection du génome viral	564
4.4. Interprétation des marqueurs d'infection dans le sérum.	564
5. TRAITEMENT ET PRÉVENTION DE L'HÉPATITE B ET DE L'HÉPATITE D	564



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

1. L'INFECTION GÉNITALE À PAPILLOMAVIRUS HUMAIN (HPV).....	653
1.1. Prévalence des infections à Papillomavirus.....	653
1.2. Transmission de la mère à l'enfant.....	654
1.3. Pathologie.....	654
1.3.1. Les Condylomes ano-génitaux.....	654
1.3.2. Néoplasies intra-épithéliales (NIE).....	655
1.3.2.1. Col de l'utérus.....	655
1.3.2.2. Autres localisations anogénitales.....	656
1.4. Intérêt du typage viral dans la démarche diagnostique et thérapeutique... ..	657
1.5. Traitement.....	657
1.5.1. Traitements topiques.....	657
1.5.2. Traitements médico-chirurgicaux.....	658
1.5.3. Traitements systémiques.....	658
1.6. Conclusion.....	658
<u>2. INFECTION GÉNITALE À HERPES VIRUS.....</u>	<u>659</u>
<u> 2.1. Épidémiologie.....</u>	<u>659</u>
2.1.1. Les infections génitales symptomatiques.....	659
2.1.2. Séroprévalence HSV-1 et HSV-2.....	659
<u> 2.2. Clinique.....</u>	<u>659</u>
2.2.1. La primo-infection.....	659
2.2.2. Les récurrences génitales.....	660
2.2.3. Les formes atypiques.....	660
2.2.4. Les formes sévères.....	660
2.2.4.1. Syndrome de Kaposi-Juliusberg.....	660
2.2.4.2. L'immunodépression congénitale ou acquise.....	661
 Chapitre 54	
INFECTIONS VIRALES CONGÉNITALES ET PÉRINATALES.....	663
1. GÉNÉRALITÉS.....	663
2. LA RUBÉOLE CONGÉNITALE.....	663
<u> 3. L'HERPÈS NÉONATAL.....</u>	<u>664</u>
4. L'INFECTION À CYTOMÉGALOVIRUS (CMV).....	666
5. LE VIRUS DE LA VARICELLE ET DU ZONA (VZV).....	667
6. LE VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE TYPE 1 (HIV-1).....	668
<u> 7. L'HÉPATITE B.....</u>	<u>669</u>
8. LE PARVOVIRUS HUMAIN B19.....	670
9. VIRUS DIVERS.....	671
9.1. Le virus de la rougeole.....	671
9.2. Le virus ourlien.....	671
9.3. Les poliovirus.....	671
9.4. Coxsackie et échovirus.....	671
 Chapitre 55	
LES DERMATOSES VIRALES.....	673
1. ÉRYTHÈMES.....	673
1.1. Érythèmes morbilliformes.....	673
1.1.1. Rougeole.....	673
1.1.2. Mononucléose infectieuse.....	673
1.1.3. Érythème à entérovirus.....	674
1.2. Exanthèmes roséoliformes.....	674
1.2.1. Rubéole.....	674
1.2.2. Exanthème subit ou 6 ^e maladie (encore appelé roséole infantile).....	674

1.3. Érythèmes de topographie particulière.....	675
1.3.1. Mégalérythème épidémique.....	675
1.3.2. Syndrome pieds-mains-bouche.....	675
1.3.3. Exanthème unilatéral thoracique.....	675
1.3.4. Syndrome en gants et chaussettes.....	675
1.3.5. Pityriasis rosé de Gilbert.....	676
1.3.6. Syndrome de Gianotti-Crosti.....	676
2. AFFECTIONS VÉSICULEUSES.....	676
2.1. L'herpangine réalise une gingivo-stomatite.....	676
2.2. L'herpès cutanéomuqueux (virus herpès simplex).....	676
2.3. La varicelle.....	677
2.4. Le zona.....	677
2.5. Virus de l'hépatite C.....	678
3. TUMEURS.....	678
3.1. Papillomes viraux.....	678
3.2. Sarcome de Kaposi.....	678
3.3. Pox et parapoxvirus.....	678
3.3.1. Variole.....	678
3.3.2. Vaccine.....	679
3.3.3. Molluscum contagiosum (MC).....	679
3.3.4. Orf.....	679
3.3.5. Nodules des trayeurs.....	679
3.4. Affections dues aux rétrovirus.....	679

Chapitre 56

MÉDECINE INTERNE ET VIRUS.....	681
I – VIRUS, MALADIES SYSTÉMIQUES ET RHUMATOLOGIE.....	681
1. LUPUS ÉRYTHÉMATEUX SYSTÉMIQUE.....	681
2. SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN (SGS).....	682
2.1. La physiopathologie de cette exocrinopathie auto-immune reste encore mal connue.....	682
2.2. Différents virus sialotropes sont incriminés.....	682
3. VASCULARITES.....	683
3.1. Physiopathologie.....	683
3.2. Périartérite noueuse et HBV.....	684
3.3. Cryoglobulinémie, HBV et HCV.....	684
3.4. Vascularite et HIV.....	685
3.5. Vascularites virales non liées au HBV, HCV et HIV.....	685
4. POLYARTHRITE RHUMATOÏDE.....	686
5. MYOSITES.....	686
6. AFFECTIONS DIVERSES.....	687
6.1. Des spondylarthropathies.....	687
6.2. La maladie de Still de l'adulte (MSA).....	687
6.3. Le syndrome de fatigue chronique et le syndrome fibromyalgique.....	687
II – AFFECTIONS SPÉCIFIQUES D'ORGANE ET VIRUS.....	688
1. GLANDES ENDOCRINES ET VIRUS.....	688
1.1. Hypophyse.....	688
1.2. Thyroïde.....	688
1.3. Parathyroïdes.....	689
1.4. Surrénales.....	689
1.5. Gonades.....	689
2. DIABÈTE ET VIRUS.....	689

2.1. Diabète insulino-dépendant, de type 1	689
2.2. Diabète non-insulino-dépendant, de type 2 (DNID)	690
3. CŒUR ET VIRUS.	690
3.1. Myocardites	690
3.2. Péricardites aiguës	690
4. REIN ET VIRUS.	690
4.1. Néphropathies glomérulaires	690
4.2. Les complications rénales de l'infection HIV sont diverses, tant sur le plan clinique que morphologique	691
4.3. Par ailleurs, l'infection du greffon rénal par le CMV est capable d'engendrer des lésions de rejet aigu	691
4.4. La fièvre hémorragique avec syndrome rénal (FHSR)	691
4.5. D'autres infections virales peuvent toucher le rein	691
5. HÉMATOLOGIE ET VIRUS	691
5.1. Hyperleucocytoses	692
5.2. Cytopénies	692
5.3. Le syndrome d'activation macrophagique (SAM)	693
5.4. Le purpura thrombotique thrombocytopénique et le syndrome hémolytique et urémique	693
Chapitre 57	
LES INFECTIONS VIRALES CHEZ LE SUJET IMMUNODÉPRIMÉ.	695
1. LES DÉFICITS IMMUNITAIRES	695
1.1. Déficits de l'immunité naturelle	695
1.2. Déficits de l'immunité spécifique	696
1.2.1. Déficits de l'immunité à médiation humorale	697
1.2.2. Déficits de l'immunité à médiation cellulaire	697
1.2.2.1. Déficits congénitaux	697
1.2.2.2. Déficits acquis	697
2. VIRUS IMPLIQUÉS DANS LES INFECTIONS CHEZ LES IMMUNODÉPRIMÉS.	698
2.1. <i>Herpesviridae</i>	699
2.1.1. Herpes simplex virus 1 et 2 (HSV-1 et 2)	699
2.1.2. Virus Varicelle-Zona (VZV)	699
2.1.3. Cytomégalovirus (CMV)	700
2.1.3.1. Transplantés	700
2.1.3.2. SIDA	700
2.1.4. Virus Epstein-Barr (EBV)	701
2.1.4.1. Déficits immunitaires congénitaux	701
2.1.4.2. Transplantés	702
2.1.4.3. SIDA	702
2.1.5. Herpesvirus humain 6 et 7 (HHV-6, HHV-7)	702
2.1.6. Herpesvirus humain 8 (HHV-8)	702
2.2. <i>Papillomaviridae</i>	702
2.3. <i>Polyomaviridae</i> : virus BK et JC	703
2.4. Autres virus	703
2.4.1. Adénovirus	703
2.4.2. Virus respiratoire syncytial	703
2.4.3. Rotavirus	703
2.4.4. Entérovirus	703
2.4.5. Parvovirus B19	704
2.4.6. Virus de l'hépatite B (HBV)	704
2.4.7. Virus de l'hépatite C (HCV)	704

3. PARTICULARITÉS DU DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE CHEZ L'IMMUNODÉPRIMÉ	704
3.1. Sérodiagnostics	704
3.2. Surveillance de l'infection à CMV	705
Chapitre 58	
LES INFECTIONS NOSOCOMIALES VIRALES	707
1. CARACTÉRISTIQUES DES INFECTIONS NOSOCOMIALES VIRALES	707
1.1. Les infections nosocomiales virales sont dues à des souches communautaires.	707
1.2. <u>La durée d'incubation du virus concerné est décisive pour définir une infection nosocomiale virale</u>	708
1.3. <u>La transmission des infections nosocomiales s'effectue selon les modes épidémiologiques classiques</u>	708
1.4. Mesures générales de prévention des infections nosocomiales	711
2. INFECTIONS NOSOCOMIALES SELON LE TERRAIN ET PRÉVENTION ADAPTÉE	712
2.1. Les infections nosocomiales en pédiatrie	712
2.2. Les infections chez les immunodéprimés.	716
2.3. Les infections nosocomiales chez les personnes âgées.	716
2.4. Les infections nosocomiales et matériel d'endoscopie	718
2.5. Les infections nosocomiales en hémodialyse chronique	718
2.5.1. La transmission manuportée.	718
2.5.2. La transmission par le générateur	719
Chapitre 59	
VOYAGES ET RISQUE VIRAL	721
1. QUELS SONT LES RISQUES VIRAUX ?	721
1.1. Les infections virales de répartition ubiquitaire	721
1.2. <u>Les infections virales de répartition géographique limitée</u>	724
1.2.1. <u>Les arboviroses</u>	724
1.2.2. Autres infections virales	728
2. PRÉVENTION DES INFECTIONS VIRALES	730
2.1. Pour toutes destinations : règles générales d'hygiène (valables également pour la prévention des infections bactériennes et parasitaires)	730
2.2. Vaccinations recommandées pour tous voyageurs	731
2.3. Vaccinations spécifiques selon la destination	731
<i>Annexes</i>	733
Annexe 1	
AUTRES VIRUS D'INTÉRÊT MÉDICAL	733
1. PICOBIRNAVIRUS	733
2. PICOTRIRNAVIRUS	733
3. SEN VIRUS	734
Annexe 2	
TAXONOMIE DES VIRUS INFECTANT LES VERTÉBRÉS	735
Annexe 3	
MALADIES VIRALES ET LEURS AGENTS ÉTIOLOGIQUES	747



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.

Le « Mammette » a été une véritable institution pour des générations d'étudiants. Il était devenu un mythe. VIROLOGIE MÉDICALE veut le faire revivre et être l'ouvrage francophone de référence dans ce domaine.

Comme les précédents, ce livre est un ouvrage collectif des enseignants de Microbiologie des Facultés de Médecine auxquels se sont joints des spécialistes des Facultés de Pharmacie et des Grands Organismes de Recherche.

Il aborde les différents problèmes de la virologie médicale présentés en trois parties : (1) les aspects fondamentaux, (2) la virologie systématique avec la description des différentes familles virales infectant l'homme et l'animal et enfin (3) une approche clinique par grands syndromes ou problèmes de santé publique. En annexe, sont présentées une taxonomie actualisée et une liste de maladies avec le ou les virus responsables. La traduction anglaise du nom de la maladie facilitera une recherche bibliographique par l'intermédiaire des différentes banques de données électroniques.

VIROLOGIE MÉDICALE s'adresse aux étudiants de Médecine, Pharmacie et des Écoles Vétérinaires et d'Odontologie pour lesquels il constitue un outil complémentaire à l'enseignement universitaire et une référence pour la préparation à l'internat. Il est aussi pour l'interne – de biologie comme de médecine – une base des connaissances indispensables. Cet ouvrage pourra l'accompagner dans sa pratique médicale quotidienne.

PRIX : 25 euros
ISBN : 2-7297-0663-1



Éléments sous droits d'auteur