

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de RELIZANE
Faculté des Sciences et de la Technologie
Département des Sciences Biologiques



جامعة غليزان
RELIZANE UNIVERSITY

Polycopié de cours et travaux dirigés de virologie

Destiné aux étudiants de master1 microbiologie et contrôle de la qualité

Intitulé

Virus : structures, cycles vitaux et physiopathologie

Elaboré par :
Dr BELKHER Khadidja

Année universitaire : 2023/2024

Avant propos

La grande diversité du monde viral a toujours été un défi aux scientifiques qui tentent toujours à trouver des solutions pour contrôler ces êtres vivants. En effet depuis leur découverte, le monde fait chaque fois face à des pandémies provoquées par ces minuscules entités. De la grippe espagnole de 1918, les dernières pandémies infectieuses ont été toutes d'origine virale et la dernière est celle de la CoVid-19 que nous vivons actuellement.

Ce polycopié de cours et travaux pratiques de virologie est destiné aux étudiants en master 1 microbiologie et contrôle de la qualité a tout d'abord pour objectif de clarifier aux étudiants les critères de classification des virus qui repose essentiellement sur les différents constituants des particules virales. En premier lieu, elle est basée sur le type de génome. Ensuite la symétrie de la capsid virale et la présence ou non d'enveloppe sont vérifiées.

Assi dans ce polycopiés de cours chaque groupe viral, selon toujours le type du génome, est abordé. Le cycle répliatif et la physiopathologie de quelques exemples sont bien expliqués.

Enfin et dans le but de s'entraîner à l'acquisition des différentes informations, des exercices proposés sous forme de 6 fiches TD permettent d'étudier en petits groupes certains points fondamentales de la matière.

Sommaire

Structure et classification des virus	1
1-Introduction	1
2- Bref historique	1
3-Structure des virus	1
3-1Génome viral	1
3-2 Capside	1
3-3- L'enveloppe virale	3
4-Classification des virus	3
Cycle viral	5
Introduction	5
1-Reconnaissance, attachement et pénétration	5
1-1-Reconnaissance et tropisme viral	5
1-2-L'attachement	5
1-3-Pénétration	6
1-3-1 pénétration des virus nus	6
1-3-2-Pénétration des virus enveloppés	7
2-Réplication virale	7
3-Sortie et libération de nouveaux virus	8
Virus à ARN+	9
1-Introduction	9
2-Exemples de virus à ARN+	9
3- Généralités sur les Coronavirus	9
4-Classification des Coronavirus	9
5-Structure des Coronavirus	10
6- Cycle réplicatif du coronavirus	11
7 -Accumulation des mutations chez les coronavirus	12
Virus à ARN-	13
1-Introduction	13
2-Exemples de virus à ARN-	13
3- Généralités sur les <i>Lyssavirus</i>	13
4-Classification des <i>Lyssavirus</i>	13
5-Structure des <i>Lyssavirus</i>	13
6- Cycle réplicatif du <i>Lyssavirus</i>	14
7- Physiopathologie de la rage	15
Virus à ARN double brins	16
1-Classification	16
2-Généralités	16
3- Multiplication	16
4- Exemple du <i>Rotavirus</i>	17
4-1 Définition	17
4-2 Structure	17
4-3 Réplication	18
4-4 Physiopathologie du <i>Rotavirus</i>	19
Rétrovirus	20
1-Classification	20
2-Généralités	20
3-Le VIH	20

Liste des figures

Titre de la figure	page
Figure 1 : Capside à symétrie cubique(icosaèdre avec 20 faces identiques)	2
Figure 2 : capside à symétrie hélicoïdale	2
Figure 3 : capsides à symétrie complexe chez les virus de la variole(A) et les bactériophages (B)	3
Figure 4 : classification de certains virus selon le type de génome	4
Figure 5 : Cycle vital d'un virus nu	5
Figure 6 : Pénétration des virus nus	6
Figure 7 : pénétration des virus enveloppés	7
Figure 8 : modes de libération et de sortie des virus néoformés	8
Figure 9 : classification des coronavirus	10
Figure 10 : Structure du coronavirus	10
Figure 11 : cycle répliatif du Coronavirus	11
Figure 12 : exemples de variants du SARSCoV2	12
Figure 13: Structure du <i>Rhabdovirus</i> (A) et du génome du <i>Rhabdovirus</i> (B)	14
Figure 14 : cycle répliatif du <i>Rhabdovirus</i>	15
Figure 15 : structure d'un <i>Rotavirus</i>	18
Figure 16 : cycle répliatif d'un <i>Rotavirus</i>	19
Figure 17 : structure du VIH	22
Figure 18 : cycle répliatif du VIH	23
Figure 19 : L'évolution de l'infection par le VIH. Nombre de lymphocytes T ₄ par mm ³ de <u>plasma</u> (bleu). Nombre de copies de l'ARN viral par mL de plasma (rouge)	25 29
Figure 20 : structure de l'herpesvirus	30
Figure 21 : cycle de répliation de l'herpesvirus	30
Figure 22 : virus de l'hépatite B	32
Figure 23 : génome du HBV	33
Figure 24 : Evolution des marqueurs virologiques et sérologiques après une hépatite aigue évoluant vers la chronicité	36
Figure 25 :Virus de l'hépatite D	37
Figure 26 : Molécules impliquées dans l'immunité antivirale chez les animaux	39
Figure 27 : Les voies de signalisation des TLR	40
Figure 28: Les voies de signalisation des RLR	43
Figure 29: La voie de signalisation cGAS-STING	46
Figure 30: Voies de signalisation impliquées dans l'immunité antivirale chez les animaux	47

Liste des tableaux

Titre du tableau	Page
Tableau 1 : exemple de classification des virus	4
Tableau 2: maladies cibles et vaccins correspondants utilisés actuellement en Algérie	54
Tableau 3: Calendrier vaccinal algérien	55
Tableau 4 : taux de couverture vaccinale nationale représentant tous les antigènes de la vaccination, aux différents âges du calendrier vaccinal, représentant les résultats de l'année 2019 (INSP)	58
Tableau 5 :Couverture vaccinale nationale (1995-2019) évolution annuelle du taux de couverture vaccinale systématique nationale en Algérie, INSP (1995-2019)	58

Présentation du polycopié

Objectif du polycopié

Ce polycopié a pour objectif de fournir aux étudiants les connaissances fondamentales en virologie nécessaires à la compréhension de la nature des virus, de leur mode de réplication, de leur classification et de leur rôle dans les maladies infectieuses. Il constitue un support pédagogique destiné à accompagner l'enseignement théorique et à faciliter les révisions.

Public concerné

Ce document s'adresse principalement aux étudiants des filières des sciences biologiques, médicales, pharmaceutiques et vétérinaires. Il peut également servir de référence à toute personne souhaitant acquérir des notions de base en virologie.

Structure du document

Le polycopié est organisé en plusieurs chapitres abordant successivement les généralités sur les virus, leur structure, leur classification, les mécanismes de multiplication virale, les interactions virus-hôte et les principales infections virales.

Résultats d'apprentissage attendus

À l'issue de l'étude de ce polycopié, l'étudiant sera capable de :

- Définir les caractéristiques générales des virus.
- Expliquer les étapes du cycle de multiplication virale.
- Comprendre les principes de la classification virale.
- Décrire les interactions entre les virus et leurs hôtes.

Structure et classification des virus

1-Introduction : les virus varient en taille de 20 nm de diamètre à plusieurs centaines de nanomètres (les virus énormes comme les filoviridae). Ne possédant aucun système énergétique, les virus constituent des unités élaborées de parasitisme. En effet ils ne peuvent se reproduire qu'au sein de cellules vivantes.

2- Bref historique : Les maladies virales sont connues depuis des millénaires, mais ce n'est qu'à la fin du XIX^{ème} siècle, avec la mise en évidence d'affections transmissibles par des agents ultra-filtrables et invisibles en microscopie optique que la notion des virus est apparue. En effet ces entités infectieuses étaient appelées au début *contagium vivum fluidum* suite à la transmission de la mosaïque du tabac à partir de filtrats de plantes infectées par Martinus Beijerinck en 1896 qui répéta l'expérience de Dmitrii Ivanovski réalisée 6 ans plutôt.

Après rapidement de nombreux virus seront découverts chez les animaux et les humains. On découvre aussi que certains virus peuvent infecter les bactéries. Ces derniers seront appelés « bactériophages » par Félix d'Hérelle. On visualisera pour la première fois des virus par microscope électronique en 1939 et après 1948 les techniques de cultures cellulaires permettront l'isolement et la caractérisation de nouveaux virus. De nos jours le monde fait face chaque fois à l'apparition et la propagation des pandémies parfois incontrôlables provoquées par ces petites entités.

3-Structure des virus : La particule virale infectieuse est constituée de deux éléments de base qui sont le génome viral sous forme d'ADN ou ARN protégé par une capsid protéique. L'ensemble de ces deux éléments constituent la nucléocapside. Chez les virus enveloppés, une enveloppe (péplos) dérivée des membranes cellulaires peut s'ajouter parfois à ces éléments ce qui permet de les distinguer des virus nus (sans enveloppe).

3-1Génome viral: les virus ne contiennent qu'un seul type d'acide nucléique ADN ou ARN mono brin ou double brin. linéaire ou circulaire (pour les virus ADN), parfois segmenté (virus à ARN).

3-2 Capside : ce sont des structures rigides de nature protéique qui protègent le génome viral. Chaque capsid est constituée de plusieurs sous unités (capsomères) unies les unes aux autres

selon un plans de constriction géométrique pour les capsides à symétrie cubique (polyèdre, figure1) ou selon un plans de constriction cylindrique pour les capsides à symétrie hélicoïdale (figure 2).

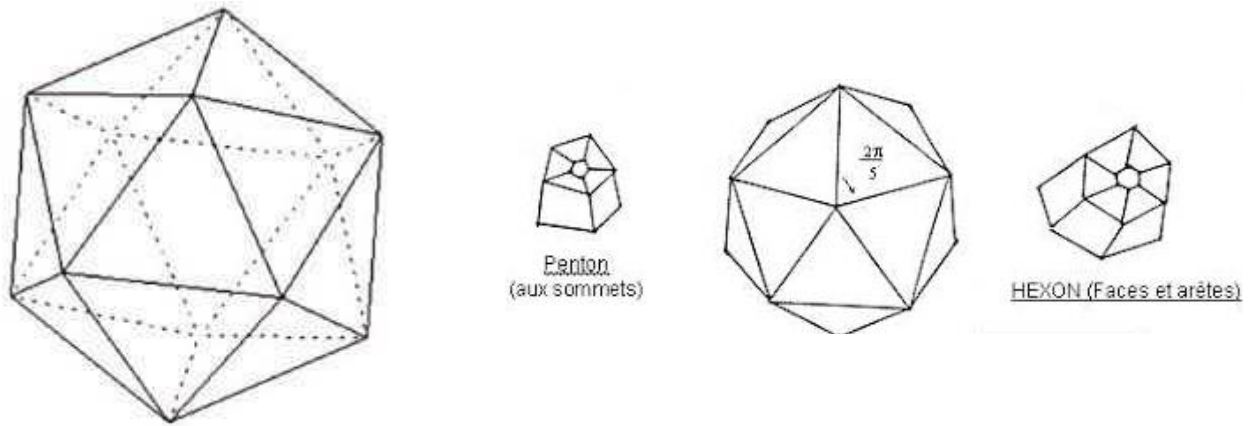


Figure 1 : Capside à symétrie cubique(icosaèdre avec 20 faces identiques)

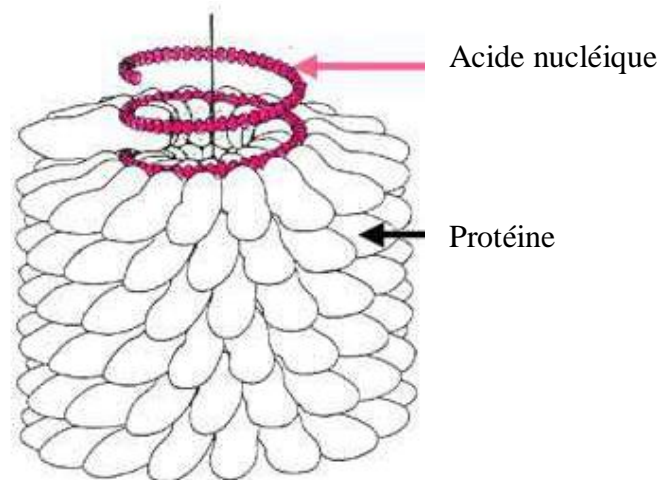


Figure 2 : capside à symétrie hélicoïdale

Note : Les bactériophages et certains virus (virus de la variole) possèdent des capsides à symétrie complexes (Figure 3)

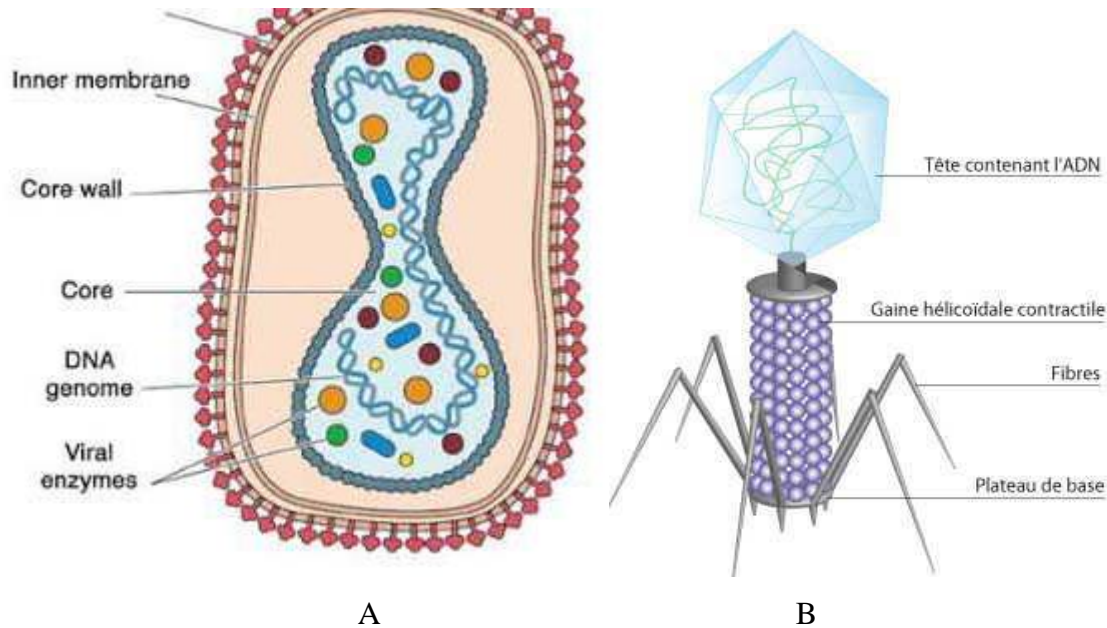


Figure 3 : capsides à symétrie complexe chez les virus de la variole(A) et les bactériophages (B)

3-3- L'enveloppe virale : c'est l'élément le plus externe des virus, elle entoure la capside. Les enveloppes virales dérivent des enveloppes cellulaires (membrane plasmique, membranes du système endomembranaire). Elle est constituée essentiellement de phospholipides auxquels s'ajoutent des glycoprotéines virales (antigènes). Les enveloppes virales rendent les virus plus sensibles dans les milieux extérieurs sous l'influence de la dessiccation et de la chaleur. D'une manière générale les virus nus (exemple poliovirus) sont plus résistants que les virus enveloppés (virus de la grippe, herpesvirus).

4-Classification des virus : la classification des virus repose sur les différents constituants de la particule virale. En premier lieu elle est basée sur le type du génome viral, puis la symétrie de la capside et l'existence ou non d'enveloppe. Le système international de taxonomie classe les virus en ordres (-virales), familles (-viridae), sous familles (-virinae), genres (-virus) et espèces (tableau 1). La figure 4 montre aussi quelques exemples de virus classés selon leur génome.

Tableau 1 : exemple de classification des virus

niveau taxonomique	suffixes (courants)	Exemple
ordre	virales	Mononegavirales (virus à ARN simple brin négatif)
famille	Viridae	<i>Paramyxoviridae</i>
sous-famille	Virinae	<i>Paramyxoviridae</i>
genre	Virus	<i>Morbillivirus</i>
espèce	L'espèce virale	- <i>Measles virus</i> (Rubeola) - <i>Rinderpest virus</i> (virus de la peste bovine appelé aussi Peste bovine)

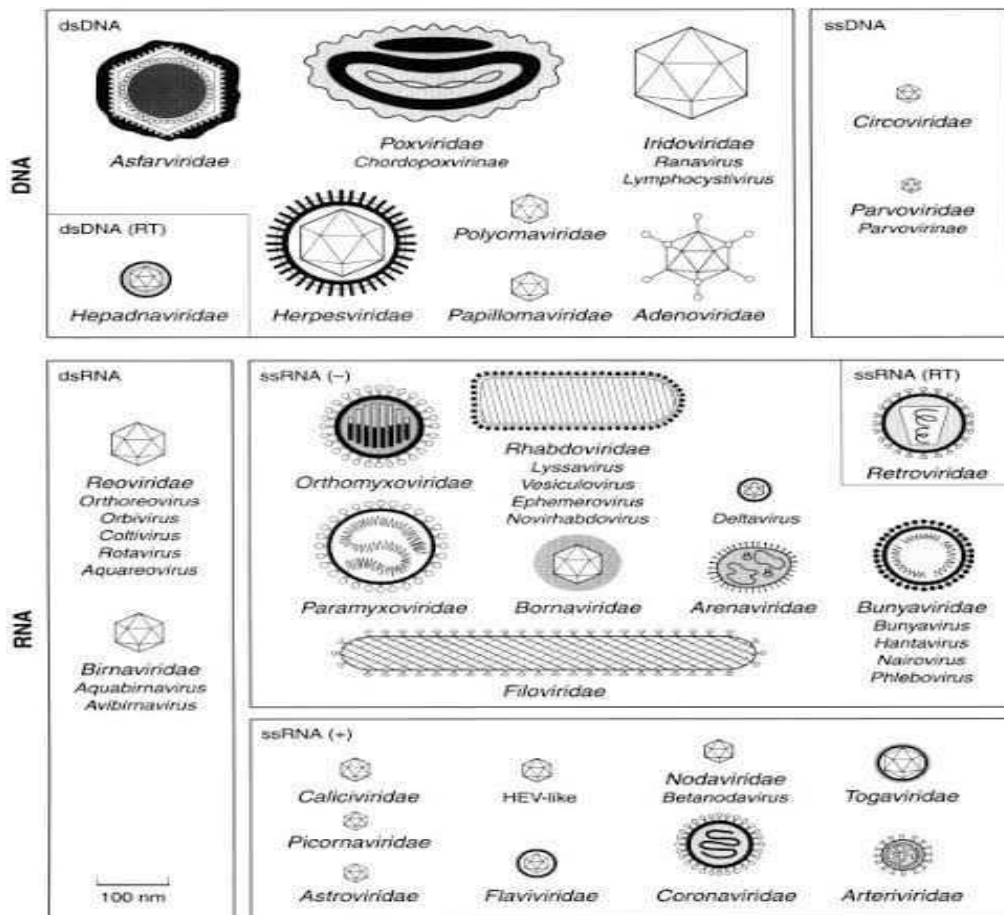


Figure 4 : classification de certains virus selon le type de génome

ss : (simple strand) mono brin, ds: (double strand) double brin, RT: rétrotranscription

Cycle viral

Introduction : Les virus sont des agents infectieux qui ne possèdent pas de métabolisme propre et qui se multiplient par répliation de leur matériel génétique et par élaboration de leurs constituants en utilisant la machinerie de la cellule infectée. Dans la cellule hôte, le cycle viral se déroule généralement en trois grandes phases qui sont :

- la reconnaissance, attachement et pénétration
- la répliation virale
- la sortie et libération des nouveaux virus

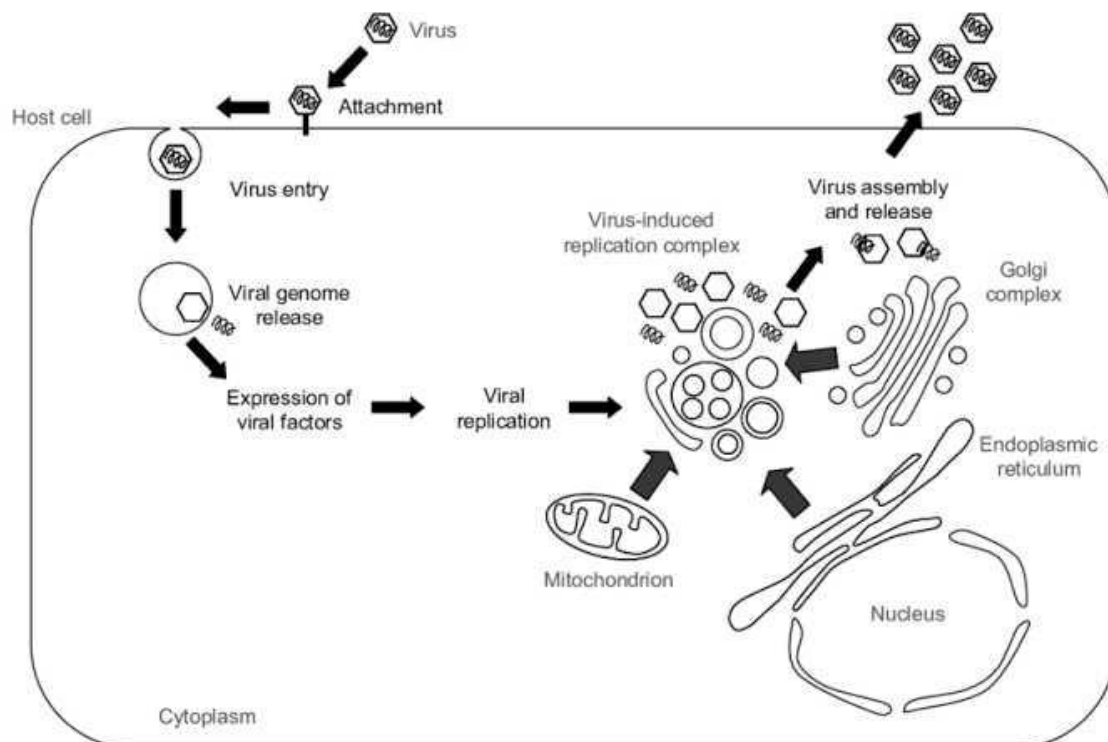


Figure 5 : Cycle vital d'un virus nu

1-Reconnaissance, attachement et pénétration :

1-1-Reconnaissance et tropisme viral : L'affinité d'un virus pour un tissu ou un organe donné est appelé tropisme viral qui se définit comme l'ensemble des cellules ciblées par ce virus. Il détermine ainsi les tissus et organes cibles et sa connaissance peut indiquer même les espèces animales pouvant être infectées.

1-2-L'attachement : l'attachement de la particule virale à la surface de la cellule cible se fait grâce à l'interaction d'une protéine de la capsid ou glycoprotéine de surface de l'enveloppe virale avec une molécule présente à la surface de la cellule (protéine ou sucre) qui représente le récepteur pour ce virus. Parfois, l'interaction fait intervenir plusieurs protéines cellulaires autres le récepteur appelées corécepteurs.

Les récepteurs cellulaires sont des molécules naturellement présentes sur les cellules et ont un rôle physiologique important pour l'organisme. Exemple1 : le Sars-CoV2 (coronavirus) agent du Covid 19 qui reconnaît les récepteurs ACE2(angiotensin converting enzymes 2) présents sur les cellules pulmonaires. Or ces récepteurs sont impliqués dans la régulation de la pression artérielle et la régulation de certaines fonctions cardiovasculaires, pulmonaires et rénales. Exemple2 : le VIH pénètre dans les cellules cibles, lymphocytes, monocytes et macrophages via le récepteur composite qui est constitué de molécules CD4 et des corécepteurs CCR5. Les CD4 jouent un rôle pour la reconnaissance immunitaire et les CCR5 ont un rôle dans le chimiotactisme et la co-activation cellulaire (engendrer une prolifération cellulaire et une division accrue en réponse à une stimulation antigénique).

Durant l'interaction virus/ récepteur des liaisons type hydrophobes, interactions électrostatiques ou des liaisons d'hydrogène sont mises en place afin de maintenir le virus bien lié à son récepteur sur la cellule hôte.

1-3-Pénétration : L'interaction spécifique entre une protéine virale et un récepteur cellulaire permet au virus de s'attacher à la cellule et d'y introduire son génome ou de pénétrer complètement à l'intérieur de la cellule.

1-3-1 pénétration des virus nus : la pénétration des virus nus se fait soit par injection direct du matériel génétique viral à travers la membrane plasmique (Figure 6A), ou par endocytose de la nucléocapside , puis injection de l'acide nucléique viral dans le cytoplasme cellulaire à travers la membrane de l'endosome (Figure 6B).

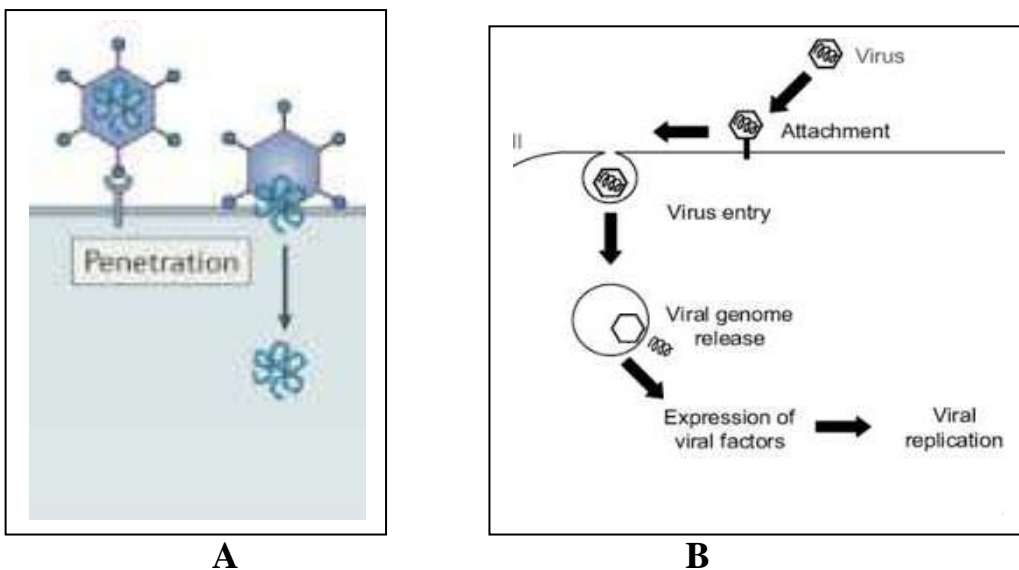
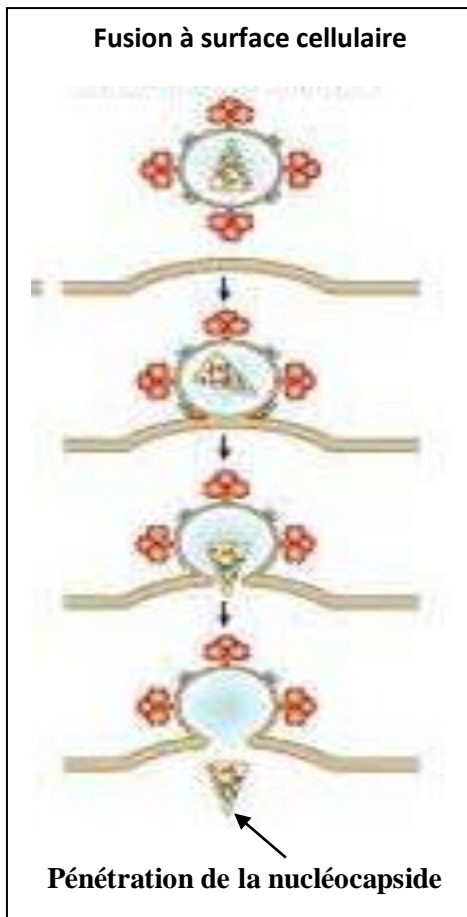


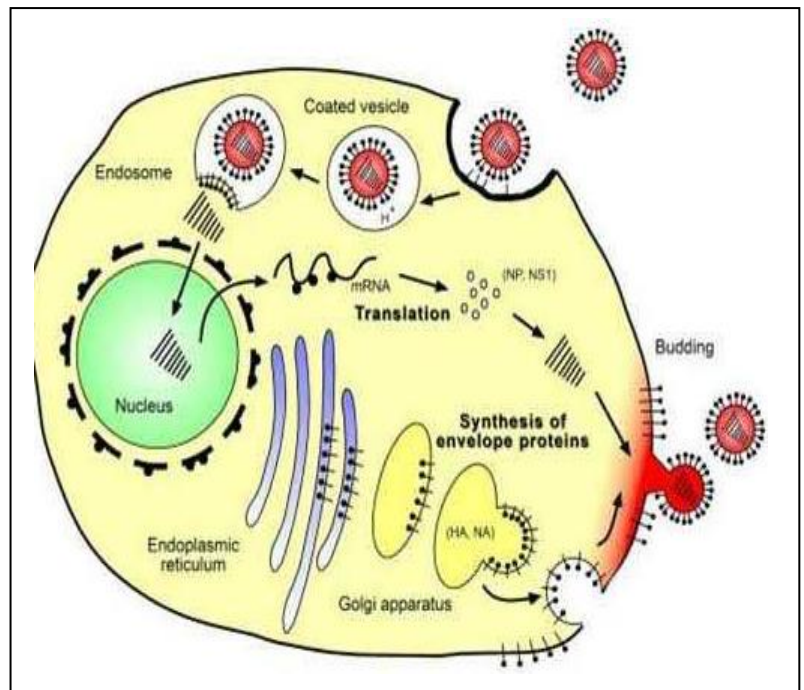
Figure 6 :Pénétration des virus nus

1-3-2-Pénétration des virus enveloppés :

La pénétration des virus enveloppés se fait également soit par fusion de l'enveloppe virale avec la membrane plasmique (Figure 7A) ou par endocytose du virus complet puis fusion de l'enveloppe virale avec l'enveloppe de l'endosome. C'est une fusion pH dépendante (Figure 7B).



A



B

Figure 7 : pénétration des virus enveloppés

2-Réplication virale : La stratégie de réplication virale dépend de la nature du génome viral. En effet certains virus se répliquent dans le cytoplasme sans passer par le noyau comme les virus à ARN+, virus à ARN- et certains virus à ADN. Ces virus se répliquent grâce à des répliques/ polymérase virales. Pour d'autres virus dont une partie du cycle viral se fait au niveau du noyau c'est l'ARN polymérase cellulaire (ARN pol II) qui assure la transcription de l'ADN en ARNm comme le cas des rétrovirus et des virus à ADN (généralement double brin) comme le HBV.

3-Sortie et libération de nouveaux virus : après assemblage, les nouveaux virions capables de se propager et d'infecter d'autres cellules sont libérés soit par lyse de la cellule hôte ou par bourgeonnement à partir de la membrane plasmique ou à partir de l'enveloppe nucléaire (figure 8)

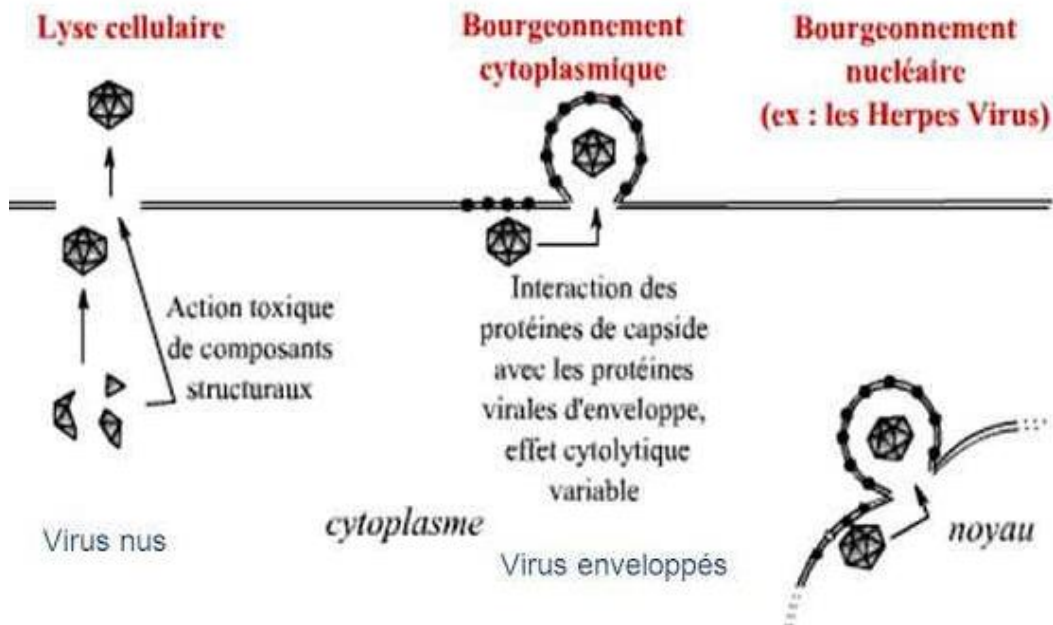


Figure 8 : modes de libération et de sortie des virus néoformés

Virus à ARN+

1-Introduction :

Les ribovirus sont tous les virus dont le matériel génétique est de l'ARN généralement simple brin non segmenté soit de polarité positive ayant le même sens que l'ARNm ou de polarité négative ayant un sens complémentaire à celui de l'ARNm. Ce pendant il existe aussi des ribovirus dont le matériel génétique est composé d'ARN double brin.

2-Exemples de virus à ARN+ :

Le poliovirus et le coronavirus sont des virus à ARN+ nu et enveloppé respectivement. Ces deux virus se caractérisent par la traduction de leur génome directement après pénétration dans leurs respectives cellules hôtes car leur ARN sert d'ARNm qui est immédiatement traduit dans le cytoplasme par les ribosomes cellulaires.

3- Généralités sur les Coronavirus:

Les coronavirus font l'objet de beaucoup d'études du fait de leur spectre d'hôtes très large et des maladies qu'ils induisent chez l'homme, les oiseaux et animaux domestiques et sauvages. En effet en conséquence de leur tropisme respiratoire, entérique, et neurologique les coronavirus sont à l'origine des problèmes respiratoires, entériques, démyélinisants, systémiques, ou même hépatiques. Leur nom signifie virus en couronne car sous microscopique ils donnent l'aspect d'une couronne.

4-Classification des Coronavirus :

Les coronavirus sont classés en 4 genres : Alpha, Beta, Gamma, et Deltacoronavirus. Le genre Beta est subdivisé en 4 clades qui sont a, b, c et d. Six coronavirus peuvent infecter l'homme , quatre d'entre eux appartenant aux coronavirus ubiquitaires, classiques (HCoV) et sont peu pathogènes chez les personnes immunocompétents :

-HCoV-HCoV-229E et HCoV-NL63 du groupe Alpha-coronavirus,

-HCoV-OC43 et HCoV-HKU1 du groupe Beta-coronavirus.

Les deux restants appartiennent au groupe Beta-coronavirus et sont très pathogènes :

-SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus, identifié en chine en 2002)
dont le mutant SARS-CoV-2 (agent du Covid 19 identifié en chine en 2019)

-MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome, identifié en Arabie Saoudite en 2012)

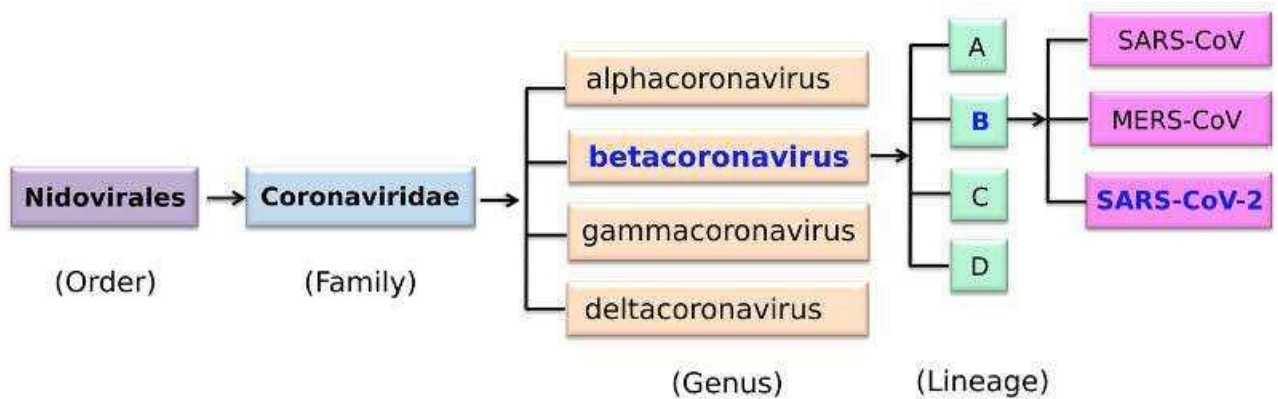


Figure 9 : classification des coronavirus (Santos –Sanchez et Salas Coronado,2020)

5-Structure des Coronavirus :

En générale les Coronavirus sont composés :

-D'une enveloppe formée de protéines de surface S (spike), jouant un rôle important dans la reconnaissance des récepteurs cellulaires , l'attachement et la fusion membranaire.

L'enveloppe porte aussi les protéines M (pour membranaire)

-D'un génome sous forme d'une molécule d'ARN monocaténaire linéaire non segmenté de polarité positif

-D'une nucléocapside de symétrie hélicoïdale appelée ribonucléocapside

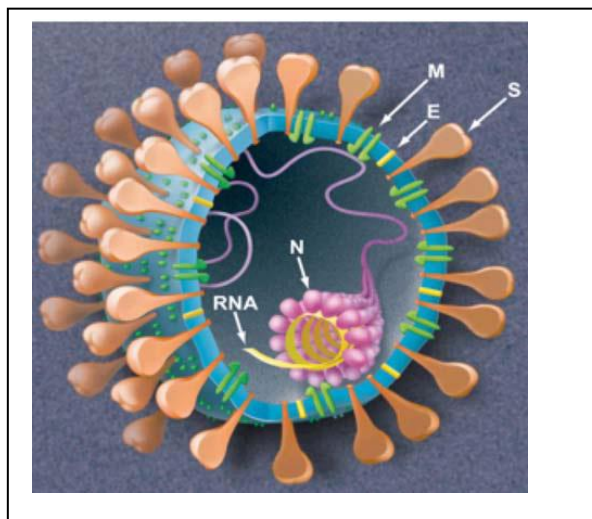


Figure 10 : Structure du coronavirus

6- Cycle réplcatif du coronavirus :

Le cycle réplcatif du coronavirus commence lorsque la protéine S se lie aux récepteurs cellulaires des cellules cibles, le récepteur ACE2 pour le SARS-CoV 2 (ACE 2 est l'enzyme qui assure la conversion de l'angiotensine II et réduit ainsi la pression artérielle). Ce récepteur se trouve principalement sur la surface des pneumocytes mais également sur les cellules endothéliales, cellules de l'endocarde, du foie et l'intestin.

Après liaison la protéine S change de conformation pour permettre la fusion de l'enveloppe virale et l'enveloppe de l'endosome. L'ARN est libéré dans le cytoplasme. Il est directement traduit en protéines virales nécessaires pour la formation de nouveaux virions.

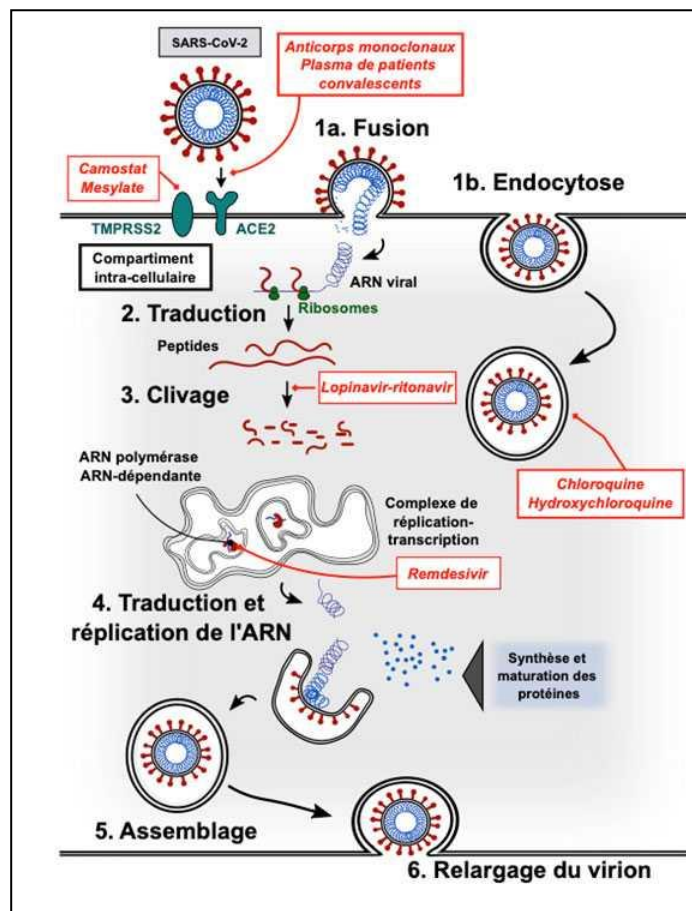


Figure 11 : cycle réplcatif du Coronavirus

7 -Accumulation des mutations chez les coronavirus :

Depuis l'apparition de la pandémie Covid19 pour la première à Wuhan en Chine en décembre 2019 différents mutants de la souche SARS CoV2 ont émergés. Ces variants ont accumulés plusieurs mutations surtout dans la spike protéine permettant à ces nouveaux virus une propagation rapide, une diminution de l'efficacité des vaccins et des médicaments dirigés contre ce virus et une meilleure liaison des virions à leurs cibles.

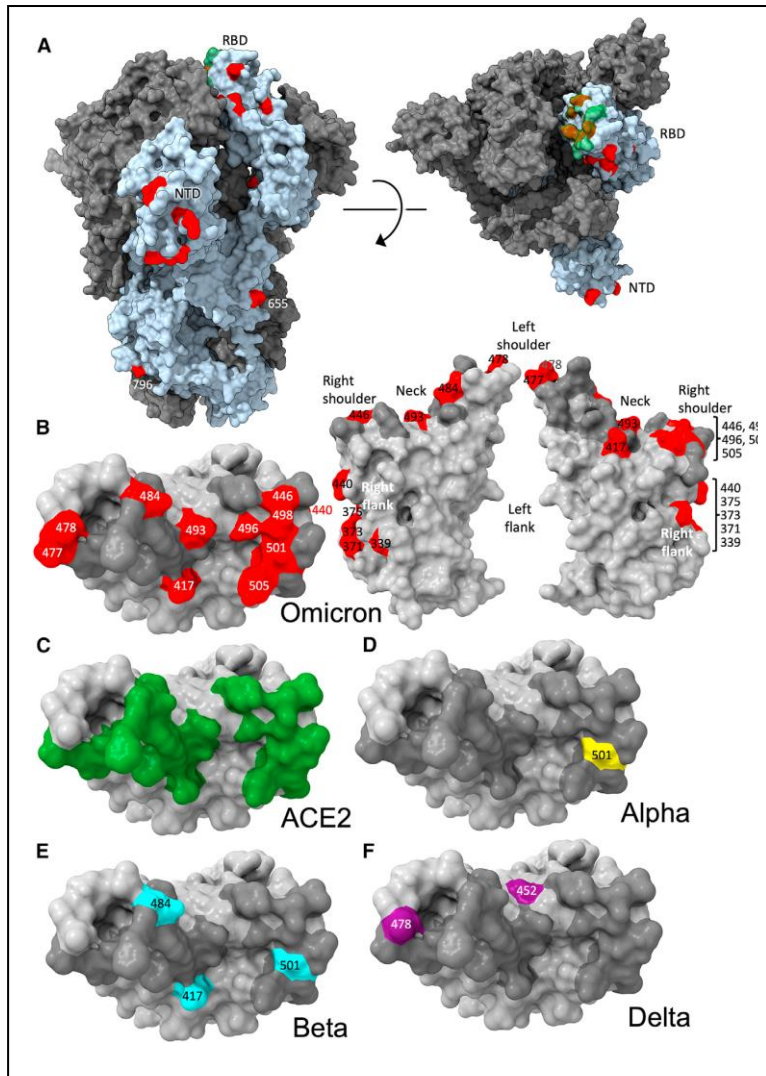


Figure 12 : exemples de variants du SARSCoV2

Virus à ARN-

1-Introduction :

Chez ces virus le matériel génétique est composé d'ARN dont le sens est opposé au sens de l'ARNm, qui ne peut pas être lu directement par les ribosomes de la cellule hôte. Pour cela ces virus doivent transcrire des ARNm afin de pouvoir commencer leur cycle réplcatif. Cette transcription est assurée par une réplicase virale.

2-Exemples de virus à ARN- :

Le *Lyssavirus* ou le virus de la rage (de la famille des *Rhabdoviridae*), le *Rubulavirus* ou virus des oreillons et le *Morbillivirus* ou virus de la Rubuola (de la famille des *Paramyxoviridae*) sont des Mononegavirales c'est-à-dire des virus dont le génome est sous forme d'ARN à polarité négative non segmenté.

3- Généralités sur les *Lyssavirus*:

Les *Lyssavirus* appelé aussi *Rhabdovirus* est l'agent causal de la rage. C'est une zoonose virale qui touche tous les mammifères dont l'homme pouvant être infecté accidentellement à la suite d'une morsure, d'une griffure ou d'un léchage sur plaie par un animal enragé.

Zoonose =maladie de l'animal transmise à l'homme

4-Classification des *Lyssavirus* :

Les *Lyssavirus* sont classés dans l'ordre des *Mononégavirales* (c'est-à-dire des virus à ARN monocaténaire négatif non segmenté), et la famille des *Rhabdoviridae* qui comporte 4 autres genres *Vesiculovirus*, *Ephemerovirus*, *Cytorhadbovirus*, *Novirhabdovirus*

5-Structure des *Lyssavirus* :

Les *Lyssavirus* sont des virus enveloppés à capsidе hélicoïdale dont la forme ressemble à une balle de fusil de 180 nm sur 75 nm .

L'enveloppe porte les spicules trimériques (glycoprotéines) responsables de la liaison de ces virus à leurs cellules hôtes. Leurs génomes sont constitués d'ARN monocaténaires, à polarité négative, qui codent pour cinq protéines dont la protéine G (glycoprotéine), protéine M(matrice), protéine N (nucléocapside), protéine L (la polymérase virale appelée aussi

protéine Large) et protéine P (phosphoprotéine, cofacteur de la polymérase virale) (figure 13).

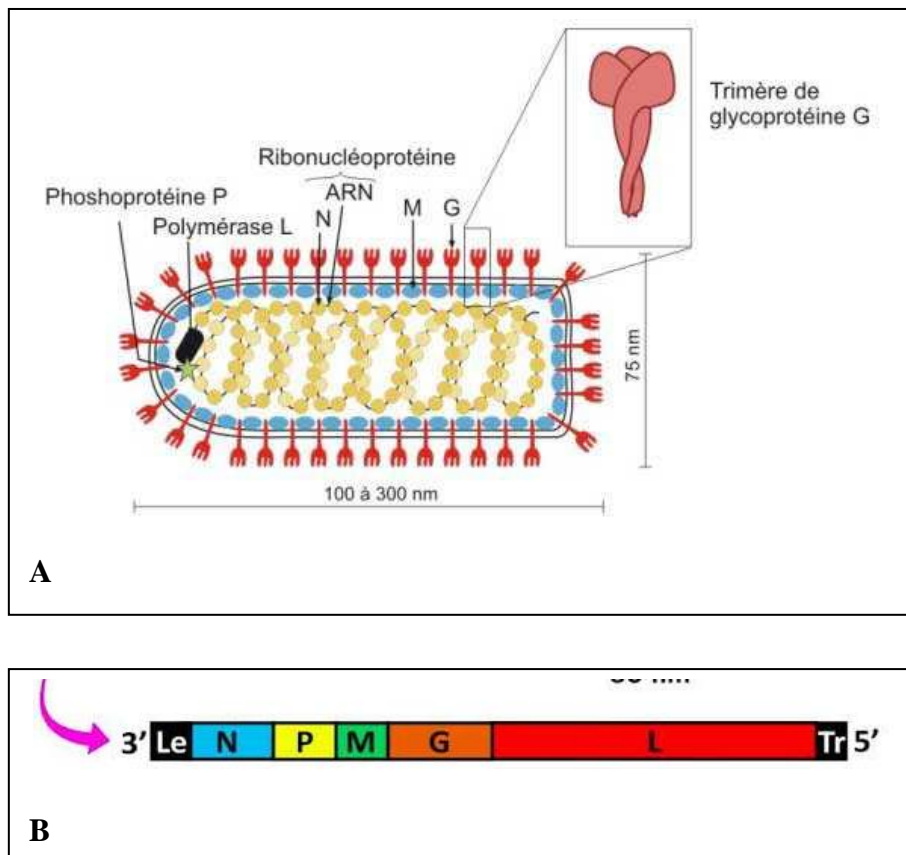


Figure 13: Structure du *Rhabdovirus* (A) et du génome du *Rhabdovirus* (B)

6- Cycle répliatif du *Lyssavirus*

Le cycle viral des *Rhabdovirus* se déroule entièrement dans le cytoplasme de la cellule hôte. Ces virus reconnaissent les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine qui se trouvent sur plusieurs tissus (musculaire, nerveux, cutané, glandulaire dont le foie, les reins et les glandes salivaires).

Après fixation le virus est endocyté par la cellule. La fusion est pH dépendante et se fait entre l'enveloppe virale et l'enveloppe de l'endosome. Une fois libéré dans le cytoplasme l'ARN polymérase virale transcrit l'ARN viral en plusieurs ARNm qui sont traduits surtout en protéines non structurales. Ensuite la réplication de l'ARN viral nécessite la synthèse d'ARN⁺ qui sont transcrits en ARN⁻. Les nouveaux génomes sont transcrits en plusieurs ARNm secondaires qui sont traduits en protéines structurales. Pour l'assemblage les ARN

positifs et négatifs sont recouverts par les protéines N (de la nucléocapside). La libération des nouveaux virons se fait soit par bourgeonnement de la membrane du réticulum endoplasmique ou par bourgeonnement de la membrane cytoplasmique.

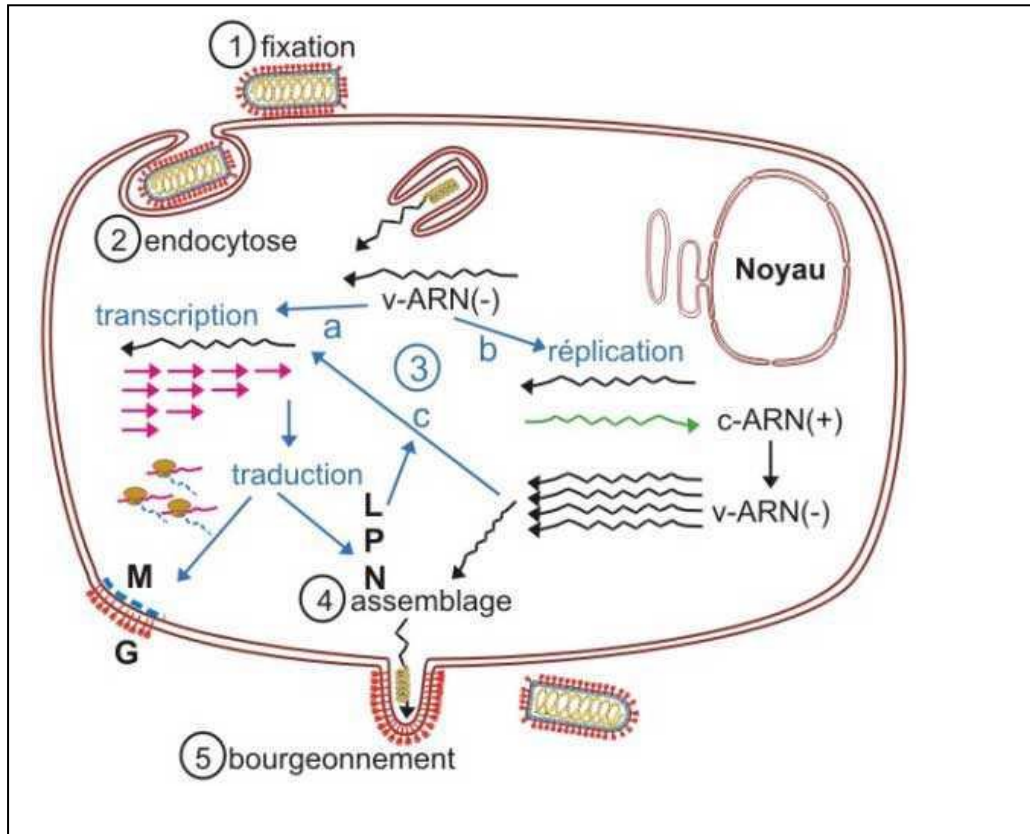


Figure 14 : cycle réplcatif du *Rhabdovirus*

7- Physiopathologie de la rage :

La rage est transmise principalement à l'homme par les chiens. D'autres animaux domestiques comme les chats, les bovins peuvent représenter des réservoirs et des vecteurs domestiques de cette maladie.

Le virus est généralement introduit par morsure ou bien à travers une peau lésée. La réplication virale se fait alors au sein des neurones et le virus atteint toutes les zones du cerveau. Le dysfonctionnement neuronal induit par le virus est en rapport avec des modifications de la sécrétion des neurotransmetteurs.

Virus à ARN double brins

1-Classification

Famille : *Reoviridae*

Genre : *Reovirus* _ *Rotavirus* _ *Orbivirus* _ *Coltivirus*

2-Généralités :

-Ils sont des virus icosaédriques non enveloppés

3- Multiplication

_ Ils pénètrent par interaction entre les protéines virales de la capsidie et la mb plasmique de la cellule hôte

_ Il ya une endocytose des particules virales .

_ L' ARN viral est copié par l'ARN polymérase à l'intérieure de la nucléocapsidie .

-L'ARN génomique est transcrit en ARN m par l'ARN polyvirale incorporée dans le virion .

-Les ARN M subissent une maturation par acquisition de la coiffe et de la queue poly A à l'aide d'une enzyme virale incorporée dans le virion

-Les ARNm sont libérés dans le cytoplasme de la cellule hôte a travers des pores se trouvant dans le sommet de la capsidie

-Les ARNm sont traduits et les protéines virales forment la capsidie immature.

-Les ARNm sont ensuite incorporés dans la capsidie immature et sont ensuite recopiés pour former les ARN doubles brin qui se mettent eux aussi à former les ARNm

-Les nouvelles particules virales immatures formées acquièrent une enveloppe par bourgeonnement de la lumière du réticulum endoplasmique, ensuite cette enveloppe est perdue après l'acquisition des protéines de la couche externe de la capsidie (phénomène étrange)

-Les particules virales sont libérées par sécrétion ou par lyse cellulaire

4- Exemple du *Rotavirus*

4-1 Définition

Les rotavirus appartiennent à la famille *Reoviridae*. Le genre *Rotavirus* comportent 7 groupes distincts notés de A à G et définis par le déterminant antigénique de la protéine interne de la capsid (VP6). Seuls les rotavirus des groupes A, B et C sont présents chez l'homme. Les rotavirus du groupe A (RVA), de loin les plus fréquents, ont été clairement montrés comme responsables des gastroentérites aiguës épidémiques souvent sévères chez l'enfant en bas âge.

4-2 Structure

- Virus non enveloppés
- Virus à ARN double brin segmentés très résistants à l'inactivation physique
- Leur capsid icosaédrique est formée d'une triple couche de protéines : les couches externe, intermédiaire et interne (ou core).
- Ils contiennent les enzymes nécessaires à la réplication virale dont une ARN-polymérase ARN-dépendante.
- Le génome de rotavirus est constitué de 11 segments d'ARN double brin portant chacun un gène codant pour au moins une protéine. Ces protéines virales comprennent six protéines structurales (VP) et six protéines non structurales (NSP)
- La surface de la capsid (couche externe) est constituée par la glycoprotéine VP7 surmontée de spicules formés par la protéine VP4. Il existe aussi les protéines VP6 (la couche intermédiaire), la protéine VP2 (le core du virus), les protéines VP1 et VP3 (associées au génome et ont un rôle dans l'infectiosité du virion).
- Les protéines non structurales sont quant à elles fortement impliquées dans la virulence du virus et la pathogenèse de la diarrhée.

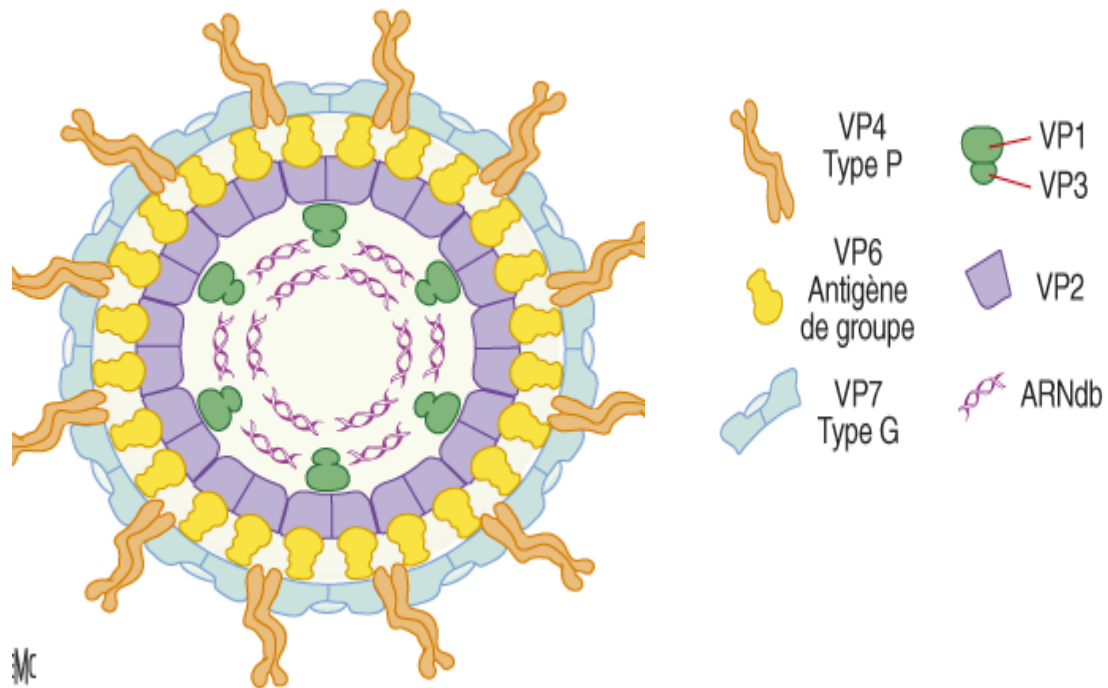


Figure 15 : structure d'un Rotavirus

4-3 Réplication : La multiplication des Rotavirus est exclusivement cytoplasmique, présente plusieurs particularités :

- Pénétration directe du virus sous l'effet des enzymes protéolytiques qui lyse la membrane cellulaire
- Libération des segments d'ARN et leur transcription en ARNm par la VP1 (la polymérase virale)
- Traduction des ARNm en protéines structurales et non structurales
- Assemblage des ARN + avec les protéines externes VP4 et VP7 et synthèse des ARN-
- Maturation des virions néoformés et leur libération soit par lyse cellulaire ou par déstabilisation des membranes des cellules hôtes

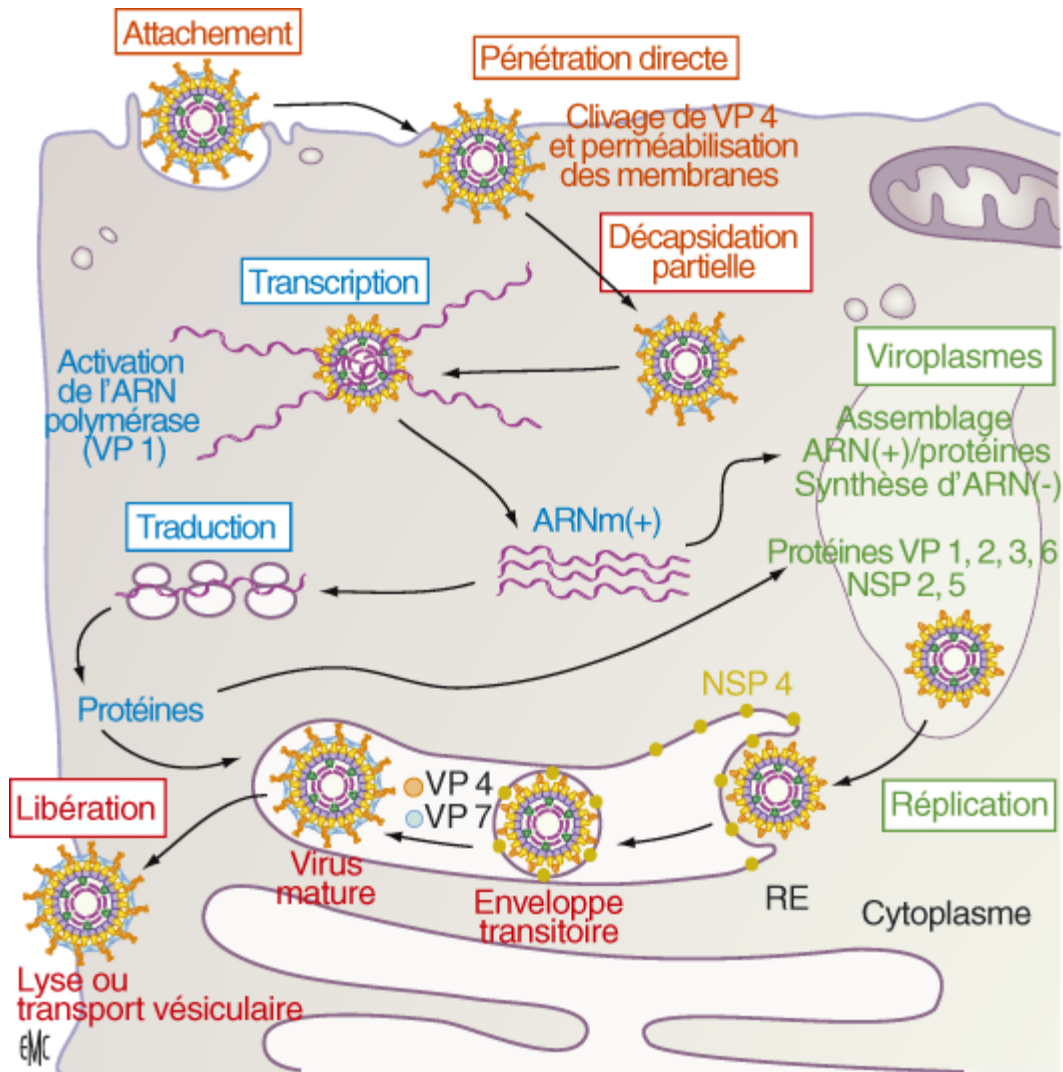


Figure 16 : cycle réplcatif d'un *Rotavirus*

4-4 Physiopathologie du *Rotavirus* :

- La transmission des rotavirus est féco-orale, interhumaine, véhiculée par les mains ou indirecte par les surfaces et objets contaminés par des fèces ou des vomissures
- Les rotavirus sont responsables de lésions dans l'intestin grêle par lyse d'entérocytes matures ce qui induit des diarrhées aiguës parfois mortelles chez les enfants en bas âge dans le monde entier

Rétrovirus

1-Classification

Famille : *Retroviridae*

Sous famille : Oncovirinae (virus oncogènes)

Exemple : Humain T Cell Leucomia Virus I ou II HTLVI

HTLVII

Sous famille : Spumavirinae

Exemple : Humain Foamy Virus HFV

Sous famille : Lentivirinae

Exemple : Humain immunodeficiency virus I HIV I

Humain immunodeficiency virus II HIV II

2-Généralités :

-Ils sont des virus à ARN simple brin positif non segmenté

-Ils sont des virus enveloppés

-Ils possèdent une transcriptase inverse

3-Le VIH :

-Les VIH font partie des lentivirus responsables d'infections persistantes à évolution lente

-Les Oncovirus font aussi partie des rétrovirus responsables de diverses pathologies animales, ils diffèrent des lentivirus par leur capacité à induire des leucémies et des tumeurs chez leurs hôtes, exemple HTLV

- Les Spumavirus sont des virus « non pathogènes ». Ces virus ont été découverts par hasard au début des années 1950 chez plusieurs espèces animales (singes, bovins, chats, hamsters) où

ils provoquent des infections inapparentes. Ils ont également été isolés chez l'Homme (en 1970). Les cellules infectées in vitro présentent des lésions qui ressemblent à de l'écume (« spuma » signifie mousse).

3-1-Diversité génétique du VIH :

Le VIH est caractérisé par une diversité génétique qui conduit à une difficulté à la constitution d'un vaccin préventif. Il existe deux types de virus :

-VIH1 représenté par 4 groupes M, N, O, P avec le groupe M majoritaire (35millions dans le monde) constitué à son tour de 9 sous types (A, B, C, D, F, G, H, J, et K)

-et VIH2 avec 9 groupes touchant 1 à 2 millions de la population (surtout en Afrique Ouest)

➤ Tous les VIH infectant l'espèce humaine dérivent des virus de l'immunodéficience simienne (SIV) présents chez différentes espèces de singes (chimpanzé, gorille, sootey mangabey). Le passage du virus à l'homme est expliqué par son contact étroit avec ces animaux (chassés et mangés ou utilisés comme animaux de compagnie)

3-2-Structure du VIH :

De l'extérieur vers l'intérieur les VIH sont caractérisés par :

-Une enveloppe qui contient deux glycoprotéines importantes responsables de l'attachement du virus aux cellules cibles

-Une matrice sous l'enveloppe

-Une capsidie en forme de cône composée de 250 hexamères et 12 pentamères

-Un génome viral sous forme de deux molécules d'ARN positif identiques associés aux enzymes virales (transcriptase réverse, intégrase et la protéase)

-Les VIH ont une organisation génomique complexe comprenant en plus des gènes de structure *gag*, *pol* et *env*, six gènes de régulation de la réplication virale.

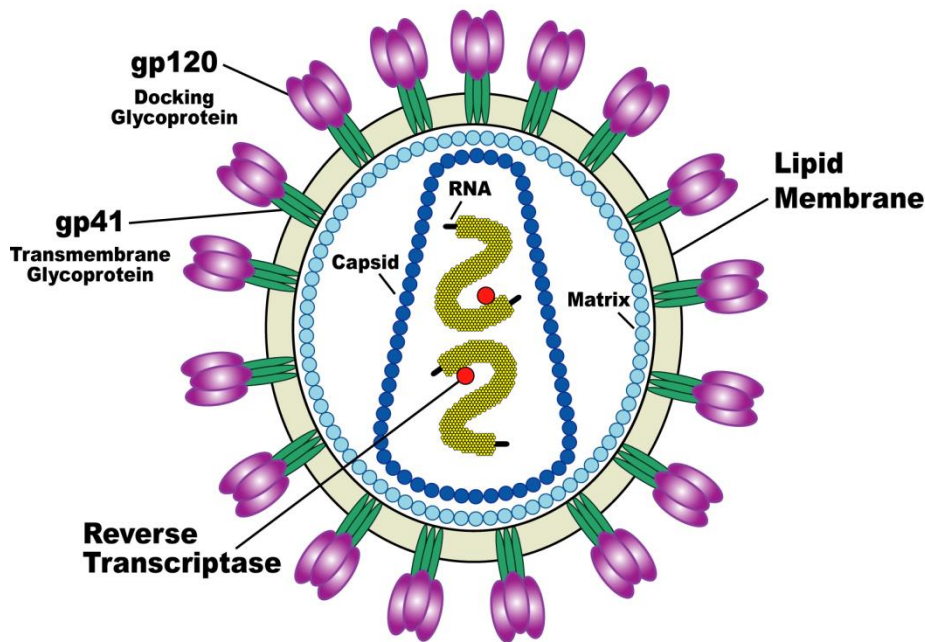


Figure 17 : structure du VIH

3-3-Cycle réplcatif du VIH :

- Comme tous les virus, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) se reproduit (réplication) en utilisant les mécanismes génétiques de la cellule hôte qu'il infecte, habituellement les lymphocytes CD4+.
- La reconnaissance de la cellule à infecter se fait via le récepteur CD4 et le corécepteur CCR5 des cellules et les protéines gp 120 du côté virus
- La fusion de l'enveloppe virale avec la membrane de la cellule.
- Entrée de la capsid et libération du matériel génétique
- Les rétrovirus ont en commun que leur génome doit être transcrit en ADN par une ADN polymérase ARN-dépendante (synthétisant l'ADN à partir d'une matrice qui est l'ARN génomique), autrement dit une transcriptase inverse (TI ou RT pour reverse transcriptase).
- Le VIH mute facilement à cette étape car la transcriptase inverse a tendance à produire des erreurs de transcription de l'ARN en ADN.
- L'ADN viral ainsi synthétisé pénètre dans le noyau et s'insère dans l'ADN cellulaire par ses deux extrémités appelées LTR (pour long terminal repeat, séquences terminales

redondantes). L'information génétique virale se trouve ainsi intégrée sous forme d'un ADN dit « proviral » définitivement dans le génome cellulaire grâce à l'intégrase.

- Durant le cycle répliatif du virus, l'ADN de la cellule infectée produit alors de l'ARN viral ainsi que des protéines nécessaires à l'assemblage d'un nouveau VIH.
- Un nouveau virus est assemblé à partir de l'ARN et des fragments protéiques.
- Les virus néoformés bourgeonnent à travers la membrane de la cellule, s'enveloppant lui-même dans un fragment de cette membrane cellulaire, et se détache de la cellule infectée.
- Pour infecter d'autres cellules, le virus doit devenir mature. Cela se produit quand une autre enzyme virale (protéase) coupe les protéines structurales présentes à l'intérieur du virus, et provoque un réarrangement de ces protéines.

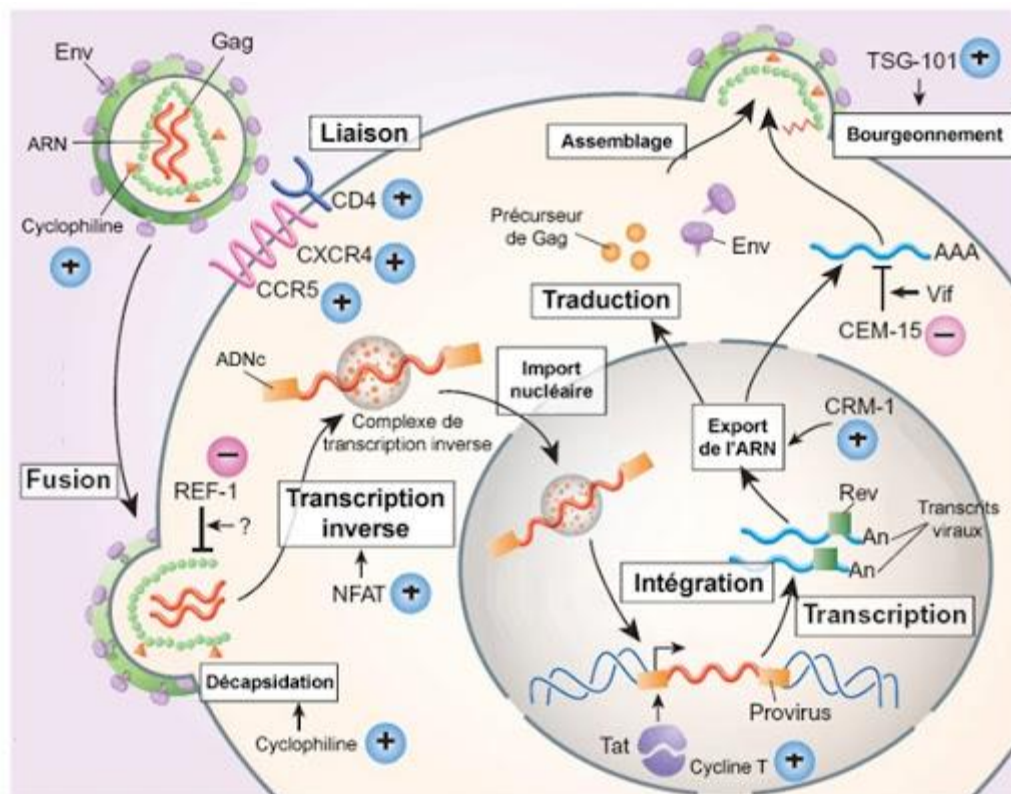


Figure 18 : cycle répliatif du VIH

Physiopathologie du VIH

1-Introduction :

La majorité des lymphocytes infectés se situent dans le tissu lymphoïde qui constitue la plus grosse partie du réservoir viral.

L'activation du lymphocyte infecté déclenche les étapes de la réplication virale, qui vont conduire à la synthèse de nouvelles particules virales qui sortiront de la cellule par bourgeonnement. La production de très nombreux virus par une cellule infectée conduit à la mort de la cellule par effet lytique du virus.

2-Conséquences de la réplication du VIH :

-L'infection de l'organisme par le VIH est définitive, elle va persister toute la vie du sujet infecté.

Les conséquences directes de la réplication du VIH au sein de l'organisme sont :

- Au début de l'infection, la diminution lente et progressive du nombre de lymphocytes CD4 pendant plusieurs années (les pertes cellulaires sont compensées et un équilibre immuno-virologique spécifique s'établit dès la primo-infection). L'apparition d'anticorps anti-VIH sont détectables 3 à 6 semaines après la date présumée de contagion

- Le taux d'ARN VIH plasmatique peut être estimé de quelques centaines de virus à quelques millions.

- L'équilibre immuno-virologique de chaque patient est reflété par un taux de virus relativement stable même s'il progresse régulièrement au fur et à mesure que le taux de CD4 diminue. La mise en réserve continue et régulière de provirus dans des cellules infectées latentes à longue durée de vie constituent un réservoir viral extrêmement stable et persistant. C'est ce réservoir viral qui est à l'origine de la production de virus en l'absence de traitement ou lors des interruptions thérapeutiques.

-Au stade Sida et en fin de maladie, la réplication virale est élevée et n'est plus contrôlée : les pertes en CD4 ne sont plus compensées. Il s'installe donc progressivement un déficit quantitatif en CD4 auquel s'ajoute un déficit qualitatif de nombreuses fonctions du système immunitaire conduisant au déficit immunitaire constitutif du SIDA.

3-Caractéristiques du SIDA :

3-1 Le SIDA est défini par un ou plusieurs des éléments suivants :

- L'infection par le VIH mène à l'une des maladies certaines ([Maladies définissant le SIDA](#))
- Une quantité des lymphocytes T CD4+ ([cellule helper](#)) < 200/μL
- Un pourcentage ≤ 14% de cellules CD4+

3-2 Les maladies définissant le SIDA sont les suivantes :

- Infections opportunistes sévères
- Certains cancers (p. ex., le [sarcome de Kaposi](#), le [lymphome non hodgkinien](#)) auxquels un déficit immunitaire à médiation cellulaire prédispose
- Dysfonctionnement neurologique

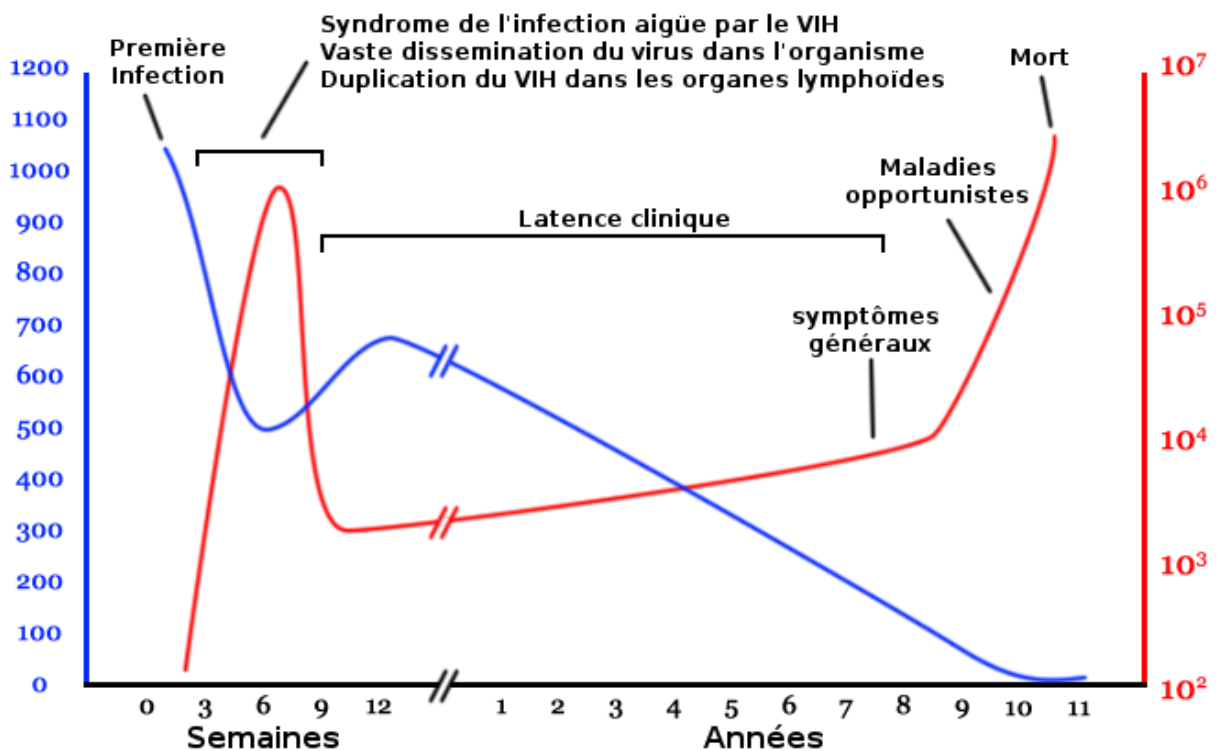


Figure 19 : L'évolution de l'infection par le VIH. Nombre de lymphocytes T₄ par mm³ de [plasma](#) (bleu). Nombre de copies de l'ARN viral par mL de plasma (rouge)

4-Diagnostic du VIH :

4-1-Diagnostic direct : détection du virus (Antigène p24, Génome viral, ARN plasmatique, ADN proviral, isolement viral par culture)

4-2-Diagnostic indirect : réponse de l'hôte à l'infection (Anticorps anti-VIH)

-Adulte : recherche d'AC anti VIH sauf si primo-infection/variants

-Nouveau-né : ARN/ADN ou culture

5- Les stratégies thérapeutiques :

Les premières stratégies développées pour lutter contre le VIH se sont focalisées sur un certain nombre d'étapes clés du cycle de réplication :

- Les inhibiteurs de la transcriptase inverse
- Les inhibiteurs de la protéase (La protéase participe à la synthèse des protéines virales)
- Les Inhibiteurs de l'attachement viral (Inhibiteurs de l'interaction gp120/CD4)
- Les Inhibiteurs de la fusion
- Les autres cibles : l'intégrase , blocage du bourgeonnement

6- Modes de transmission du VIH :

6-1-Conditions de transmission

- Le VIH est présent dans les liquides de l'organisme des personnes infectées.
- Il y a risque de transmission lorsqu'un liquide d'une personne infectée contient une quantité suffisamment importante de virus pour être contaminant et trouve une porte d'entrée à travers laquelle il peut pénétrer dans le corps d'une autre personne.
- Les liquides contaminants d'une personne infectée par le VIH sont le sang, les sécrétions sexuelles : (sperme, liquide séminal et sécrétions vaginales), le lait maternel. Cependant, la salive, la sueur, les larmes et l'urine ne sont pas des liquides contaminants.
- Les portes d'entrée du VIH dans l'organisme sont les muqueuses qui tapissent le rectum, le vagin et la bouche et celle qui recouvre le gland (la voie sanguine, la peau si elle est lésée car une peau saine est absolument sans risque.

Virus à ADN double brin

1-Introduction :

Les Papillomaviridae, Polyomaviridae, Adenoviridae et Herpesviridae sont des virus à ADN qui se multiplient dans le noyau.

Le cycle viral des virus à ADN double brin peut être divisé en 2 phases (3 phases chez Herpesviridae , très précoce, précoce et tardive):

- La première phase dite précoce où une petite partie du génome viral est transcrite grâce à une ARN polymérase-ADN dépendante cellulaire. Les ARN messagers quittent le noyau pour être traduits par les ribosomes de la cellule en protéines régulatrices non structurales ou en enzymes impliquées dans la synthèse de l'ADN. Il y a ensuite une réplication de l'ADN viral par l'ADN polymérase cellulaire ou enzymes virales.
- Une phase tardive où les ADN néoformés serviront à la formation d'ARN messagers tardifs qui après traduction vont former des protéines structurales (capside, enveloppe).
- Chez les Herpesvirus, la réplication de l'ADN viral, très différent de l'ADN cellulaire, ne peut être assurée par les enzymes cellulaires : elle exige la synthèse préalable, en phase précoce, de **l'ADN polymérase virale**

2-Exemple des herpesvirus :

2-1 Classification des herpesvirus

Ordre : *Peplovirales*,

Famille : *Herpesviridae*

Genre : *Herpesvirus*

2-2 Caractéristiques des herpesvirus :

On connaît aujourd'hui 8 types de virus Herpès humains et 1 virus Herpès simien de type B susceptible de se transmettre à l'homme :

- VHS 1
 - VHS 2
 - VZV : varicelle, zona
 - CMV : cytomégalovirus
 - VEB : MNI
 - VHH6
 - VHH7
 - VHH8 : Kaposi
- Tous les virus Herpès sont des virus à ADN qui possèdent des caractéristiques évolutives communes : 1ère infection ; latence, récurrence symptomatique ou non.
 - Le virus de l'herpès simplex de type 1 (HSV-1) infecte de manière productive les cellules épithéliales et de manière latente les neurones sensitifs. Cette double capacité s'explique par la coexistence dans son génome de deux programmes d'expression alternatifs dont le contrôle est de nature épigénétique. La latence est une réponse adaptative permettant au virus d'échapper à la réponse immunitaire de l'hôte et de persister sous une configuration génomique qui autorise sa réactivation et sa dissémination en réponse à la perception d'un signal de danger

2-3 Structure des herpesvirus :

de l'extérieur vers l'intérieur les herpesvirus contiennent :

-Une enveloppe (ou peplos) : dérivée de la membrane cellulaire et présente un aspect trilamellaire portant des spicules glycoprotéiques. L'enveloppe rend le virus sensible aux détergents, aux solvants et à la dessiccation ; ce qui peut expliquer pourquoi la transmission se fait essentiellement par contamination directe.

-Un tégument : il correspond à une structure fibreuse, située entre la capsid et l'enveloppe. Il est formé de protéines globulaires qui enveloppent la capsid lui conférant une plus grande résistance. La variation au niveau de la taille du virus est due à l'épaisseur du tégument, elle-même variable.

-**Une capsidite protéique** : de forme icosaédrique (20 faces), à symétrie cubique et constituée par un ensemble de 162 capsomères.

-**L'ADN viral** : une molécule linéaire d'ADN double brin. Cet ADN bicaténaire comprend un brin négatif de 3200 nucléotides et un brin positif de longueur variable encadrés par des extrémités répétitives.

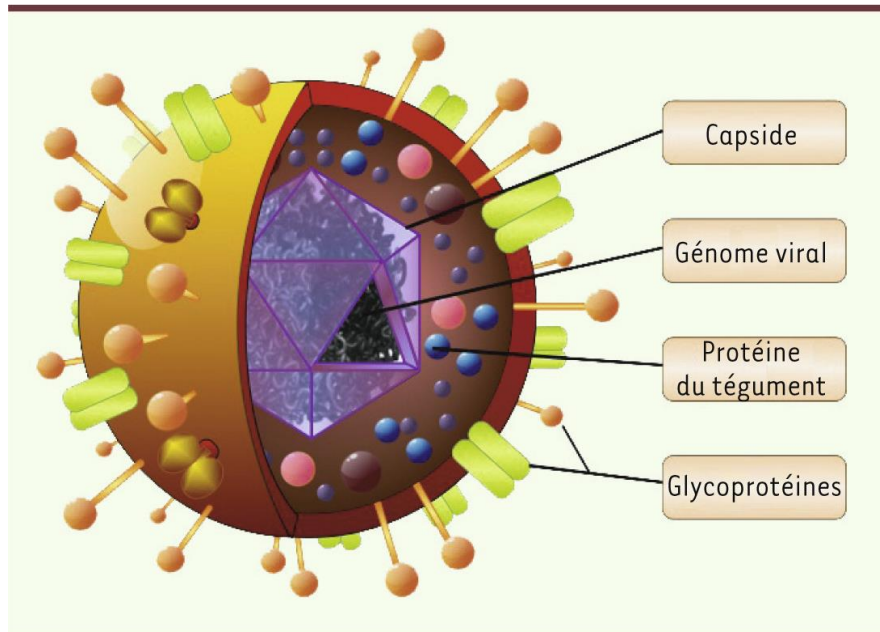


Figure 20 : structure de l'herpesvirus

2-4 Cycle réplcatif des herpevirus

- Comme tous les virus de la famille *herpesviridae*, HSV-1 peut établir deux types d'interaction avec les cellules hôtes : une infection lytique et une infection latente
- L'HSV-1 pénètre dans les cellules par fusion entre l'enveloppe virale et la membrane cellulaire.
- Une fois dans le cytosol, la capsidite se dissocie des protéines du tégment et est transportée jusqu'aux pores nucléaires par des protéines motrices associées aux microtubules.
- Le génome viral est relâché dans le noyau où il prend une configuration circulaire
- Expression des gènes codant essentiellement pour des protéines de régulation (transcription très précoce),
- Expression des gènes codant pour des protéines de l'appareil de réplication de l'ADN (transcription précoce)

- Expression des gènes codant pour les protéines de la capsid, du tégument et de l'enveloppe virale (transcription tardive)
- Production de nouvelles particules infectieuses et à la mort cellulaire en quelques heures
- En revanche, lorsque la particule pénètre dans les neurones sensitifs, le génome viral s'associe alors à des nucléosomes pour devenir une structure chromatinienne classique compacte, dans laquelle les histones associées aux promoteurs des gènes lytiques sont dans une configuration répressive, empêchant l'expression des protéines très précoces donc la répression de l'expression des fonctions lytiques, et le maintien de la latence.

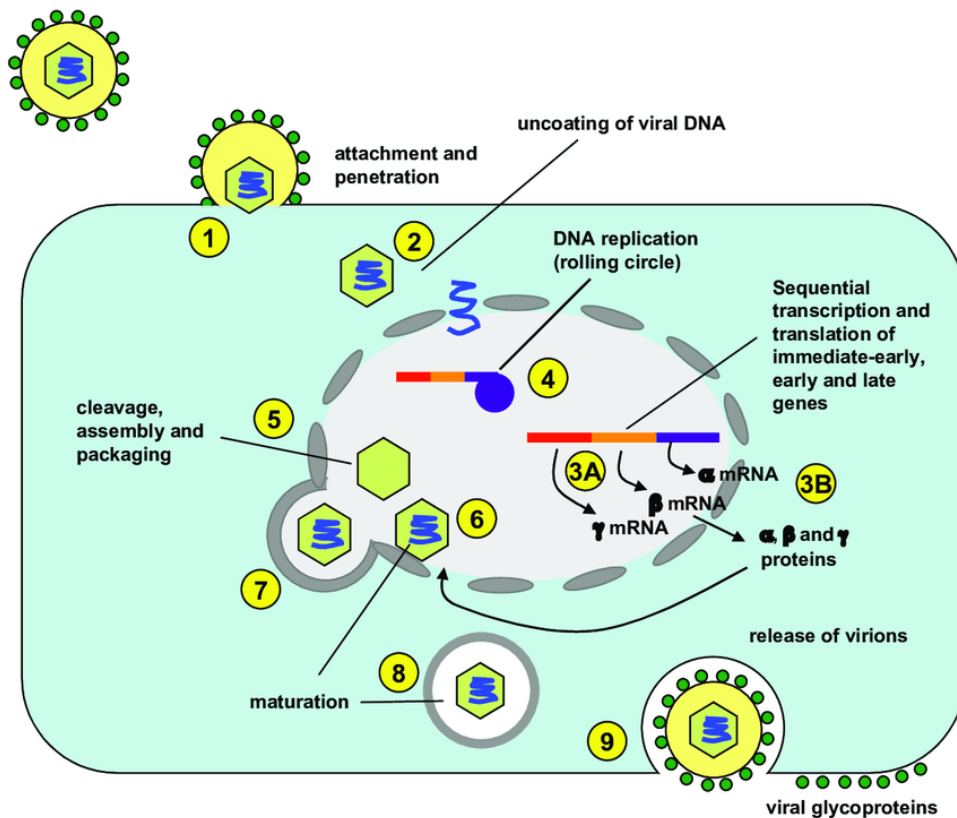


Figure 21 : cycle de réplication de l'herpesvirus

2-5 Physiopathologie de l'herpesvirus

- L'incubation lors la primo-infection est de 2 à 12 jours
- Les infections sont généralement bénignes

2 5-1 Transmission

- L'homme est le seul réservoir de ce virus
- Il est transmis par contact direct cutanomuqueux (baisers, relations sexuelles, lésions cutanées)
- Le passage transplacentaire et dans le lait est rare

2-5-2 Les symptômes cliniques sont :

- Gingivostomatite aigue
- Manifestations ophtalmologiques : kératite, conjonctivite folliculaire
- Encéphalite herpétique
- Autres signes

Virus à ADN, virus de l'hépatite B (HBV)

1-Classification :

Famille : *Hepadnaviridae* , Genre : *Hepadnavirus*

2-Caractéristiques :

- Virus hépatotrope (infections hépatiques aiguës et insuffisances hépatiques aiguës) et des infections chroniques chez l'homme.
- Virus de la famille des *Hepadnaviridae*
- Virus à ADN circulaire partiellement double brin (double brin sur les 3/4 de sa circonférence (**figure 22**))
- Constitué d'une capside et d'une enveloppe
- Enveloppe = antigène HBs, subdivisé en préS1, préS2 et S
- Capside virale icosaédrique de 30 nm de diamètre est formée de l'assemblage de 240 copies de la protéine de capside HBc (Hepatitis B core) et HBe (HBe = HBc tronqué retrouvé dans le serum)
- Présence de la polymérase liée de façon covalente à l'extrémité 5' de l'un des deux brins

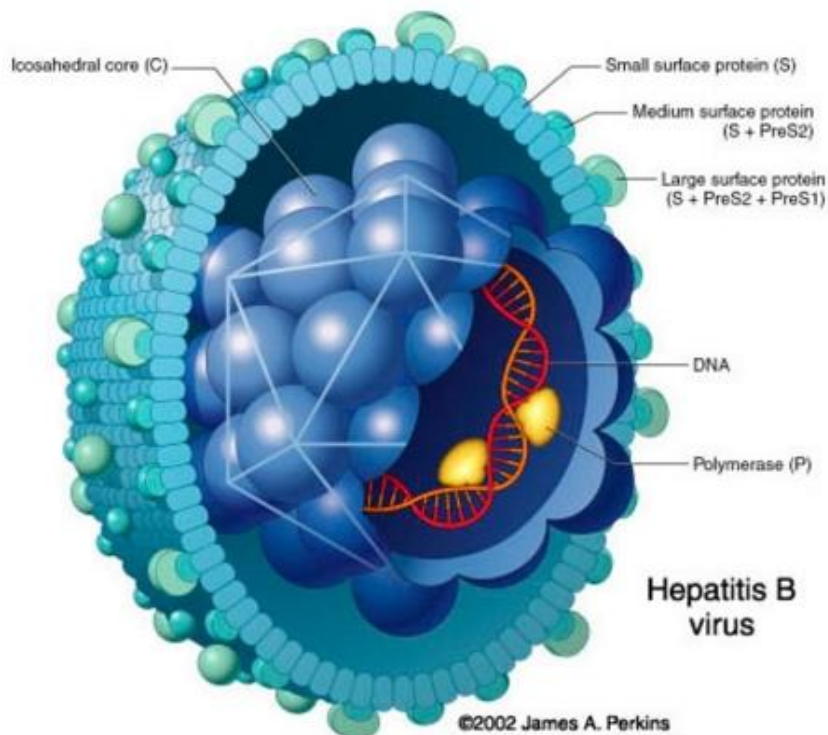


Figure 22 : virus de l'hépatite B

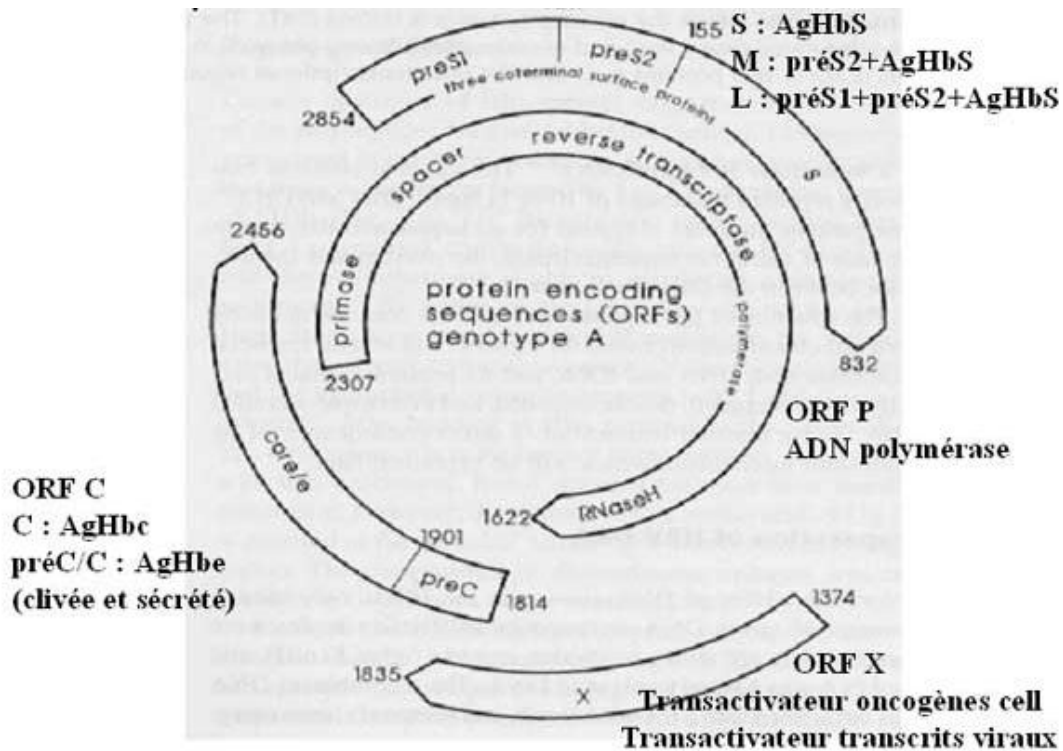


Figure 23 : génome du HBV

3-Cycle de réplication :

- Les particules infectieuses ou particules de Dane ont un diamètre de 42-47 nm et circulent dans le sang des patients infectés à une concentration élevée (jusqu'à 10^8 - 10^9 virions par millilitre).
- Le cycle de multiplication du VHB se déroule à la fois dans le cytoplasme et dans le noyau des hépatocytes mais l'ADN viral peut être trouvé dans d'autres cellules (les cellules de la moelle osseuse, les cellules mononuclées du sang périphérique (monocytes, lymphocytes B et T) mais aussi dans le pancréas, les reins, la peau. Toutefois les formes répliquatives sont rarement retrouvées en dehors des hépatocytes.
- Le virion reconnaît et s'attache à l'hépatocyte. Le récepteur cellulaire du virus n'est actuellement pas identifié. Du côté virus ce sont les Ag S qui interviennent dans l'attachement.
- L'entrée du virus dans la cellule se fait par endocytose entraînant la libération de la nucléocapside dans le cytoplasme.
- La nucléocapside migre vers le noyau grâce à des signaux de localisation nucléaire portés par l'antigène HBc. Il y a alors pénétration de l'ADN du VHB dans le noyau.

- Par un mécanisme encore mal connu, l'ADN asymétrique ouvert (le brin court du génome viral) présent dans la particule, devient double brin circulaire fermé de façon covalente dans le noyau. On parle alors d'ADNccc (Covalently Closed Circular DNA). L'ADNccc s'associe à des histones cellulaires pour former un « mini chromosome », l'ADN est à ce moment superenroulé
- Un ARN pré-génomique est transcrit par une ARN polymérase II cellulaire à partir du brin de cet ADN superenroulé. Cet ARN pré-génomique synthétisé migre dans le cytoplasme et sert de matrice pour la synthèse de l'antigène HBc et de la polymérase
- En parallèle, les différents ARNm viraux sont traduits en protéines virales.
- L'assemblage des virions commence : le brin long d'ADN est synthétisé dans la capsid par un processus de transcription inverse par l'ADN polymérase virale (étape apparentée au cycle de réplication des rétrovirus). La synthèse du brin court débute ensuite à partir du brin d'ADN qui vient d'être formé par la même enzyme virale qui a trois activités (polymérase, transcriptase reverse et nucléase)
- Les nucléocapsides sont enveloppées à la surface de l'hépatocyte.
- Les particules virales infectieuses sont sécrétées à leur tour.

Physiopathologie du HBV

1-Mode de transmission

- Transmission parentérale principalement : sang et liquides biologiques contaminés par du sang.
- Transmission par voie sexuelle
- Transmission mère-enfant.
- Accident exposant au sang.
- La transmission du virus par l'intermédiaire du sperme, des sécrétions vaginales et de la salive est possible. Elle est nulle par l'intermédiaire des urines et des selles.

2-Signes cliniques d'une Hépatite aiguë

L'hépatite B aiguë est peu fréquente, elle se caractérise par une période d'incubation de 2 à 3 mois.

L'hépatite B aiguë se présente sous différentes formes :

- Une forme asymptomatique ou anictérique dans 70% des cas environ.
- Une forme symptomatique dans 30% des cas environ. La maladie commence par une altération de l'état général, une légère fièvre, des douleurs, le tout évoquant un état grippal ainsi que des troubles digestifs, une perte d'appétit, des nausées, des vomissements. L'ictère apparaît plus tard permettant d'affirmer le diagnostic. On note parfois un prurit comme dans toutes les formes d'hépatite dont il peut être le premier signe. La maladie dure quelques semaines, puis la plupart des personnes touchées présentent une amélioration progressive.
- Une forme fulminante: 1 à 2% des cas environ. Les patients présentent des taux de prothrombine <45% et des signes neurologiques d'insuffisance hépatique. Cette forme est létale dans 90% des cas.
- Suite à une hépatite B aiguë, certains patients évoluent vers la chronicité.

3-Diagnostic biologique

- Atteinte hépatique : Cytolyse hépatique : ALAT , ASAT élevé

Pas d'insuffisance hépatique : TP >60%

- Tests sérologiques : Ag HBs, Ac anti-HBs, Ag HBc (intra-hépatique, non dosé), Ac anti-HBc, Ag HBe, Ac anti-HBe.
 - Ag HBs = infection en cours ou portage chronique.
 - Ag HBe = infection en cours, multiplication virale importante.
 - Ac anti-HBe = absence de répllication virale.
 - Ac anti-HBs = guérison-protection (spontanée ou vaccination, titre > 10 mUI/ml).
 - Ac anti-HBc (IgG+) =
 - IgM+ = infection récente (ou réactivation)
 - IgM- et Ag HBs- = infection ancienne
 - IgM- et Ag HBs+ = infection chronique
- Détection de l'ADN viral pour évaluer la répllication virale : tests quantitatifs ou test qualitatif par PCR : plus sensible.

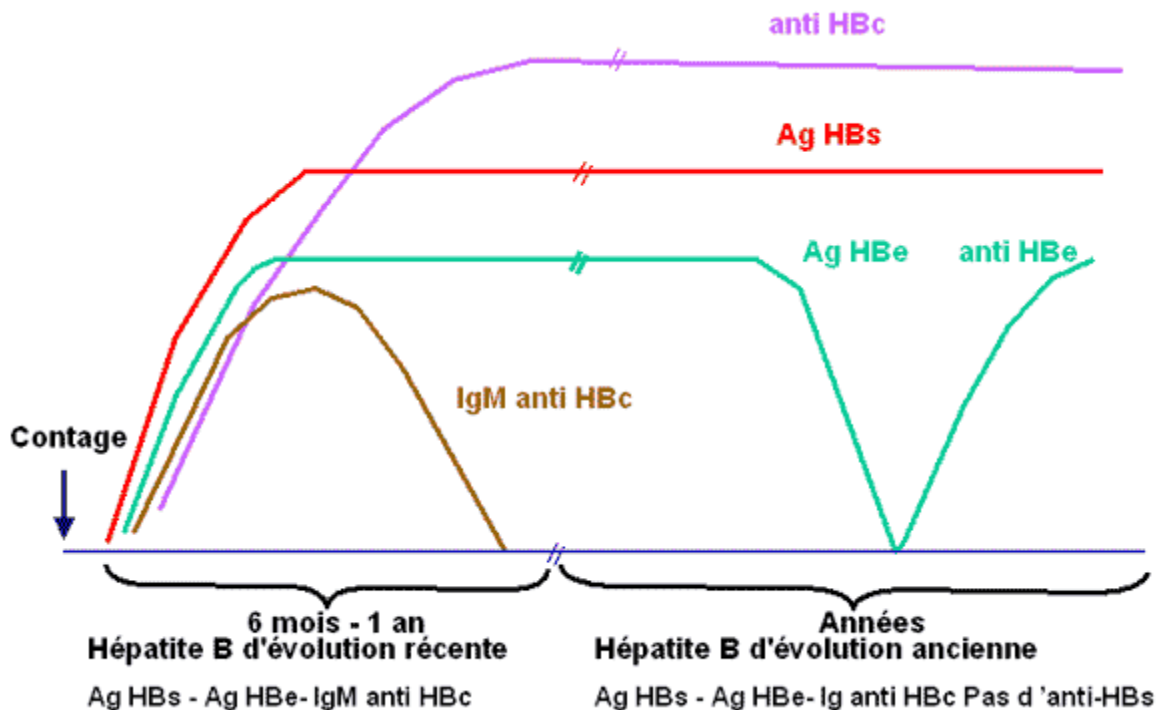


Figure 24 : Evolution des marqueurs virologiques et sérologiques après une hépatite aigüe évoluant vers la chronicité

4- Hépatite D

- Le virus de l'hépatite Delta
 - Virus découvert en 1977
 - Un petit virus à ARN circulaire
 - Il n'existe qu'en présence d'une infection par le VHB
 - Est responsable de :
 - co-infection avec le VHB
 - surinfection avec le VHB
- Evolution soit en hépatite aiguë soit en hépatite chronique
- Le diagnostic sérologique est inutile si l'Antigène HBs est négatif ou on recherche IgM VHD et IgG VHD

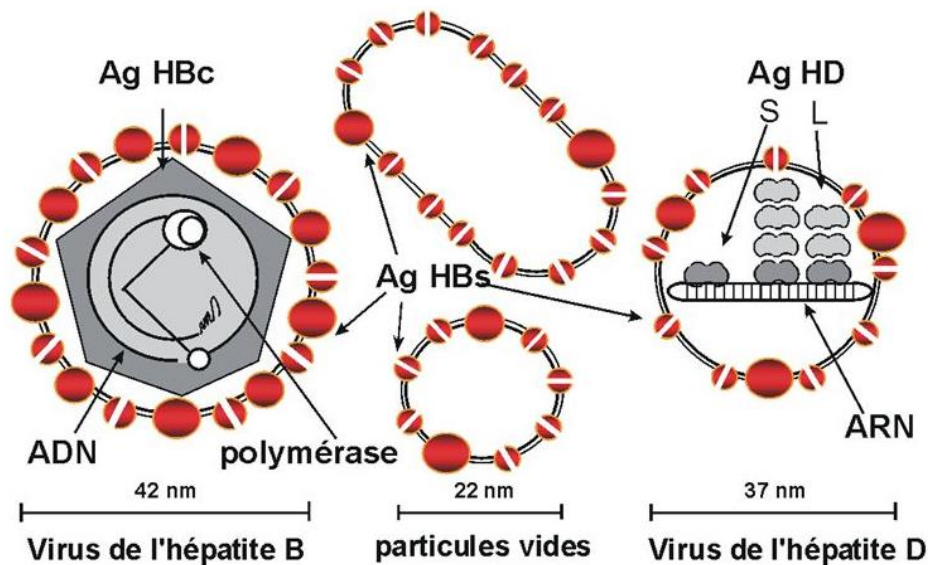


Figure 25 : Virus de l'hépatite D

Réponse immunitaire antivirale

Introduction : Chez l'espèce humaine, la reconnaissance des virus est permise par trois grandes familles de récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires : les TLR, les RLR et le système cGAS-STING. Les recherches menées sur les organismes modèles de laboratoire ainsi que sur des animaux moins couramment étudiés, conjuguées à des approches de génomique comparative, ont permis de montrer que ces trois familles de récepteurs, ainsi que leurs voies de signalisation associées, sont présentes dans la grande majorité du règne animal.

La reconnaissance de motifs moléculaires et l'immunité innée antivirale chez les animaux

Les virus, comme les autres agents pathogènes, expriment des motifs moléculaires associés aux pathogènes, ou PAMP (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*). Ces signatures moléculaires peuvent être reconnues par des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires, les PRR (*Pathogen Recognition-Receptors*), qui sont membranaires ou cytosoliques. L'activation des PRR aboutit à la translocation vers le noyau de différents facteurs de transcription. Ceux-ci permettent l'expression de gènes impliqués dans la défense antivirale.

La connaissance de ces voies de signalisation et des récepteurs qui dictent leurs activités est due aux études expérimentales menées sur des organismes modèles tels que la mouche du vinaigre, le nématode *C. elegans* ou la souris. Plus récemment, grâce aux nouvelles méthodes de séquençage à haut débit et de données génomiques, les scientifiques ont pu découvrir que les gènes constituant ces voies existent également chez plusieurs autres espèces animales. Ainsi, par homologie de séquences, nous savons maintenant que les gènes qui constituent ces voies, tels que ceux codant les récepteurs qui les initient, existent chez des espèces animales dont l'immunité n'a pas encore été assez étudiée expérimentalement comme les Porifères (éponges), les Cnidaires (en particulier les anémones) et les Mollusques. Grâce à ces nouvelles données, nous commençons tout juste à apprécier la conservation de ces voies et leur diversité en fonction des espèces animales. En outre, le développement des expérimentations sur des organismes qui ne sont pas des modèles classiques en recherche promet de nouvelles découvertes sur l'immunité animale et, notamment, humaine.

La compréhension des défenses antivirales chez les animaux a été surtout façonnée par des études conduites durant les soixante dernières années chez les Vertébrés et plus particulièrement chez les Mammifères. Il a ainsi été mis en évidence que, chez les Vertébrés, les principales protéines antivirales sécrétées correspondent aux interférons de type I et III (IFN-I et IFN-III) qui agissent de manière autocrine et paracrine en induisant l'expression de centaines de gènes stimulés par les interférons : les ISG (*Interferon-Stimulated Genes*). Toutefois, durant la dernière décennie, les chercheurs ont pu apprécier que ce « système interféron » est une particularité des Vertébrés. En effet, certaines espèces d'invertébrés comme les Insectes ou les Nématodes sont complètement dépourvues d'interférons et utilisent l'interférence par ARN comme principale voie antivirale. D'autres espèces animales comme les Mollusques, ont conservé toutes les protéines qui conduisent à la production d'interférons sans posséder d'homologues évidents aux interférons de type I. Les interférons semblent donc constituer une innovation évolutive des Vertébrés alors que les voies de signalisation qui dictent leur expression semblent exister tôt durant l'évolution des Métazoaires

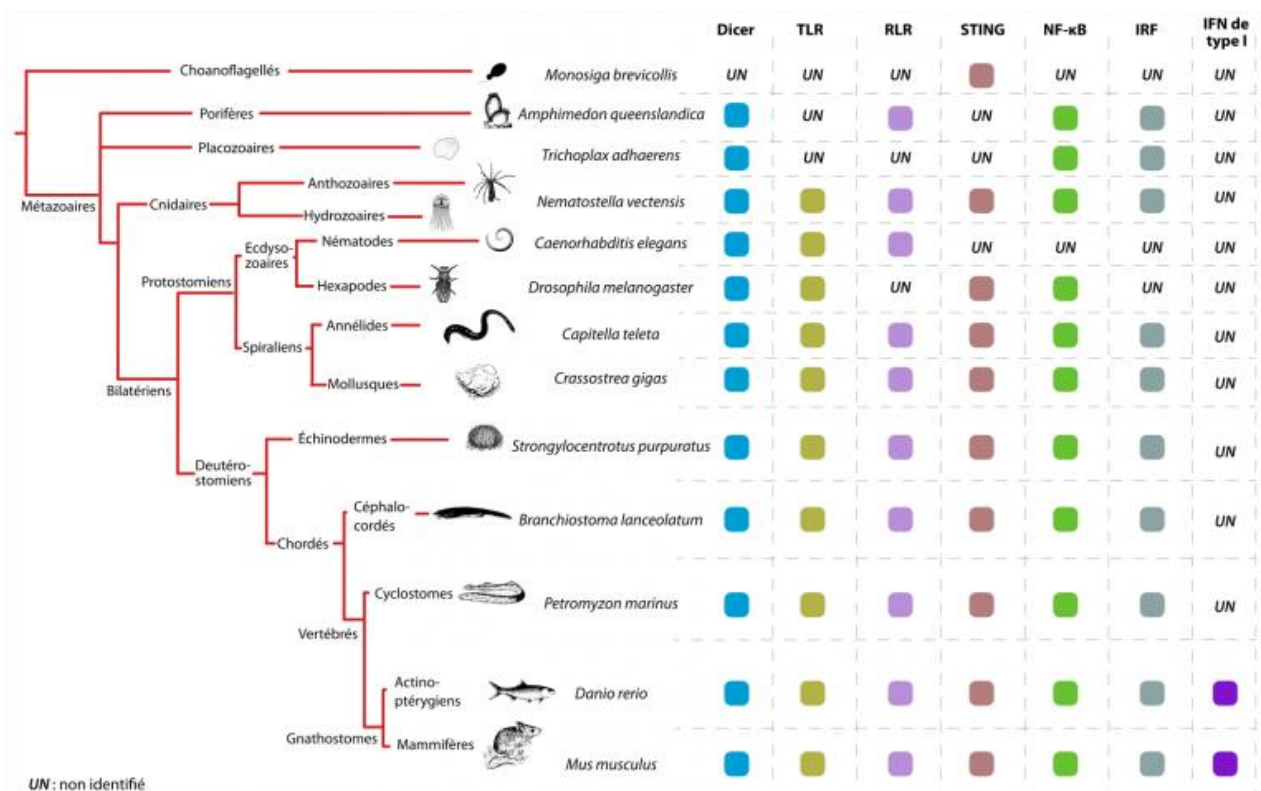


Figure 26 : Molécules impliquées dans l'immunité antivirale chez les animaux
Les facteurs de l'immunité innée présents chez des espèces représentatives des différents groupes de Métazoaires (animaux) est indiquée par des carrés colorés. UN : non-identifié. Les Choanoflagellés constituent l'extragroupe.
TLR : *Toll-like receptors* ; RLR : *RIG-I-like receptors* ; STING : *Stimulator of interferon genes* ; NF-κB : *Nuclear factor κB* ; IRF : *Interferon regulatory factors* ; IFN : interférons.

Les Récepteurs TLR

Les TLR sont des protéines transmembranaires composées de trois domaines : un domaine extracellulaire (ou tourné vers la lumière de l'endosome) contenant un nombre variable de répétitions riches en leucine ou LRR (*Leucine Rich Repeats*), un domaine transmembranaire et un domaine cytoplasmique, le domaine TIR (*Toll/interleukin-1 receptor homology domain*). Chez l'Homme, dix TLR ont été identifiés mais seuls les TLR3, 7 et 8, présents au niveau des endosomes, seront activés après interaction avec l'ARN viral. Le TLR3 se lie de manière spécifique aux ARN double brin et, après oligomérisation, recrute la protéine adaptatrice TRIF (*TIR-domain-containing adapter-Inducing IFN- β*). Deux voies de signalisation peuvent ainsi être activées, la voie interféron via le facteur de transcription IRF3 permettant l'expression de l'IFN- β , ou la voie NF- κ B via le facteur de transcription NF- κ B permettant l'expression de cytokines pro-inflammatoires. Les TLR7 et 8 vont être activés après la reconnaissance d'ARN simple brin et vont recruter la protéine adaptatrice MyD88 (*Myeloid Differentiation primary response 88*). Ceci va entraîner l'activation des facteurs de transcription IRF5, IRF7 et NF- κ B permettant l'expression de l'IFN- α et de cytokines pro-inflammatoires.

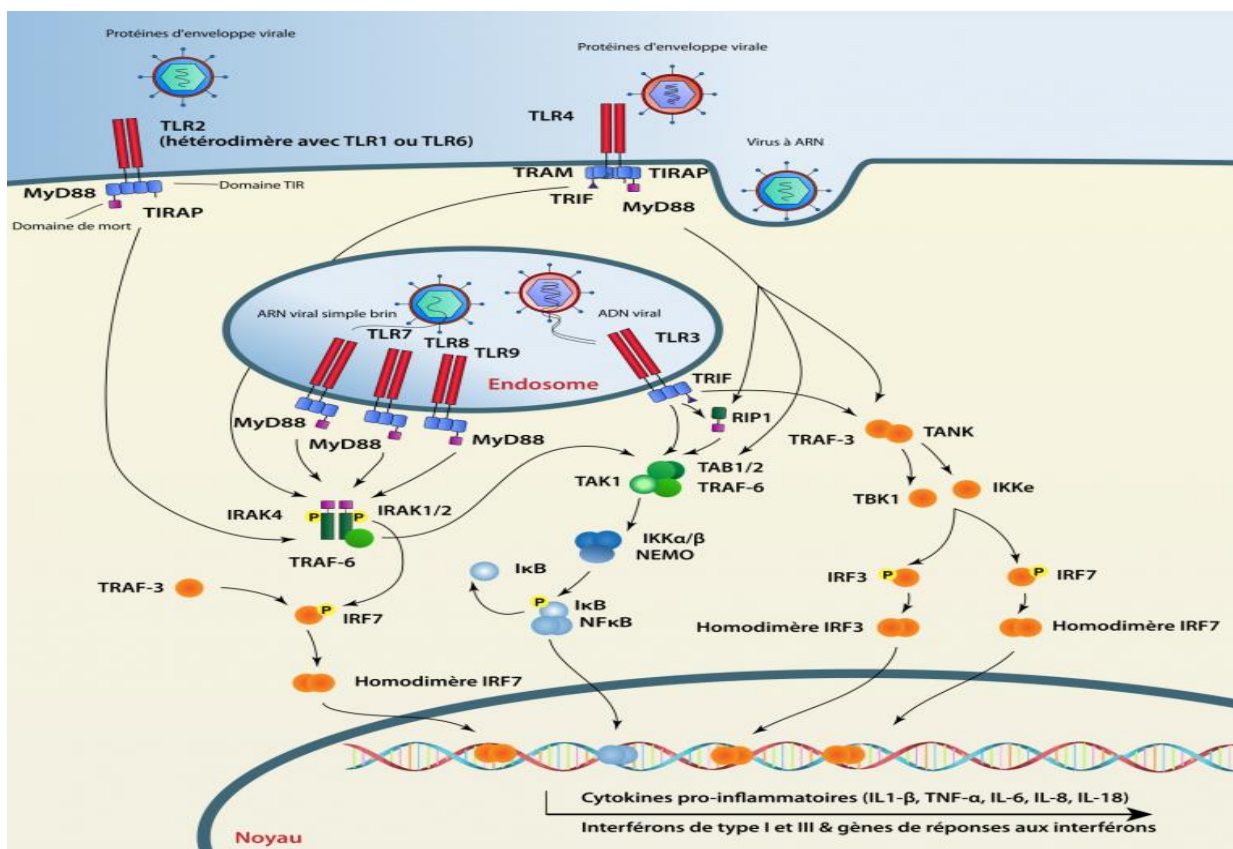


Figure 27 : Les voies de signalisation des TLR

Le gène *Toll* a été identifié initialement en 1985, pour son rôle dans le développement embryonnaire de la mouche du vinaigre (*Drosophila melanogaster*). Dans les années 90 il a été démontré que ce gène est également impliqué dans l'immunité innée, en jouant un rôle essentiel dans la défense des mouches contre les infections fongiques. On sait aujourd'hui que le génome des êtres humains code dix TLR qui peuvent reconnaître de nombreux PAMP bactériens, viraux et eucaryotes. Du point de vue de l'évolution, les TLR appartiennent à une famille de récepteurs très ancienne. En effet, deux domaines importants qui constituent les TLR (LRR et TIR) se trouvent dans l'embranchement des Placozoaires (Métazoaires avec une organisation très simple tels que les *Trichoplax*) et l'embranchement des Porifères (éponges). La structure complète d'un TLR (LRR + TIR) est retrouvée dans l'embranchement des Cnidaires tels que les anémones de mer ou les coraux. De plus, chez les Cnidaires, la voie de signalisation induite par les TLR commence par le recrutement de la protéine adaptatrice MyD88 et se termine par l'activation du facteur NF- κ B.

Dans le sous-règne des Bilatériens, les TLR existent chez un grand nombre d'espèces étudiées mais en nombres variables : d'un seul gène dans l'embranchement des Nématodes, représenté par exemple par *Caenorhabditis elegans*, à plus de deux cents dans l'embranchement des Échinodermes tel que l'oursin pourpre (*Strongylocentrotus purpuratus*), montrant de nouveaux mécanismes de détection des pathogènes. La majorité de ces gènes partagent des caractéristiques communes avec ceux du sous-embranchement des Vertébrés et un nombre important semble avoir été dupliqué récemment. Environ 25 à 30 % sont des pseudogènes, des gènes rendus inactifs via des altérations génétiques.

Un autre exemple de la grande diversité des TLR vient des Mollusques, un embranchement des Spiraliens, avec 83 TLR exprimés chez l'huître du Pacifique (*Crassostrea gigas*). Cela pourrait être entre autres expliqué par une forte pression de sélection due à la diffusion rapide de pathogènes. Par exemple, l'herpesvirus OsHV1 (*Ostreid Herpesvirus 1*) qui a causé une mortalité de masse chez ces huîtres, est détecté par les TLR induisant l'expression de plus de mille gènes, connus pour être principalement exprimés lors d'infections virales.

Contrairement à tous ces embranchements, chez les Chordés et plus particulièrement chez les Vertébrés, un nombre moins important de TLR est exprimé. Cela pourrait être expliqué par l'acquisition de l'immunité adaptative chez ces espèces. En général, chez les Vertébrés, les TLR sont regroupés en six familles majeures dont la famille des TLR3, celle des TLR7 (TRL7, 8 et 9) et celle des TLR11 (TLR11, 12, 13, 19, 20, 21, 22, 23 et 26) qui ont la capacité de reconnaître les PAMP viraux. Tous les Vertébrés ne possèdent pas l'intégralité de ces

TLR. Par exemple, TLR22, impliqué dans la reconnaissance des PAMP viraux, ne se retrouve que chez les Ostéichthyens non Tétrapodes (donc en particulier chez les Téléostéens et les Amphibiens, mais pas chez les Oiseaux ni chez les Mammifères), ce qui suggère que ce récepteur est spécifique de virus trouvés dans le milieu aquatique. De manière intéressante chez les chauves-souris (Mammifères), des mutations dans le site de fixation du ligand du TLR ont été retrouvées pour les TLR3, 7, 8 et 9. Certains suggèrent que ces adaptations pourraient expliquer pourquoi ces espèces, réservoirs de nombreux pathogènes, peuvent être infectées d'une manière persistante par plusieurs virus sans pour autant présenter de symptômes particuliers .

Évolution des RLR

Les RLR sont des protéines cytoplasmiques capables de détecter la présence d'ARN double brin dans le cytoplasme, caractéristique d'une infection par un virus. Dans l'espèce humaine, la famille des RLR est composée de trois membres : RIG-I (*retinoic acid-inducible gene 1*), MDA5 (*melanoma differentiation associated gene 5*) et LGP2 (*laboratory of genetics and physiology 2*). Les RLR sont caractérisées par un domaine central de type DEAD-box helicase/ATPase et un domaine de régulation C-terminal (CTD) indispensable pour la reconnaissance des ARN et l'autorépression en absence d'ARN. En plus, RIG-I et MDA5 possèdent un domaine CARD (*caspase activation and recruitment domains*) en position N-terminale, absent chez LGP2. L'oligomérisation de RIG-I et MDA5 permet le recrutement de la protéine adaptatrice MAVS (*mitochondrial antiviral signaling protein*) située au niveau de la mitochondrie via une interaction entre les domaines CARD respectifs des deux protéines. Le déclenchement d'une cascade de signalisation entraîne l'activation des facteurs de transcription NF- κ B et IRF3 induisant l'expression des gènes antiviraux.

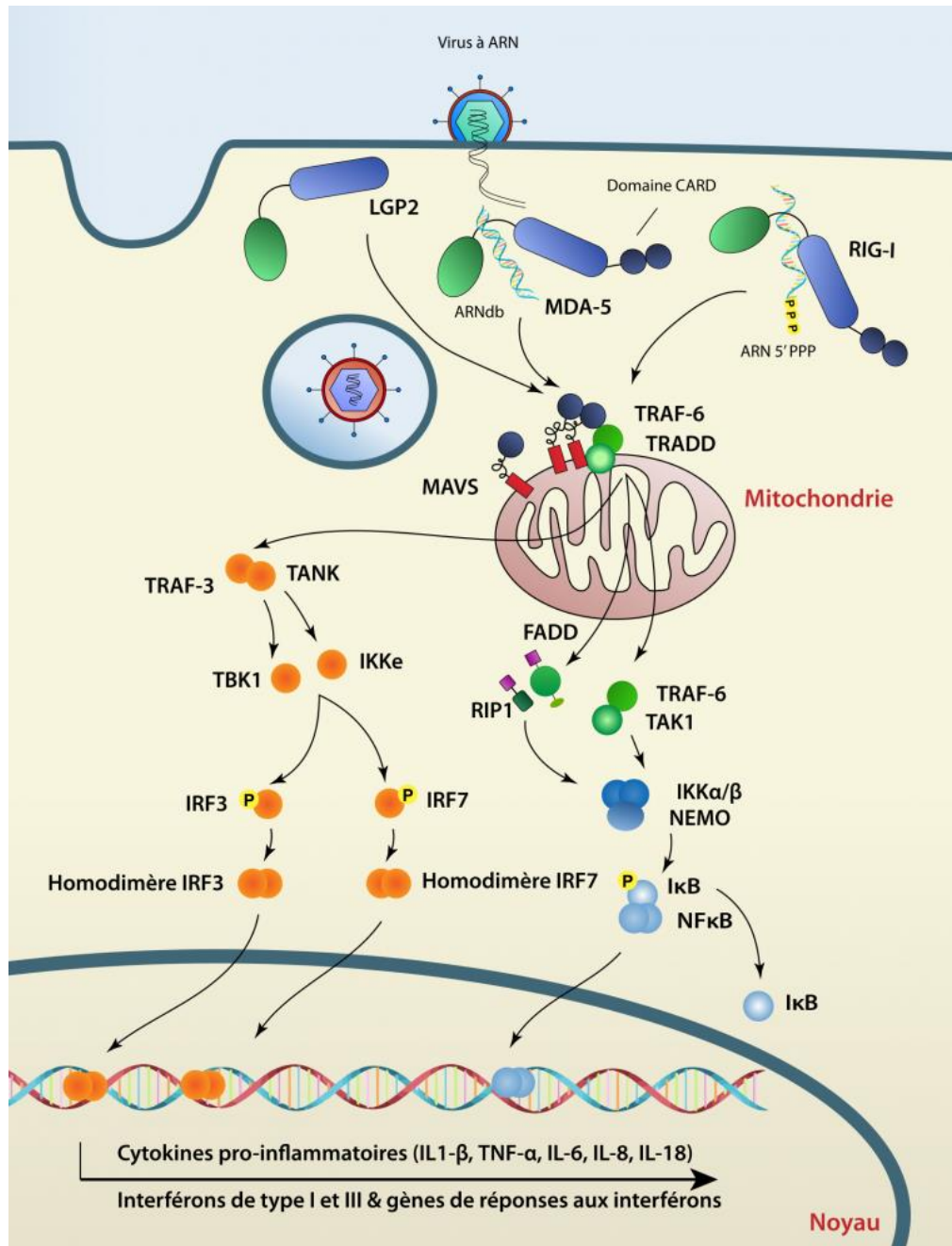


Figure 28: Les voies de signalisation des RLR

RIG-I et MDA5 possèdent deux domaines CARD. Le premier domaine CARD aurait été présent chez le gène ancêtre commun aux gènes *RIG-I* et *MDA5* avant sa duplication et le second domaine CARD aurait été acquis indépendamment après une divergence. Plusieurs études montrent la présence de RLR chez les invertébrés mais ces gènes ont sans doute subi des évolutions spécifiques aux Vertébrés. Une étude plus récente suggère que le gène ancestral aux RLR était déjà présent chez l'ancêtre commun des animaux. Les auteurs montrent que les RLR se sont diversifiés fonctionnellement après des duplications et des mutations qui modulent leurs propriétés d'interaction à l'ARN. En effet, les auteurs ont identifié la présence de gènes codant des RLR dans les embranchements des Porifères et des

Cnidaires mais pas chez les Eucaryotes non-Métazoaires comme dans la classe des Choanoflagellés ou dans le règne des Champignons . Le gène ancestral des RLR aurait été dupliqué dans le sous-règne des Bilatériens en deux lignées : la lignée RIG-I et la lignée MDA5/LGP2. Au sein des Chordés, la lignée MDA5/LGP2 se serait dupliquée chez Gnathostomes (Vertébrés à mâchoire tel que l'Homme) en deux lignées distinctes, MDA5 et LGP2, car cette duplication est absente dans la super-classe des Cyclostomes. Chez les Mollusques comme *C. gigas*, on retrouve douze RLR ainsi que MAVS ou des protéines de la famille des IRF (*interferon regulatory factors*, des facteurs de transcription). De plus, il a été montré que cet ensemble de protéines possède une activité antivirale chez cette espèce.

L'étude des RLR chez les Bilatériens montre une évolution très dynamique de ces gènes illustrée par la perte de l'une ou l'autre lignée au sein de certains taxons. En effet, des homologues de MDA5 et LGP2 ont été identifiés chez un grand nombre de Téléostéens («poissons» dont la nageoire caudale présente une apparente symétrie) alors que des homologues de RIG-I n'ont été retrouvés que chez quelques-unes de ces espèces comme le saumon et la carpe. Une étude chez les Oiseaux a révélé l'absence d'homologue de RIG-I chez le poulet mais la présence d'homologues de MDA5 et LGP2, alors que le canard colvert possède les deux lignées (RIG-I et MDA5/LGP2). De manière intéressante, le poulet est très susceptible au virus de la grippe alors que le canard colvert ne l'est pas, suggérant un rôle potentiel de RIG-I contre ce virus dans les cellules épithéliales. Chez les Mammifères, la seule espèce connue pour avoir perdu RIG-I est le toupaye de Belanger (*Tupaia belangerie*). Avec la perte de RIG-I dans cette espèce, MDA5 et LGP2 ont subi une forte pression de sélection, particulièrement dans des sites de MDA5 qui semblent compenser l'absence de RIG-I .

Un autre exemple éloquent de l'évolution dynamique des RLR est l'absence de la voie RLR/MAVS/IRF chez les Insectes. Il est important de noter que ces derniers utilisent l'interférence par ARN (ARNi) comme mécanisme majeur de défense antivirale. Une des protéines clés dans ce système est Dicer-2, une RNase de type III qui clive l'ARN viral double brin en petits ARN interférents (*small interfering RNA* – siRNA). Ces petits ARN s'hybrident ensuite avec l'ARN viral simple brin, entraînant son clivage. De manière surprenante, Dicer-2 possède en N-terminal une DEAD/H-box avec une forte homologie à celle retrouvée chez les RLR. Une dernière observation qui illustre l'évolution dynamique et rapide des récepteurs RLR vient des Mammifères où RIG-I semble avoir accumulé des mutations adaptatives qui modifient ses propriétés de liaison à l'ARN. En outre, chez l'espèce

humaine, un grand nombre de polymorphismes a été identifié dans RIG-I ce qui semble contribuer à une variabilité dans la susceptibilité aux infections virales et dans le risque des maladies auto-immunes.

Évolution de cGAS-STING

La reconnaissance d'ADN viral dans le cytosol est permise par cGAS. Lorsqu'elle se lie à l'ADN, cette enzyme synthétise, à partir d'ATP et de GTP, le 2'3'-GMP-AMP cyclique (cGAMP). Ce second messenger active alors STING, une protéine adaptatrice qui, comme MAVS et TRIF, est fixée au réticulum endoplasmique grâce à des domaines transmembranaires. Le changement de conformation de STING, induit par son interaction avec le 2'3'-cGAMP, libère son domaine C-terminal (CTT, *C-terminal tail*) dans le cytoplasme. Pour activer IRF3 et la réponse interféron, STING forme un homodimère au niveau périnucléaire. Ceci permet sa phosphorylation par la kinase TBK1, servant ainsi de point d'ancrage à IRF3. STING est indispensable à la réponse antivirale contre les virus à ADN tels que le virus de l'herpès simplex I (HSV-I). De plus, STING a la capacité d'interagir, avec une plus faible affinité, avec d'autres dinucléotides cycliques tels que le 2'2'-cGAMP, le 3'2'-cGAMP ou les dinucléotides cycliques bactériens comme ceux produits par *Listeria monocytogenes*.

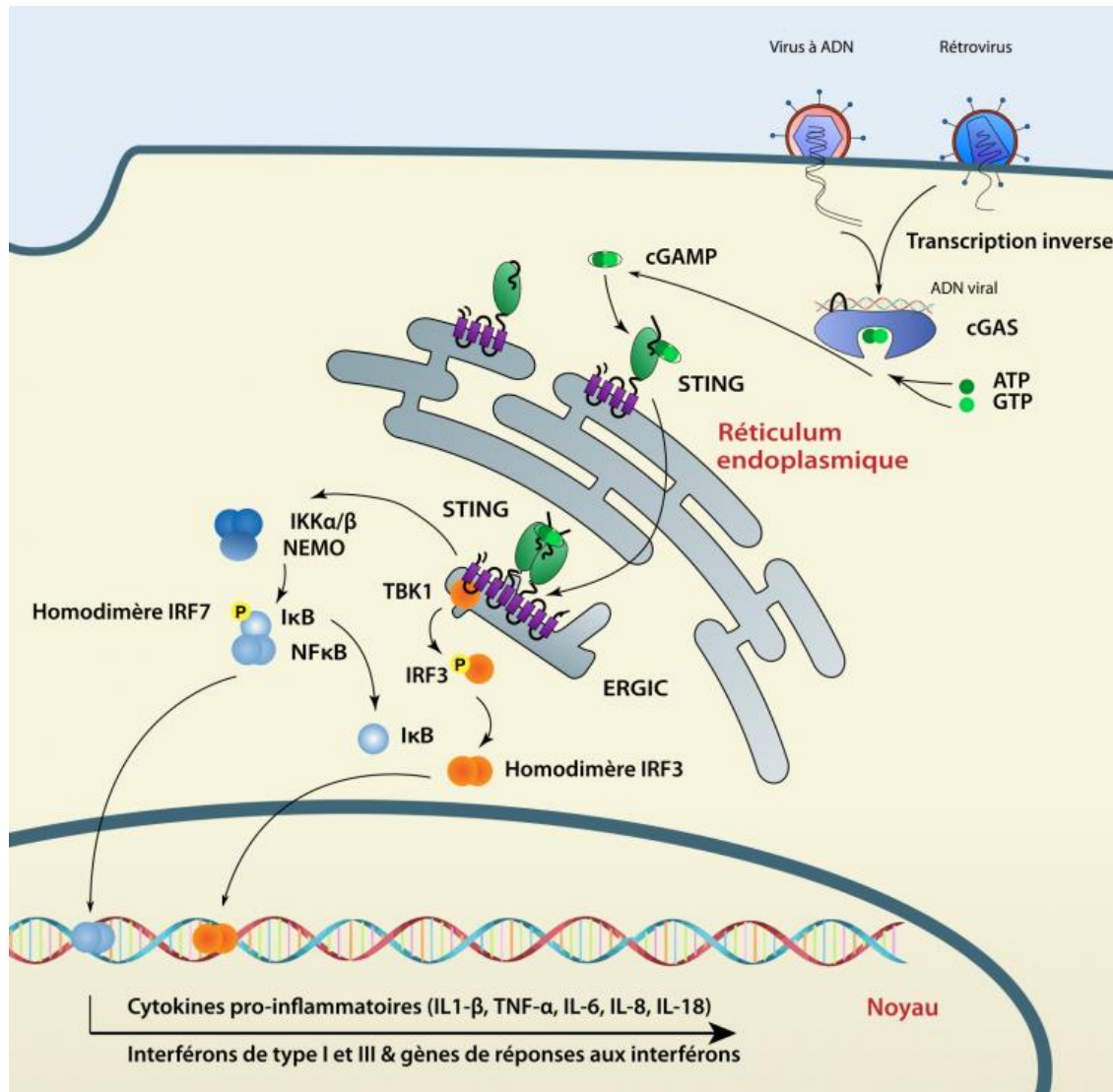


Figure 29: La voie de signalisation cGAS-STING

La voie cGAS-STING semble être plus ancienne que celle des RLR car STING est retrouvée dans les génomes d'un grand nombre d'espèces du règne des Métazoaires et dans ceux d'une classe d'Eucaryotes unicellulaires : les Choanoflagellés . Un homologue de STING a été identifié chez l'anémone étoilée (*Nematostella vectensis* : nvSTING) faisant partie de l'embranchement des Cnidaires . La structure de nvSTING est similaire à son homologue humain et cette protéine interagit avec le cGAMP avec une forte affinité. Cependant, le domaine CTT phosphorylé par TBK1 n'est retrouvé que chez les Vertébrés, nvSTING n'a donc pas la capacité de déclencher la réponse interféron . Cependant, STING peut tout de même avoir un rôle antiviral chez les invertébrés. En effet, dans le super-embranchement des Spiraliens, l'huître du Pacifique (*C. gigas*) et l'annélide *Capitella teleta* expriment une version de STING fusionnée à un domaine TIR impliqué dans les voies de signalisation de l'immunité innée. De plus, dans l'embranchement des Arthropodes comme chez la mouche drosophile où le système interféron est absent, STING (sans CTT) est important dans la

réponse antibactérienne et antivirale via l'activation de NF- κ B. Néanmoins, chez les Vertébrés, la capacité d'induire une réponse interféron semble être très variable. Cette plasticité est illustrée par un recrutement variable des facteurs de transcription et donc d'activation de la réponse interféron. Chez les Mammifères, la signalisation via STING aboutit à une forte activation de la réponse interféron et un faible recrutement de NF- κ B. Cependant, dans la classe des Actinoptérygiens, une extension du domaine CTT entraîne une forte activation de NF- κ B et une faible activation de la voie interféron via IRF3. Un autre exemple de la plasticité de STING provient d'une étude sur des chauves-souris où une mutation de la sérine 358 de cette protéine diminue fortement la réponse interféron. Cette évolution éviterait une forte réponse interféron pour un animal qui peut vivre avec des charges virales très importantes.

Le rôle de cGAS comme protéine ayant une activité antivirale est plus complexe. Même si cette protéine est apparue tôt dans l'histoire des Métazoaires, sa capacité à détecter l'ADN double brin ne serait apparue que chez les Vertébrés. Cette hypothèse repose sur le fait que le domaine de cGAS permettant l'interaction avec l'ADN n'est présent que chez les Vertébrés. Clairement, cGAS et STING semblent acquérir des nouvelles caractéristiques durant l'évolution. Pour prendre l'exemple des Vertébrés, la protéine cGAS a acquis un domaine de liaison à l'ADN tandis que l'évolution du domaine CTT de STING a conditionné la voie de signalisation majoritairement activée par cette protéine chez différents taxons.

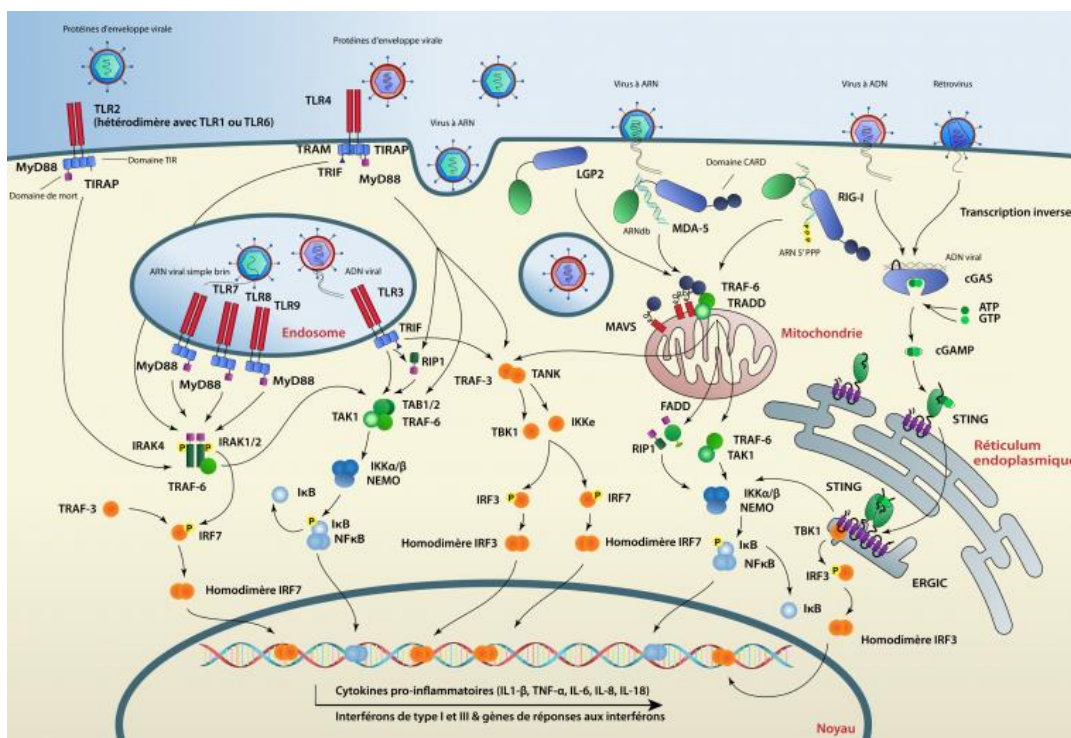


Figure 30: Voies de signalisation impliquées dans l'immunité antivirale chez les animaux

Vaccins antiviraux

Définition: Les vaccins antiviraux sont des préparations biologiques conçues pour stimuler le système immunitaire et conférer une immunité spécifique contre un virus pathogène. Contrairement aux médicaments antiviraux qui traitent une infection en cours, les vaccins ont un rôle préventif pour éviter de tomber malade ou d'en développer des formes graves.

Les vaccins sont utilisés pour obtenir une immunisation active.

Le contact avec l'antigène présent dans le vaccin entraîne généralement une réponse immunitaire humorale (évaluée par la mesure du taux d'anticorps) et une réponse immunitaire cellulaire (difficile à évaluer).

L'antigène administré est un agent pathogène vivant atténué (virus ou bactérie), un organisme inactivé (tué) ou des constituants de celui-ci (p.ex. des extraits d'antigènes), un antigène biosynthétique ou une exotoxine inactivée (anatoxine). Certains vaccins contre la COVID-19 contiennent des brins d'ARNm codant pour l'antigène.

Des adjuvants sont parfois ajoutés dans le but d'augmenter la réponse immunitaire.

Degré de protection

La durée de l'immunité et donc la durée de la protection conférée par un vaccin est variable.

Le degré de protection ne peut être que partiellement évalué par la détermination du taux d'anticorps, dont la signification clinique n'est pas toujours claire.

Vaccinations de base et calendrier vaccinal de base

Le Conseil Supérieur de la Santé (CCS) belge recommande un certain nombre de vaccinations de base, en s'appuyant sur des arguments scientifiques et épidémiologiques

L'Organisation Mondiale de la Santé s'est fixé pour objectif d'éradiquer la polio et de réduire considérablement les cancers du col de l'utérus et les infections par le virus de l'hépatite à l'échelle mondiale, ainsi qu'à interrompre la transmission endémique de la rougeole et de la rubéole (par exemple en Europe). La vaccination contre la polio (obligatoire en Belgique), contre la rougeole et la rubéole, contre l'hépatite B et contre le papillomavirus humain (HPV) constitue l'une des principales stratégies pour atteindre ces objectifs. Pour y parvenir, il faut

une couverture vaccinale élevée sur plusieurs années. Si le poliovirus ne circule plus que dans un nombre limité de pays, la circulation des virus de la rougeole et de la rubéole reste beaucoup plus large.

- Il n'existe aucune preuve d'une relation causale entre la vaccination et l'apparition d'une sclérose en plaques. Les données actuelles ne montrent pas non plus d'effet de la vaccination sur la survenue d'une nouvelle poussée.
- Dans les nombreuses études scientifiques réalisées, aucun argument n'est trouvé en faveur d'un lien de causalité entre la vaccination et l'autisme, ni entre la présence de thiomersal dans les vaccins et l'autisme ou d'autres effets neurotoxiques.
- Vaccinations obligatoires en Belgique: la seule vaccination légalement obligatoire pour les enfants est la primovaccination contre la polio. Deux vaccins peuvent en outre être rendus obligatoires par l'employeur, pour les employés de certains secteurs: le vaccin contre le tétanos et le vaccin contre l'hépatite B.

Quelques types de vaccins antiviraux

La classification repose sur la technologie utilisée pour fabriquer le vaccin :

- **Vaccins à virus vivants atténués** : Ils contiennent une version affaiblie du virus qui ne provoque pas la maladie mais déclenche une forte réponse immunitaire (ex: vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons ou la varicelle).
- **Vaccins inactivés (ou tués)** : Le virus a été détruit par la chaleur ou des produits chimiques. Il ne peut plus se répliquer (ex: vaccins contre la grippe, la rage ou l'hépatite A).
- **Vaccins à sous-unités ou recombinants** : Ils contiennent uniquement une partie spécifique du virus (comme une protéine de surface) reconnue par le système immunitaire (ex: vaccins contre l'hépatite B ou le papillomavirus).
- **Vaccins à ARN messager (ARNm)** : Ils fournissent aux cellules les instructions

Vaccins et grossesse et allaitement

- **Grossesse**

Les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.

Il est préférable de ne pas administrer de vaccin vivant pendant la grossesse, sauf si l'infection présente un risque évident pour la mère et l'enfant (par exemple, la vaccination contre la

fièvre jaune dans les zones à haut risque). Il est conseillé de ne pas débiter une grossesse dans le mois suivant l'administration d'un vaccin vivant atténué. Il s'agit d'un conseil de prudence: il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire lié à l'administration d'un vaccin vivant peu avant ou pendant la grossesse.

- **Allaitement**

- Les **vaccins non vivants** peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.
- **Vaccins vivants atténués**
 - Lorsque la mère n'a pas ou pas suffisamment d'anticorps contre la rubéole, elle peut être vaccinée avec le **vaccin rougeole-rubéole-oreillons** pendant la période d'allaitement (y compris juste après l'accouchement). Dans de très rares cas, de légers symptômes de rubéole ont été signalés chez le nourrisson suite à la vaccination maternelle.
 - Il est préférable d'**éviter** la vaccination par le **vaccin contre la fièvre jaune** pendant l'allaitement, ou d'interrompre l'allaitement jusqu'à deux semaines après l'administration du vaccin, en particulier chez les nourrissons de moins de 9 mois. En cas de voyage vers une zone endémique, le rapport bénéfice/risque doit être évalué au niveau individuel ([voir 12.1.1.13. Vaccin contre la fièvre jaune](#)).
 - Attention: il est déconseillé de vacciner avec un vaccin vivant atténué les mères allaitant un enfant avec une immunité réduite.

Patients âgés

- Le CSS formule des avis et des recommandations au sujet des groupes cibles à privilégier pour la vaccination, dont font partie les personnes âgées. Dans ce contexte, le [Formulaire de soins aux personnes âgées](#) ne propose pas de sélection pour les vaccins. Aucun vaccin ne porte donc le sigle « 80+ » dans le Répertoire.
- Alors que les patients âgés font souvent partie des groupes cibles de la vaccination, ce groupe de patients est souvent sous-représenté dans les études cliniques. L'efficacité des vaccins est donc difficile à évaluer chez les personnes âgées.

Certains vaccins recommandés par le CSS chez le patient âgé ne sont pas remboursés. Leur coût peut donc s'avérer élevé pour le patient. Ce coût doit être pris en compte lors de la décision de prescrire un vaccin à un patient âgé.

Dans ce chapitre, vous trouverez une rubrique « Patients âgés » pour les vaccins suivants : les vaccins dont les groupes cibles, tels que définis par le CSS, incluent des patients âgés, ainsi que les vaccins nécessitant une attention particulière chez le patient âgé.

Interactions

Intervalles à respecter pour l'administration de plusieurs vaccins

Administration de plusieurs vaccins non vivants ou d'un vaccin non vivant avec un vaccin vivant : ces vaccins peuvent être administrés simultanément, mais de préférence en des sites d'injection distincts (pour permettre la surveillance des réactions locales).

Administration de plusieurs vaccins vivants : ces vaccins doivent être administrés soit simultanément (mais sur un membre différent), soit à un intervalle d'au moins 4 semaines, en raison d'une éventuelle interférence négative sur la réponse immunitaire. Selon les experts, le vaccin contre la fièvre jaune et le vaccin rougeole-rubéole-oreillons sont préférentiellement administrés à un intervalle d'au moins 4 semaines (si ce n'est pas possible, ils peuvent être administrés simultanément, mais sur un membre différent).

L'administration d'immunoglobulines au cours des trois derniers mois peut affecter la réponse aux vaccins vivants atténués. La vaccination devra parfois être différée. Après l'administration d'immunoglobulines, il est recommandé d'attendre 3 mois ou plus (en fonction du type d'Ig et de la dose d'Ig) avant d'administrer le vaccin rougeole-rubéole-oreillons(-varicelle) (source: [CDC](#)). Les anticorps monoclonaux contre le VRS (palivizumab, nirsévimab) peuvent être administrés en même temps ou n'importe quand avant ou après un vaccin (vivant ou non).

Précautions particulières

La plupart des vaccins et solvants éventuels doivent être conservés entre 2 et 8°, à l'abri de la lumière. Certains vaccins contre la COVID doivent être conservés congelés, avec des exigences strictes sur la façon de les transporter ou de les décongeler. Une conservation non optimale peut réduire l'immunogénicité. Le délai entre la reconstitution et l'administration doit être aussi court que possible.

En cas de maladie aiguë ou d'épisode fébrile ($> 38,5^{\circ}\text{C}$), la vaccination est généralement reportée, même s'il n'est pas prouvé qu'il existe un risque supplémentaire ou une diminution de l'efficacité.

Allergies et vaccinations

Le terrain atopique ne constitue pas en soi une contre-indication à la vaccination.

Un antécédent de réaction anaphylactique lors d'une administration précédente du vaccin ou à l'un des composants du vaccin, constitue une contre-indication à la vaccination.

Les personnes à risque accru (telles que les personnes présentant une réaction allergique grave à un autre vaccin) seront vaccinées de préférence en milieu hospitalier.

Par mesure de sécurité, les patients seront surveillés pendant 15 minutes après la vaccination en ambulatoire.

Les vaccins préparés à partir de virus cultivés sur des cellules d'œufs de poulet embryonnés peuvent contenir des protéines d'œuf de poulet: ceci est signalé dans le Répertoire sous les spécialités concernées (vaccin contre la fièvre jaune, vaccins contre l'influenza).

Les personnes allergiques aux œufs peuvent toutefois être vaccinées en toute sécurité avec le vaccin contre la grippe, les protéines n'étant présentes qu'en très faibles quantités. Chez les personnes ayant des antécédents de réactions anaphylactiques aux œufs, il est toutefois recommandé d'effectuer la vaccination en milieu hospitalier.

Pour le vaccin contre la fièvre jaune, la vaccination en milieu hospitalier est recommandée en cas d'allergie confirmée aux œufs.

Les vaccins préparés à partir de virus cultivés sur des cultures de fibroblastes de poulet (p. ex. les vaccins contre la rougeole, les oreillons et la rubéole) contiennent des quantités négligeables de protéines d'œuf de poulet, ne provoquant pas de réactions anaphylactiques; c'est pourquoi la présence de protéines d'œuf de poulet n'est pas mentionnée au niveau de ces vaccins.

De nombreux vaccins contiennent des **traces d'antibiotiques** (gentamicine, kanamycine, néomycine, polymyxine B ou streptomycine). Certains vaccins contiennent aussi de

la gélatine ou de la levure, ou du latex au niveau du protecteur d'aiguille ou du piston. Ces substances peuvent provoquer des réactions allergiques. Leur présence est signalée dans le Répertoire sous les spécialités concernées.

Certains additifs tels que les adjuvants et l'aluminium peuvent parfois entraîner des réactions locales sévères, mais il ne s'agit pas de réactions allergiques. La présence de ces additifs est signalée dans le Répertoire sous les spécialités concernées.

Immunodéficience ou immunosuppression et vaccination

- Les immunosuppresseurs (notamment les corticostéroïdes à haute dose) peuvent entraîner une diminution de la réponse immunitaire à la vaccination. Les vaccins vivants sont contre-indiqués chez les patients sous immunosuppresseurs.
- Effectuer de préférence et si possible les vaccinations avant le début de l'immunosuppression: vaccins vivants atténués, au moins 4 semaines avant; vaccins non vivants, au moins 2 semaines avant.
- Vaccins vivants atténués

La vaccination avec des vaccins vivants atténués est contre-indiquée chez les patients atteints d'immunodéficience ou sous immunosuppression (notamment hypo- ou agammaglobulinémie, leucémie ou lymphome; traitement par des immunosuppresseurs, des corticostéroïdes à doses élevées (≥ 10 mg de prednisone ou équivalent) pendant ≥ 14 jours, des antitumoraux ou radiothérapie étendue; infection VIH non contrôlée): il existe un risque de répllication du virus vaccinal, avec risque d'infection invasive.

Après l'arrêt du traitement immunosuppresseur, il faut attendre plusieurs semaines à plusieurs mois avant d'administrer un vaccin vivant atténué. L'intervalle à respecter dépendra de la demi-vie du médicament et de la durée de l'effet immunosuppresseur:

Vaccins non vivants: la vaccination avec des vaccins non vivants est sûre, mais la réponse immunitaire peut être réduite.

Rien ne prouve que les vaccinations soient un facteur d'aggravation des maladies immunitaires chroniques ou un facteur déclenchant d'exacerbations. Par précaution, il est recommandé de ne pas vacciner, si possible, pendant la phase aiguë d'une exacerbation de maladie immunitaire chronique.

Guide pratique de mise en œuvre de vaccination en Algérie

Introduction :il est essentiel d’aborder les modalités pratiques de la vaccination, qui constitue l’un des piliers fondamentaux de la protection sanitaire des populations. Le guide pratique de mise en œuvre de la vaccination en Algérie s’inscrit directement dans cette perspective, en fournissant un cadre opérationnel permettant d’assurer l’organisation, la planification et la réalisation des activités vaccinales sur le terrain. Son étude permet ainsi de relier les connaissances théoriques abordées en cours aux réalités du système de santé algérien, notamment le calendrier vaccinal et la gestion des campagnes de vaccination.

Le programme élargi de vaccination en Algérie

Le programme de vaccination a toujours été une des préoccupations majeures du Ministère de la Santé et ce d’autant que la vaccination constitue une composante essentielle du droit humain à la santé et qu’elle a pour but de réduire significativement la morbidité et la mortalité attribuables aux maladies cibles contrôlables par la vaccination.

En Algérie, la couverture vaccinale a évolué depuis les années soixante où un programme national de vaccination a été mis en œuvre. Ce programme a permis la diminution considérable de l’incidence de ces maladies et même éliminé (tétanos néonatal et maternel) et éradiqué certaines d’entre elles (variole, poliomyélite). Ces maladies sont actuellement au nombre de onze (11). Elles sont représentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : maladies cibles et vaccins correspondants utilisés actuellement en Algérie.

Maladies évitables par la vaccination (MEV)	Vaccins correspondants
Tuberculose	BCG
Poliomyélite AA	VPO-VPI
Diphtérie –Tétanos - Coqueluche	DT-DTC
Rougeole – Oreillons – Rubéole	ROR
Infections à Hépatite virale B	V.Anti-Hépatite B
Infections à <i>Hémophilus influenzae</i> B Infections à pneumocoques	V.Anti-Hib V.Anti-pneumo (VPC13)

Définition de la couverture vaccinale

La couverture vaccinale systématique de routine représente la proportion de la population cible qui a été vaccinée de manière systématique et routinière. La population cible est constituée de :

- Enfants d'âge préscolaire,
- Enfants d'âge scolaire,
- Adolescents, adultes (rappels et rattrapages),
- Femmes en âge de procréer et femmes enceintes.

Calcul de la couverture vaccinale

Exemple : taux de couverture vaccinale par DTC3 (en %)

Nombre d'enfants 1-2 ans vaccinés par DTC3, en 2019

$$\frac{\text{-----}}{\text{d'enfants 1-2 ans survivants, en 2019}} \times 100 \quad \text{Nombre}$$

Calendrier vaccinal: La couverture vaccinale systématique obéit à un calendrier vaccinal.

Tableau 3 : Calendrier vaccinal algérien

Age de la vaccination	Calendrier actuellement en cours (avril 2021)	Nouveau calendrier vaccinal JO-RADP Août 2018
Naissance	BCG-VHB-VPO	BCG-VHB
2 mois	DTCHib1+VHB+VPO +VPC1	Hexavalent 1 (DTCHib-VHB-VPI) + VPC1
3 mois	VPI	
4 mois	DTCHib2 + VHB+VPO+ VPC2	Hexavalent 2 (DTCHib-VHB-VPI) + VPC2
11 mois	ROR1	ROR1
12 mois	DTCHib3 + VHB+VPO VPC3	Hexavalent 3 (DTCHib-VHB-VPI) + VPC3
18 mois	ROR2	ROR2
6 ans	DTC + VPO	DTC-VPI
11-13 ans	dT adulte	dT adulte
16-18	dT adulte	dT adulte
Tous les 10 ans après 18 ans	dT adulte	dT adulte

L'ancien calendrier vaccinal a été renforcé dès le 24 avril 2016 par 4 vaccins ; ce sont :

1. Le vaccin anti-rubéoleux associé à l'anti-rougeoleux et anti-oreillons (ROR),
2. le vaccin anti-pneumococcique conjugué à 13 valences (VPC13),
3. le vaccin antipoliomyélitique oral bivalent (VPOb)
4. et le vaccin antipoliomyélitique injectable trivalent (VPI).

Le nouveau calendrier vaccinal, devant certaines contraintes, a été révisé en 2018 où il a été question d'intégrer : - le vaccin hexavalent afin de diminuer le nombre de doses à administrer, en une séance de vaccination, à un enfant, - et le DTC-VPI associé en une seule injection à l'âge de 6 ans (en remplacement du DTC+VPO).



الجدول الوطني للتلقيح 2023

العمر اللقاح	عند الولادة	02 شهرين	04 أشهر	11 شهر	12 شهر	18 شهر	6 سنوات	13-11 سنة	18-16 سنة	كل 10 سنوات ابتداءً من سنة 18
BCG	BCG									
HVB	HVB									
DTCaVPI-Hib-HBV		DTCaVPI Hib-HBV	DTCaVPI Hib-HBV		DTCaVPI Hib-HBV					
VPC		VPC	VPC		VPC					
VPO		VPO	VPO		VPO					
ROR				ROR		ROR				
DTCaVPI							DTCaVPI			
dT								dT	dT	dT

BCG: Tuberculose. **HVB:** hépatite virale B. **VPO:** poliomyélite orale

DTCa-HiB-HVB-VPI: Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, Haemophilus influenzae type b, HepatiteB, poliomyélite injectable. **VPI:** poliomyélite injectable.

VPC: Pneumocoque **ROR:** Rougeole, oreillons, Rubéole **DTCa:** DiphtérieTétanos Coqueluche. **DT Adulte:** Diphtérie Tétanos Adulte

4. Evaluation de la couverture vaccinale systématique

Le système d'information en Algérie

La déclaration de la couverture vaccinale systématique est trimestrielle. Elle concerne trois (3) cohortes de naissances, ce sont la cohorte des enfants de 0-11 mois, des enfants de 12- 23 mois et des enfants de 24-35 mois.

La source d'information est la direction de santé et de la population des 48 wilayas laquelle fait la synthèse des services de vaccination des EPSP. L'objectif est d'atteindre un taux de couverture vaccinale de 95% au niveau national et d'au moins 90% au niveau wilaya et ceci au niveau national et mondial. Les indicateurs de performance recommandés par l'organisation mondiale de la santé pour la couverture vaccinale sont les suivants : 1. BCG à la naissance 2. Troisième dose de DTC (ou DTC3) 3. Première dose de vaccin à valence rougeole (ou ROR1). La population ciblée par l'évaluation concerne la cohorte d'enfants âgés de 12-23 mois.

Couverture vaccinale mondiale: Le programme de vaccination a pour objectif de réduire la morbidité et la mortalité imputables aux maladies évitables par la vaccination tout au long de la vie. Le relevé épidémiologique hebdomadaire de l'OMS du 13 novembre 2020 donne la couverture vaccinale systématique moyenne des principaux indicateurs. Ainsi, durant la période 2010-2019, on estime que la couverture vaccinale mondiale par la 3ème dose de DTC (DTC3), la 1ère dose à valence rougeole (MCV1) et la 3ème dose de vaccin antipoliomyélitique se situait entre 84% et 86%. La couverture par le DTC3 à l'âge de 12 mois est considérée comme un indicateur de performance des programmes de vaccination.

Couverture vaccinale nationale l'évaluation du taux de couverture vaccinale systématique est estimée à partir de la déclaration du quatrième trimestre de chaque année. Ainsi, le taux de couverture vaccinale présenté au tableau ci-dessous représente la déclaration de 37 wilayas sur 48, arrêtée au 31 décembre 2019, chez l'enfant de 12-23 mois.

Tableau 4 : taux de couverture vaccinale nationale représentant tous les antigènes de la vaccination, aux différents âges du calendrier vaccinal, représentant les résultats de l'année 2019 (INSP)

Age de la vaccination	vaccins	Taux de couverture vaccinale (%)
Naissance	BCG	98.2
	VPO	98.1
	VHB	98.3
2 mois	DTC-Hib1 + VHB +VPO	93.4
	VPC1	92.4
3 mois	VPI	88.0
4 mois	DTCHib2 + VHB +VPO	87.3
	VPC2	84.6
11 mois	ROR1	76.9
12 mois	DTCHib3 + VHB +VPO	58.8
	VPC3	56.5
18 mois	ROR2	

Tableau 5 :Couverture vaccinale nationale (1995-2019) évolution annuelle du taux de couverture vaccinale systématique nationale en Algérie, INSP (1995-2019)

Indicateurs	1995	2005	2015	2016	2017	2018	2019
BCG	94	98.1	98.9	98.5	97.5	98.5	98.2
DTC3	74	87.8	87.7	82.9	82.2	60.0	58.8
VAR1	69.9	82.7	73.4.	77.6	74.2	75.5	76

Transmission des virus et épidémiologie

Introduction:

Chez l'homme, plusieurs moyens de transmission ont clairement été identifiés :

a) La transmission d'affections respiratoires, via les gouttelettes de sécrétions respiratoires, ou sous forme d'aérosols formés lors d'éternuements, qui peuvent projeter des micro-gouttelettes capable de persister dans l'atmosphère et de pénétrer profondément dans les voies respiratoires. Heureusement, ces virus ne persistent souvent pas longtemps dans l'environnement...

b) La transmission féco-orale, c'est-à-dire la contamination buccale par un virus excrété via les selles, soit directement via les mains, soit indirectement via certains aliments ou l'eau. Les rotavirus sont un exemple de virus transmis de cette manière. Il s'agit souvent de virus nus, capables de persister longtemps dans l'environnement. Ces virus peuvent contaminer des objets usuels, comme une clinche de porte, un verre, une bouteille. Dans certains cas les virus sont transportés par l'eau et causent des infections à grande distance *. Les vomissures peuvent s'associer à la contamination fécale. Quand une personne avec une gastro-entérite vomit (par exemple en cas d'infection par Norovirus), ses vomissures s'accompagnent d'aérosols qui peuvent largement contaminer les objets environnants et donner lieu à des infections

c) Les transmissions parentérales concernent les transmissions de virus par des voies autres que la voie entérale. En fait, il s'agit essentiellement de transmissions via des injections contaminées et par extension, via du sang contaminé. Les drogués par voie intraveineuse qui partagent des seringues, sont souvent infectés par des virus présents dans le sang comme le VIH, le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C.

d) La transmission sexuelle, qui implique un contact prolongé de muqueuse à muqueuse, avec la capacité de transmission de virus souvent considérés comme fragiles.

e) La transmission mère-enfant peut survenir avant la naissance (prénatale) au cours de la grossesse et on parle dans ce cas d'une infection congénitale ; elle peut survenir autour de la naissance (périnatale) et être due à la présence de sang, urine et selles de la mère lors du

passage de l'enfant ; finalement elle peut survenir plus tard (postnatale) et être dans ce cas généralement liée à l'allaitement maternel.

f) La transmission par arthropodes le cas des arboviroses (arthropod-borne virus – arbovirus) : moustiques, mouches piqueuses, tiques.

g) On parle de zoonoses dans le cas de virus qui touchent principalement les animaux, mais qui, dans certains cas, peuvent affecter l'homme. Ces viroses constituent principalement une menace pour les hommes qui sont fréquemment en contact avec les animaux, comme des agriculteurs, les aviculteurs, les vétérinaires.

h) On qualifie de maladies iatrogènes les maladies transmises par les médecins et le personnel du corps médical. Si l'on ne peut pas à proprement parler d'un mode de transmission spécifique, il convient néanmoins d'attirer l'attention sur les risques des gens qui travaillent dans le milieu hospitalier. Les infections nosocomiales impliquent les maladies transmises à l'hôpital.

Définitions de l'épidémie, endémie et pandémie

Pendant la pandémie de COVID-19, certains termes scientifiques sont passés au premier plan dans les médias, avant d'entrer dans le vocabulaire courant. Bien que nous soyons désormais habitués à des mots comme endémie, épidémie et pandémie, mais ces termes sont souvent confondus.

Endémie

Une maladie **endémique** est une maladie constamment présente dans une région ou une population donnée. La prévalence de la maladie reste stable et sa propagation est assez prévisible dans le temps.

Épidémie

Une épidémie se produit lorsqu'une maladie, un comportement lié à la santé ou un autre événement lié à la santé se propage de manière inattendue ou rapide dans une zone géographique ou une population donnée. On peut la déclarer si une maladie endémique est soudainement plus répandue, ou si une nouvelle maladie se manifeste dans une région ou une population donnée.

Pandémie

On parle de pandémie lorsqu'une maladie se propage à travers les pays ou les continents à un rythme rapide, avec de nouveaux cas signalés chaque jour. De nos jours, les pandémies sont plus susceptibles de survenir en raison de la multiplication des voyages internationaux. En raison de l'urbanisation croissante, de nombreuses personnes vivent également dans des villes densément peuplées, ce qui peut accroître la transmission rapide des virus et des maladies. Au fil du temps, une maladie peut passer d'une catégorie à l'autre (c'est-à-dire qu'une épidémie devient une pandémie, ou vice-versa).

Les facteurs de propagation des maladies virales :

Les facteurs d'apparition des maladies virales émergentes se répartissent, selon leur origine, en facteurs anthropiques (dus à la présence de l'homme) et naturels, les deux groupes étant souvent très étroitement liés. En effet, les modifications écologiques induites par l'homme peuvent largement influencer les paramètres naturels d'émergence des virus. L'effet de serre en particulier peut avoir une influence importante sur le réchauffement de la planète et par conséquent sur l'écologie des vecteurs et des maladies qu'ils sont susceptibles de transmettre. Malgré les nombreuses recherches menées sur ce phénomène, il est difficile de prévoir l'amplitude du réchauffement du globe terrestre dans les années à venir, et son impact à court terme demeure minime. En revanche, on sait de manière certaine que les modifications apportées par l'homme à l'écosystème aboutissent souvent à des perturbations favorables à l'émergence des viroses.

Facteurs de risque d'origine anthropique

Ces facteurs de risque sont principalement liés aux modifications écologiques, à l'évolution des politiques de santé, aux pratiques socio-culturelles nouvelles, enfin aux pratiques médicales elles-mêmes.

Facteurs de risque liés aux modifications écologiques

Homo sapiens sapiens, comme ses ancêtres hominiens et simiens, est omnivore. Sa pensée réfléchie lui a permis d'inventer et de développer des techniques pour améliorer le rendement de son économie de subsistance alimentaire ; il a domestiqué le feu et créé des outils. Son action sur l'environnement naturel est donc très ancienne. Très tôt par exemple, il a incendié les forêts sèches et les brousses pour chasser. Les préhistoriens parlent de la « révolution néolithique », datée d'environ dix mille ans, quand l'homme a commencé à transformer la

nature. L'élevage a modifié de vastes espaces végétaux et a mis les humains en contact avec les parasites d'animaux (les tiques par exemple). L'agriculture a créé de nouvelles espèces végétales et transformé de fond en comble de vastes espaces par le défrichage, les brûlis, les jachères, la construction de barrages pour l'irrigation, toutes ces actions prenant toujours plus d'ampleur et s'accumulant au fil des générations : la majorité des terres cultivables de la planète a été touchée. Ainsi, on peut vraisemblablement dater du début de la période néolithique les premières transmissions interhumaines d'agents infectieux. Ce pourrait être notamment le cas du virus de la rougeole

L'espèce humaine, par ses capacités de réflexion et d'adaptation pour profiter au mieux de l'environnement terrestre, a connu une exceptionnelle réussite démographique. Sa croissance démographique est longtemps restée modérée, et la terre était vaste. L'impact sur l'environnement demeurait faible. La maladie était présente, mais on ne connaissait pas d'épidémies étendues, l'absence de communications entre les populations et leur extrême fluidité s'y opposaient. Enfin, l'impact de l'homme sur son environnement biologique n'est pas du même ordre pour un habitant au kilomètre carré que pour quelques dizaines, voire quelques centaines, dans une économie agricole.

La réussite démographique humaine, due en grande partie au développement de l'agriculture et du pastoralisme, trouve une de ses limites dans le contact avec des virus, favorisé par ces mêmes activités. Nous allons en donner quelques exemples contemporains.

Exemple de l'Hantavirus

En Corée, la mise en valeur des terres pour la culture du riz a favorisé le pullulement d'espèces commensales de rongeurs, jusqu'à ce que la fréquence des rencontres homme-rongeur soit suffisamment élevée pour que le virus sorte de son cycle naturel et qu'il infecte les agriculteurs. La maladie fut nommée fièvre hémorragique de Corée . Elle était connue depuis des siècles, mais elle devint, pour les milieux médicaux occidentaux, maladie nouvelle lorsque dans les années 1950 – durant la guerre de Corée – plusieurs milliers de militaires des Nations unies furent atteints (on constate là l'importance des facteurs socio-économiques dans la reconnaissance d'une maladie : il a fallu un nombre élevé de cas cliniques graves dans une population très médicalisée pour la révéler). Grâce aux efforts conjoints des chercheurs coréens et américains, l'agent responsable fut reconnu comme un virus nouveau appelé après Hantaan, du nom de la rivière coréenne qui sépare aujourd'hui les deux Corée.

Dans les années 1980, un virus analogue fut identifié en Scandinavie, le virus Puumala, responsable d'une atteinte rénale aiguë, avec un tableau clinique radicalement différent. Comme en Extrême-Orient, on identifia un rongeur à la fois réservoir et vecteur du virus. En 1983, les virologistes américains mirent en évidence la circulation d'un virus proche dans les populations de rongeurs du Maryland. En France, les premières sérologies positives confirmèrent la présence de ce type de virus de l'Ile-de-France aux Ardennes. En 1990 fut isolée une souche locale de virus Puumala, dont la fréquence apparaissait non négligeable. En Belgique, des colonies de rats de laboratoire furent trouvées naturellement infectées. La présence d'un virus Hantaan fut également détectée en République centrafricaine. Pendant dix ans, tous ces virus, très proches antigéniquement, ne se sont avérés hautement pathogènes qu'en Extrême-Orient, alors qu'ils étaient présents dans le reste du monde, hébergés par des populations de rongeurs, associés à des contaminations humaines rares et sans conséquences graves. Mais, en 1993, une épidémie due à un Hantavirus éclata au cœur des États-Unis et se révéla dramatique par sa mortalité élevée. Dès le début de l'épidémie chez les Navajos, le lien avec les rongeurs put être établi en raison de la pullulation de rats relevée cette année-là, due au fait que les moissons avaient été avancées et abondantes en raison d'une pluviosité exceptionnelle l'hiver précédent. Les États-Unis hébergent donc l'un des virus les plus dangereux que l'on connaisse, si on tient compte de son mode de transmission par aérosol et de sa forte létalité (67 % des personnes infectées).

Aujourd'hui, les infections causées par les Hantavirus sont une priorité de santé publique en Chine, où l'on dénombre plus de soixante mille cas par an et où les biotopes favorables aux réservoirs de rongeurs ne cessent de s'étendre, au rythme du développement agricole incessant qui suit la croissance des populations humaines.

Intensification de la culture du maïs et fièvre hémorragique d'Argentine

La fièvre hémorragique d'Argentine (FHA) a été reconnue comme maladie nouvelle en 1953. Elle sévissait sous forme endémique dans un secteur des pampas de la province de Buenos Aires. Elle s'étendit peu à peu aux provinces voisines. Le virus responsable, un Arénavirus appelé Junin fut isolé en 1958. Son hôte réservoir est un rat du genre *Calomys*. Ces rats vivaient dans les pampas bien avant la colonisation humaine, et hébergeaient sans doute le virus Junin.

Depuis un siècle, la culture du maïs entraînait la disparition progressive de cette zone de pampa aux herbes sauvages. Son rendement restait faible, à cause de la concurrence des

mauvaises herbes parasites. Après la Seconde Guerre mondiale, l'utilisation d'herbicides favorisa la culture du maïs, ce qui poussa à son extension et multiplia les populations de *Calomys*. La fièvre hémorragique d'Argentine, jusque-là silencieuse, ou peut-être endémique et non remarquée, devint épidémique.

Une moyenne de 15 000 cas de FHA fut dès lors notifiée chaque année chez les travailleurs agricoles, avec un taux de létalité pouvant aller jusqu'à 30 %. Les épidémies prirent même un second souffle quand l'introduction des moissonneuses augmenta encore les risques pour les humains, en produisant des aérosols avec les déjections infectées des rongeurs, et en broyant et répandant les corps de ces derniers.

On a ainsi assisté en quelques années à l'apparition et à l'évolution d'une fièvre hémorragique, en relation avec les transformations de l'agriculture et l'augmentation de la population de rongeurs.

Culture du riz et encéphalite japonaise

L'encéphalite japonaise est due à un Flavivirus (famille Flaviviridae), isolé dès 1935 au Japon. La maladie est connue depuis la fin du XIX^e siècle. En 1924, ce virus fut à l'origine d'une importante épidémie dans ce pays où, à intervalles réguliers entre 1931 et 1948, d'autres épidémies furent rapportées. Initialement, le terme utilisé pour qualifier cette virose était encéphalite japonaise type B, pour la différencier de l'encéphalite léthargique de type A. Le terme type B n'est plus employé aujourd'hui.

Le cycle de ce virus fait intervenir des vecteurs du genre *Culex* (*Culex tritaeniorhynchus* et *C. vishnui*) dont les gîtes sont constitués par les rizières et les mares. Les hôtes vertébrés, amplificateurs ou disséminateurs du virus, sont principalement les porcs et les oiseaux. Les cycles de circulation ainsi que le maintien du virus en période hivernale sont complexes, mais les poussées épidémiques prennent naissance principalement en milieu rural, chez les agriculteurs, lorsque sont réunies les conditions d'abondance vectorielle, conséquence d'une pluviométrie excessive. Les facteurs expliquant la progression géographique de cet arbovirus seraient le développement agricole en Asie, en particulier la culture en rizières, ainsi que l'élevage du porc, qui constitue une source alimentaire importante. En outre, la diversité des vecteurs et des hôtes amplificateurs explique l'établissement enzootique du virus de l'encéphalite japonaise dans des zones très variées. A l'opposé, la vaccination a limité son expansion dans certains pays, comme le Japon.

L'encéphalite japonaise n'est pas seulement une virose importante pour les pays asiatiques, mais également une source de contamination pour les voyageurs étrangers.

L'homme favorise la pullulation vectorielle : la fièvre hémorragique de Crimée-Congo

Les premières flambées de cette maladie fébrile accompagnée de sérieuses manifestations hémorragiques ont été enregistrées en URSS (sud de la Russie et de l'Ukraine) en 1944. La maladie était nouvelle et résultait de modifications écologiques dues à l'action humaine : à la fin de la Seconde Guerre mondiale, des militaires soviétiques vinrent aider au développement des cultures ; comme la chasse était interdite, le gibier pullulait, en particulier les lièvres qui favorisèrent l'accroissement du vecteur, la tique *Hyalomma marginatum*, assurant ainsi la transmission du virus à ce type de population nouvellement arrivée. L'épidémie prit fin à la suite de violentes pluies qui entraînèrent une forte mortalité parmi les lièvres. En Astrakhan, où le virus a été à l'origine d'épidémies en 1953 et en 1968, ce sont également des changements environnementaux qui ont permis l'émergence de cette virose : la régulation des populations de tiques vectrices du virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo (FHCC) était assurée principalement par les inondations occasionnées au printemps par les crues du fleuve Volga. L'homme, en régulant le cours du fleuve, a favorisé à la fois la pullulation vectorielle et les réservoirs de virus, ce qui a été à l'origine des poussées épidémiques endiguées à leur tour par la survenue d'un hiver très froid. La maladie fut décrite dans d'autres régions d'URSS, puis en Europe de l'Est, notamment en Bulgarie et en Yougoslavie.

Après de nombreux essais infructueux, le virus agent de la fièvre hémorragique de Crimée fut isolé en 1966 par les chercheurs soviétiques. Il s'avéra, en fait, identique à un virus isolé dix ans plus tôt au Congo belge (actuellement République démocratique du Congo), à Kinshasa, à partir d'une infection fébrile observée chez un jeune enfant .

L'aire de distribution de ce virus (Nairovirus) comprend l'Afrique, l'Europe de l'Est, plusieurs États de l'ancienne URSS, le Moyen-Orient et différents pays d'Asie ; il est toujours transmis par des tiques dans ces régions. Bien qu'il ait été isolé à partir de vingt-cinq espèces, ses vecteurs les plus importants appartiennent au genre *Hyalomma*. Le virus FHCC est à l'origine d'hémorragies digestives extrêmement sévères, avec un pronostic très défavorable. L'une de ses caractéristiques les plus redoutables est son aptitude à provoquer des épidémies nosocomiales.

L'homme introduit un réservoir de virus : la fièvre hémorragique d'Omsk

La fièvre hémorragique d'Omsk fut décrite en 1944-1945 dans les régions rurales au nord de cette ville, en Sibérie. Deux flambées épidémiques sévirent en 1944 et 1945, avec plus de six cents cas enregistrés. Le virus appartient à la famille des Flaviviridae ; il possède des propriétés antigéniques proches de celles du complexe du virus de l'encéphalite à tique. La maladie se manifeste en milieu rural suite à la piqûre d'une tique (*Dermacentor pictus*). Le cycle d'amplification est complexe, faisant intervenir différents mammifères. Le rat musqué (*Ondatra zibethica*), introduit dans la région il y a une soixantaine d'années pour la chasse, joue un rôle important pour la transmission du virus dans plusieurs foyers naturels. Cet animal semble pouvoir transmettre le virus par contact direct, des cas isolés de fièvre hémorragique d'Omsk, observés pendant les mois d'hiver, se sont déclarés chez des personnes ayant chassé des rats musqués et manipulé leur carcasse.

Déforestation et maladie de la forêt de Kyasanur (Inde)

En 1957, des rapports signalèrent des épizooties fatales touchant les singes sauvages dans les régions boisées du district de Shimoga, en Inde, accompagnées de flambées d'une maladie chez les villageois vivant à la lisière des forêts. Les autochtones appelèrent cette infection la maladie des singes, en raison du taux de mortalité élevé chez ces animaux. Ces observations suscitèrent une grande inquiétude chez les autorités médicales nationales et internationales ; celles-ci crurent un moment à l'apparition de la fièvre jaune sur le continent asiatique, cette éventualité menaçante est une des plus grandes craintes de l'Organisation mondiale de la santé.

En réalité, le virus isolé appartient bien à la famille des Flaviviridae, comme celui de la fièvre jaune, mais se rapproche davantage du groupe des encéphalites à tique, bien que provoquant chez l'être humain une fièvre hémorragique. Le cycle de circulation du virus de la forêt de Kyanasur est complexe, il fait intervenir une tique (*Haemaphysalis spinigera*) comme vecteur et divers mammifères jouent le rôle d'hôtes réservoirs. Les tiques se nourrissent sur les singes, lesquels développent une virémie importante et peuvent faire une maladie d'évolution fatale, ce fut l'épizootie simienne qui alerta les autorités.

L'être humain est un hôte accidentel, il ne joue aucun rôle dans la transmission naturelle du virus. Il a cependant modifié de façon spectaculaire la situation épizootique silencieuse, en défrichant pour créer des pâturages ou à d'autres fins agricoles. Le bétail était mis en pâture autour de la forêt, offrant ainsi aux tiques une nouvelle et abondante source de repas sanguins, ce qui entraîna une prolifération des tiques vectrices de la maladie, situation

analogue à celle décrite pour le virus FHCC en Crimée, au lendemain de la Seconde Guerre mondiale. La maladie reste cependant limitée à quelques foyers. La surveillance de la mortalité des singes est un excellent indicateur de la survenue d'une flambée épidémique. La dernière poussée fut observée en 1982-1983, à la suite du déboisement de la forêt de Nidle pour y planter des anacardiens ; les travailleurs venant des zones voisines avaient remarqué dans la forêt, vers la fin du mois d'octobre, des singes morts, les premiers cas humains de la maladie se produisirent en décembre.

Le virus de la forêt de Kyasanur présente également la particularité d'avoir été à l'origine de nombreuses contaminations de laboratoire par des aérosols, tant en Inde qu'aux États-Unis.

Développement agricole dans la forêt amazonienne : les virus Oropouche et Machupo

Le virus Oropouche (famille Bunyaviridae) a été isolé pour la première fois en 1955 à Trinidad chez un forestier présentant un syndrome fébrile. D'autres isollements ont été rapportés, notamment au Brésil. Mais en 1961 une importante épidémie s'est produite dans ce pays. Rien que dans la ville de Belém, 11 000 cas ont été rapportés ; par la suite, de nombreux cas se sont produits le long du fleuve Amazone jusque dans les grandes agglomérations telles que Manaus. Les différentes épidémies sont responsables de 263 000 cas, dont 130 000 rien qu'au cours de la période 1978-1980. Le virus Oropouche provoque une infection dominée par un syndrome fébrile accompagné de céphalées et d'arthralgies parfois associées à des signes méningés. L'association de ce virus avec des avortements au cours des épidémies est discutée. L'émergence du virus Oropouche est étroitement liée au développement agricole dans le bassin amazonien et à la dégradation de la forêt tropicale. L'intensification de la culture du cacao a favorisé la pullulation du vecteur *Culicoides paraensis*, dont un des gîtes favoris est constitué par les amas de fragments de coquilles de graines de cacao. Après une première amplification dans les plantations, le virus s'est déplacé avec les travailleurs amenés à regagner leur logement dans les villes en bordure du fleuve Amazone, qui connurent alors des épidémies.

Irrigation par barrage : la fièvre de la vallée du Rift (FVR)

Le virus à l'origine de la fièvre de la vallée du Rift (un Phlébovirus de la famille Bunyaviridae) a été isolé pour la première fois en 1930, près du lac Naivasha, dans la région du Rift au Kenya, au cours d'une épizootie touchant les petits ruminants. Pendant de nombreuses années, ce virus a été à l'origine d'épizooties en Afrique orientale et australe

affectant principalement les ovins. L'être humain était contaminé chaque fois qu'il se trouvait en contact étroit avec des bêtes malades ou mortes ; les cas humains étaient peu nombreux et rarement mortels. Cette situation se modifia brutalement en 1975, date à laquelle la FVR fut à l'origine, en Afrique du Sud, d'une épidémie de fièvre hémorragique associée à une mortalité très élevée et à la survenue tardive de cas d'encéphalite.

L'écologie de cette virose changea tout aussi soudainement en 1977, avec l'épidémie d'Égypte . Celle-ci constitua une extension depuis la zone faunique « éthiopienne », à laquelle l'affection s'était jusqu'alors limitée, mettant fin au rôle « stérilisant » du désert saharien et nubien . Outre les importantes pertes en bétail, on estima les cas humains à 200 000, avec 1 % de décès. La diffusion à partir de zones d'épizooties connues et l'apparition du virus de la FVR dans un écosystème totalement nouveau ont, pour la première fois, attiré l'attention sur la maladie en tant que source potentielle d'introduction d'un germe pathogène pour l'animal et pour l'homme, en dehors de l'Afrique subsaharienne. L'aménagement du barrage d'Assouan sur le Nil et le développement agricole qui s'en est suivi permettent d'expliquer la survenue de cette épizootie ; le virus, trouvant des populations entièrement non immunes, a diffusé rapidement depuis le sud jusqu'à la région du Caire.

Dix ans plus tard, la FVR s'est manifestée à nouveau au sud du Sahara, mais cette fois à l'extrémité ouest de l'Afrique, dans la vallée du fleuve Sénégal, sur sa rive mauritanienne, à la suite de la mise en eau du barrage de Diama, réalisé pour empêcher la remontée des eaux salines et favoriser l'extension de l'agriculture. Ce barrage fut inauguré quelques mois avant l'apparition de l'épidémie de FVR.

Les causes de l'épidémie furent à la fois climatiques et humaines. La sécheresse (diminution des pluies annuelles) qui perdurait depuis dix ans dans cette région du Sahel et une végétation raréfiée par le surpâturage et la consommation toujours croissante des rares arbustes comme bois de construction et de cuisine avaient conduit les éleveurs à rejoindre le fleuve plus tôt dans la saison, dans les zones récemment irriguées.

avérée totalement identique à celles des souches de 1988 (SALL, 1999) : le virus se maintient selon un cycle enzootique, difficile à détecter.

Les migrations des populations humaines et simiennes : la fièvre jaune en Afrique de l'Ouest

Durant les années 1980, les épidémies de fièvre jaune en Afrique de l'Ouest ont été causées par un mouvement de grande ampleur des populations d'éleveurs semi-nomades, amenées à fuir la sécheresse des régions sahéliennes. L'épidémie de 1983 au Burkina Faso illustre la réapparition d'une arbovirose à la suite de l'arrivée et de l'implantation d'une population non immune, en l'occurrence les pasteurs peuls en provenance du nord-est du pays où la maladie est inconnue, et donc non vaccinés. L'implantation de cette population s'est faite spontanément dans les zones maudites de la région où sévissait l'onchocercose, cette redoutable filariose qui avait entraîné le départ des populations locales. À la suite d'intenses campagnes, l'OMS, en collaboration avec l'IRD, dans le cadre d'un programme cofinancé par le Pnud et la Banque mondiale, avait réussi à éliminer ce fléau.

Cette région redevenue hospitalière, tout au moins relativement, des épidémies de choléra s'y produisent encore, allait être le siège d'une des plus grandes épidémies de fièvre jaune recensées à ce jour. Pour une population estimée entre 25 000 et 35 000 habitants, la morbidité fut d'environ 50 % (70 % chez les enfants de moins de 14 ans). Le taux de mortalité fut de 4 %, soit 1 000 à 1 400 décès.

Des mouvements plus localisés de populations ont abouti à des situations similaires ; ainsi au cours d'une épidémie au Nigeria, dont on peut suivre les déplacements : après avoir débuté en juin 1986 dans l'État de Benue, au centre-est du pays, l'épidémie se propagea dans le sud-ouest, suivant les déplacements des pasteurs . Elle toucha progressivement l'ensemble du pays et pénétra dans les pays limitrophes comme le Cameroun. Les observations nigérianes peuvent être généralisées à l'ensemble de l'Afrique de l'Ouest. L'épidémie de Gambie, en 1978, fit suite à la circulation du virus amaril dans la région de Kédougou, au Sénégal oriental, les deux années précédentes ; le virus se déplaça vers la Gambie, probablement par l'intermédiaire des singes infectés du parc de Niokolo-Koba. Les épidémies du Ghana et du Burkina Faso de 1983 furent étroitement associées . Le seul facteur qui arrête la circulation du virus amaril est la fin de la saison des pluies. Il suffit que celle-ci se poursuive plus que la normale ou que l'amplification virale débute au tout début de cette saison pour que l'on assiste à une épidémie de grande ampleur chez les populations non immunes nouvellement arrivées. Cette situation est très différente des épidémies du début du siècle, où les colons et militaires, nouveaux arrivants, payaient un lourd tribut à la maladie qui se manifestait dans les agglomérations portuaires. Ce que nous observons à l'heure actuelle, ce sont des épidémies en milieu rural. Du reste, les vecteurs incriminés, notamment *Aedes africanus*, sont selvatiques.

L'urbanisation : la dengue à syndrome fébrile devenue dengue hémorragique

Les lieux de concentration humaine que représentent les villes peuvent devenir les cibles d'une maladie apparue dans un environnement agricole ou selvatique. On a vu comment le défrichement d'un coin de forêt amazonienne et la culture du maïs qui s'ensuivit favorisèrent la multiplication d'un rongeur de l'espèce *Calomys*, porteur du virus Machupo, qui se répandit dans les localités de la région en y déclenchant une grave épidémie. Quand le vecteur du virus est un moustique, la maladie risque de sévir à une tout autre échelle que lorsqu'il s'agit d'un rongeur spécifique d'une région. La dengue en est le meilleur exemple, d'autant que cette maladie a évolué, depuis plusieurs décennies, dans le sens d'une gravité croissante.

La dengue est une arbovirose connue depuis au moins deux siècles. Les premières épidémies ont été décrites en 1779 au Caire et à Djakarta. En 1780, une épidémie, bien documentée, fut enregistrée à Philadelphie. Depuis, de nombreuses épidémies ont été notées dans les régions tropicales et subtropicales où le vecteur, le moustique *Aedes aegypti*, est présent.

Pendant longtemps, la dengue, à l'instar des diarrhées, a été considérée comme un incident mineur de l'acclimatation à la vie tropicale et comme une infection touchant principalement le personnel expatrié, coloniaux, militaires. Elle se manifestait par un syndrome fébrile d'évolution favorable. Pour les populations indigènes, la dengue ne constituait pas un problème de santé publique majeur.

Cette situation a brutalement changé en 1954, avec l'apparition de la dengue hémorragique associée éventuellement à un syndrome de choc. Cette maladie a d'abord été décrite par des pédiatres philippins, puis à Bangkok en 1956. À cette occasion, deux nouveaux sérotypes (dengues 3 et 4) ont été décrits par Hamon. La dengue hémorragique fut très rapidement signalée dans les différents pays de l'Asie du Sud-Est (Thaïlande, Malaisie, Viêt Nam, Cambodge, Singapour). À l'heure actuelle, le potentiel de manifestation épidémique de la dengue hémorragique pourrait s'exprimer chez un cinquième de la population mondiale ; plus d'un milliard d'individus vivent dans les zones épidémiques d'Asie, d'Amérique du Sud, des Caraïbes, d'Océanie et d'Afrique. Lors de la 46^e Assemblée mondiale de la santé, en avril 1993, l'OMS a recensé 90 pays exposés à ce risque. La dengue hémorragique constitue la première cause de mortalité pédiatrique dans plusieurs pays d'Asie. Elle représente probablement le plus bel exemple de maladie émergente.

Le principal facteur permettant d'expliquer cette évolution réside dans le processus d'urbanisation rapide et anarchique des grandes agglomérations des zones endémiques. En l'absence de réseaux d'adduction d'eau, les populations sont obligées de stocker l'eau, ce qui constitue des gîtes larvaires pour les deux principaux vecteurs de la dengue, *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus* ; les détritiques, les décharges forment également des gîtes.

Cette évolution a été observée en Asie et dans le Pacifique après la Seconde Guerre mondiale. Pendant la guerre, les systèmes d'adduction d'eau ont été détruits, l'eau a alors été stockée dans les habitations pour l'usage domestique ou pour éteindre les incendies. Ces perturbations écologiques ont favorisé la pullulation d'*Aedes aegypti*. En outre, les déplacements permanents des militaires japonais et américains, sensibles au virus de la dengue, ont permis une rapide dispersion des différents sérotypes. Au lendemain de la Seconde Guerre mondiale, tous les facteurs étaient donc présents pour l'épidémisation de la dengue en Asie du Sud-Est. À compter des années 1950, l'extraordinaire essor économique de cette région, qui se poursuit de nos jours, aboutit à une urbanisation non contrôlée qui favorisa le déplacement des populations et donc des virus. Les 4 sérotypes de la dengue allaient désormais se propager selon un mode hyperendémique.

C'est cette situation qui persiste de nos jours. En Amérique du Sud, l'apparition de la dengue hémorragique a été précédée par la réintroduction du vecteur *Aedes Aegypti*, éradiqué dans les années 1950. Le relâchement des campagnes de lutte antivectorielle a entraîné sa réapparition dans les années 1970 et sa rapide dispersion dans les grandes villes. La suite des événements est identique à la situation déjà connue en Asie : urbanisation, mouvements et concentration de populations ont mené à une situation d'hyperendémie avec présence de plusieurs sérotypes, associée à l'émergence de la dengue hémorragique.

Facteurs de risques socio-culturels

Urbanisation et promiscuité

L'accroissement démographique de l'humanité n'a jamais été aussi rapide et important qu'au cours du dernier demi-siècle, grâce aux acquis de la médecine, à la croissance économique, aux progrès réalisés dans l'alimentation. La moitié de la population mondiale, soit près de trois milliards d'individus, habite en zone urbaine. Jamais autant d'êtres humains n'ont été concentrés dans des espaces aussi réduits et le phénomène ne fera que s'accroître au cours des prochaines décennies.

Une autre des réalités nouvelles engendrées par la concentration urbaine est la diversité génétique : l'homogénéité humaine en un lieu donné a fait place à l'hétérogénéité. Nous avons donc, en un même lieu, un groupe de populations aux immunités ou sensibilités virales différentes.

Dans les agglomérations des pays du Nord, les risques virologiques sont induits par la promiscuité dans les transports en commun, les centres commerciaux, les stades et les lieux de spectacle, avec des processus de contaminations virales par aérosols, dont les exemples les plus communs sont les rhinites et les gripes, et plus récemment le SRAS. Dans les agglomérations des pays du Sud, les risques sont les mêmes. S'y ajoutent les risques qui découlent de la faiblesse économique des collectivités et des États au niveau des équipements (habitats insalubres, mauvaise adduction d'eau). Cela peut se traduire, en termes d'agression virale, par des épidémies de dengue, de fièvre jaune, etc., et par la multiplication des foyers nosocomiaux.

Les diarrhées épidémiques causées par toute une catégorie de virus, Rotavirus, Astrovirus, Calicivirus, sont particulièrement graves chez le jeune enfant et le nourrisson. Elles sévissent dans les zones urbaines du Sud, mais aussi, dans une moindre mesure, dans celles des pays du Nord. Dans ces derniers, le fait qu'une majorité de mères travaillent a entraîné la multiplication des crèches pour les très jeunes enfants ; avec les services de pédiatrie en milieu hospitalier, ce sont les épicycles de la transmission des virus diarrhéiques.

Un autre moyen de transmission des agents infectieux particulièrement efficace réside dans la transmission oro-faecale. Aux nombreuses infections connues se sont ajoutés certains germes d'apparition récente, tel le virus Norwalk (Calicivirus), habituellement responsable d'épidémies consécutives à la consommation d'eau contaminée (piscines, camps de vacance, croisières, consommation de fruits de mer collectés dans les estuaires, etc.). En 1999, une épidémie s'est produite dans le centre de la Finlande, à Heinâvesi . Sur une population de 4 860 habitants, entre 1 700 et 3 000 cas de gastro-entérites ont été rapportés. Cette épidémie était due à la présence du virus Norwalk dans l'eau potable après un traitement chimique insuffisant. Il faut noter que les contrôles des eaux, réalisés en routine, n'avaient révélé aucune anomalie. En fait, les tests pratiqués portent uniquement sur des bactéries entériques. À ce jour, aucune recherche de virus n'est effectuée pour le contrôle des eaux de boisson. Or certains virus, en particulier les virus non enveloppés, sont très résistants aux traitements chimiques. C'est le cas notamment des virus de la poliomyélite.

Les pratiques sexuelles : le sida

Il n'est pas dans notre propos de retracer l'histoire des maladies vénériennes, récemment devenues maladies sexuellement transmissibles, largement dominées par la syphilis et différentes maladies d'origine bactérienne, seul le cas du sida sera analysé ici.

Le sida occupe une place particulière dans cet ouvrage puisqu'il est à l'origine du concept de maladies virales nouvelles. L'analyse du cheminement des VIH est révélatrice de notre propos : nous pensons que les zones tropicales constituent les zones d'émergence des fléaux futurs que risque de connaître l'humanité. Il nous est donc apparu indispensable de détailler l'histoire de cette virose.

L'apparition du sida au début des années 1980 intervint à une époque où la communauté scientifique et les autorités nationales de santé considéraient que les maladies infectieuses étaient maîtrisées, ou qu'elles le seraient sous peu. Les antibiotiques et les vaccins étaient venus à bout du risque infectieux. Dès 1967, le ministre de la Santé des États-Unis pouvait rassurer ses compatriotes : il n'y aurait plus de maladies infectieuses que la médecine ne pourrait maîtriser. Les crédits de la recherche médicale s'orientaient alors vers la lutte contre le cancer et les maladies cardio-vasculaires. L'arrivée du sida allait profondément bouleverser cet optimisme : non seulement un virus nouveau induisait une maladie nouvelle, mais de plus il diffusait très rapidement à travers le monde. En vingt ans, le sida aura fait autant de victimes que la Grande Peste du Moyen Âge en Europe. La modestie face à la nature s'est imposée. On a pris peu à peu au sérieux les risques d'émergence de virus nouveaux. Le sida a fait prendre conscience à l'humanité, et notamment à ses dirigeants, du risque terriblement actuel représenté par les maladies infectieuses.

Retraçons les grandes lignes de l'histoire de ce nouveau fléau. Il faut tout d'abord rendre hommage aux services de surveillance des maladies aux États-Unis. Dès 1980, au CDC d'Atlanta, Sandra Ford, responsable des ordonnances de médicaments distribués par l'État en dehors des circuits commerciaux, attira l'attention sur l'emploi, à cinq reprises sur une courte période, de la pentamidine, utilisée pour le traitement de cas de pneumocystose résistants aux antibiotiques. Au préalable, ce médicament n'avait été prescrit qu'à deux occasions entre 1967 et 1979.

Au cours de cette même période, sur la côte ouest des États-Unis, les Dr Joel Weisman et Michael Gottlieb avaient remarqué parmi leurs patients des cas d'un syndrome

mononucléosidique associé à des poussées fébriles et à des tuméfactions lymphatiques. L'examen biologique avait établi chez ces patients un effondrement du nombre des lymphocytes dû à la quasi-disparition des lymphocytes T4. L'examen bronchique révéla la présence du germe *Pneumocystis carinii*. Ces informations étaient mentionnées dans le bulletin épidémiologique du CDC daté du 5 juin 1981, qui faisait état de cinq cas graves de pneumonies observées entre octobre 1980 et mai 1981 dans trois hôpitaux de Los Angeles. Tous les malades étaient jeunes et homosexuels. A cette même époque, les cliniciens de New York rapportèrent l'apparition d'une maladie inhabituelle, le sarcome de Kaposi, rencontrée chez de jeunes homosexuels. Le sarcome de Kaposi est une maladie rare, d'évolution chronique, relativement bénigne et limitée aux personnes âgées. Cette maladie est distribuée principalement en Europe centrale, sur le pourtour de la Méditerranée et en Afrique. Dans le cas présent, elle touchait des hommes jeunes, et l'évolution de la maladie traduisait une malignité exceptionnelle, puisque sur les huit patients atteints, quatre étaient déjà décédés. La comparaison des observations effectuées à Los Angeles et à New York aboutit à considérer les formes malignes du syndrome de Kaposi et les pneumonies à pneumocystoses retrouvées chez les homosexuels comme les expressions probables d'une même affection liée à l'effondrement du système immunitaire. En mai 1982, le Dr John Bennet avança l'hypothèse que le sida pourrait être dû à un virus transmis par voie sexuelle. Selon lui, il pouvait s'agir d'un virus nouveau, ou même d'un virus déjà connu, mais dont le pouvoir pathogène était modifié en raison de facteurs environnementaux qui restaient à déterminer. La première preuve d'une étiologie virale fut apportée en juillet 1982, lorsque des cas de sida furent signalés chez des sujets hémophiles ayant reçu des dérivés sanguins filtrés. Le cytomégalovirus avait été isolé à plusieurs reprises chez des malades atteints du sida, ainsi que le virus d'Epstein-Barr. Ce dernier est responsable de la mononucléose infectieuse, mais également du lymphome de Burkitt, rencontré en Afrique dans une aire d'endémicité qui se superpose partiellement à celle du sarcome de Kaposi. Mais ces virus sont très fréquents, ils étaient connus bien avant l'apparition du sida. C'est un nouveau rétrovirus qui fut finalement identifié comme agent causal du nouveau syndrome. Toutefois, les circonstances de sa découverte s'avérèrent particulièrement houleuses et entraînèrent des conflits entre les équipes de l'Institut Pasteur et celles du NIH (National Institute of Health) américain.

À l'université de Harvard, Myron Essex, qui étudiait la leucémie des chats due à un rétrovirus (le virus FeLV) releva certaines similitudes entre cette infection, qui se traduisait aussi bien

par des leucémies que des déficits immunitaires, et la nouvelle maladie. La piste des rétrovirus était ouverte.

Le virus du sida a été isolé à l'Institut Pasteur par Françoise Barré-Sinoussi et Jean-Claude Chermann, qui travaillaient dans le laboratoire de Luc Montagnier. L'isolement a été obtenu en janvier 1983, à partir d'un fragment de ganglion cervical prélevé chez un patient homosexuel qui présentait des troubles mineurs, suspect de sida. Le virus fut d'abord appelé LAV (acronyme de *Lymphoadenopathy Associated Virus*), puis VIH-1 (virus de l'immunodéficience humaine). Ce nouveau rétrovirus appartenait au genre Lentivirus. En 1985, cette même équipe isola un deuxième rétrovirus, nommé VIH-2, chez un sujet ayant séjourné en Guinée-Bissau.

La découverte de virus nouveaux associés à un syndrome nouveau à l'aube du XXI^e siècle, alors que l'on croyait les maladies infectieuses sous contrôle, constitua une surprise de taille. Comme lors de toute découverte d'un virus nouveau se posait la question de son origine.

Entre 1969 et 1981, quatre épizooties avaient décimé des élevages de singes macaques en Californie. Une situation similaire était relevée dans d'autres élevages aux États-Unis, et notamment au New England Primate Center. Les singes mouraient en présentant un lymphome malin associé à un syndrome d'immunodépression qui évoquait le sida. En 1984, l'équipe de Myron Essex isola un virus dénommé virus SIVmac (*Simian Immunodeficiency Virus*), provenant de macaques, et proche parent des virus VIH. L'isolement du virus simien fut obtenu dans des conditions particulières, à partir de singes macaques originaires d'Asie et maintenus en captivité aux États-Unis. Seule cette espèce était infectée et malade. Les recherches s'orientèrent alors vers l'Asie, afin de déterminer la présence de ce virus chez les macaques sauvages. À la surprise d'Essex, aucun singe asiatique ne présentait d'infection par le virus SIVmac. Seuls les singes en captivité étaient infectés.

À cette époque, les premiers cas de sida furent rapportés en Belgique et en France chez des malades provenant d'Afrique. Une enquête réalisée par le CDC au Zaïre en 1985 révéla l'ampleur de cette maladie en Afrique centrale. L'équipe de Harvard se lança sur la piste africaine. Parmi les nombreux singes capturés en Afrique, les singes verts (*Cercopithecus aethiops*) présentaient une très forte prévalence en anticorps SIV. Plusieurs souches virales différentes furent alors isolées sur des singes africains. Parmi celles-ci, la souche dénommée SIVagm, isolée chez le singe mangabey présente une très grande similitude avec le virus humain VIH-2. En outre, l'aire de distribution de ces singes se superpose à celle des

infections humaines en Afrique de l'Ouest. Les chercheurs remarquèrent que tous ces virus ne provoquaient aucune maladie chez les singes africains. En revanche, leur inoculation aux singes macaques asiatiques entraînait une maladie très proche du sida.

Des recherches de même nature furent entreprises afin de localiser l'origine du virus VIH-1. La découverte de trois souches de virus SIV très proches des virus VIH-1 humains chez les chimpanzés (*Pan troglodytes troglodytes*) en captivité provenant d'Afrique centrale suggère une origine simienne. D'autant que la distribution des chimpanzés se superpose aux lieux d'origine présumée de la maladie. Toutefois, des études récentes réalisées en Afrique centrale sur des échantillons provenant de chimpanzés non plus en captivité mais sauvages n'ont pas confirmé cette hypothèse. Au total, 58 chimpanzés ont été suivis et analysés. La présence d'une infection par un virus SIV n'a été détectée que chez un seul animal, et la séquence de ce virus diffère de plus de 30 % de celle des virus VIH. Ces résultats sont surprenants, ils contrastent avec la forte prévalence pour les virus SIV rencontrée chez d'autres espèces simiennes et notamment les singes verts, dont certaines colonies sont infectées par un virus SIV à plus de 90 %. Ces résultats de terrain pourraient remettre en question l'espèce simienne incriminée dans l'origine du virus VIH-1, ou peut-être plus simplement le nombre de chimpanzés testés demeure-t-il trop faible pour que l'on puisse porter une conclusion.

Quant à l'origine du passage d'un virus simien à l'homme, elle a été l'objet d'une importante controverse entre les tenants d'une infection transmise par le vaccin polio oral produit sur des reins de singe et ceux qui penchent pour une infection naturelle. La piste d'une contamination par la vaccination a été définitivement écartée (relevé épidémiologique de l'OMS daté du 8 décembre 2000 : « Rejet de l'hypothèse d'une association entre le vaccin poliomyélite expérimental et l'origine du sida ») et l'hypothèse d'une infection par contact avec un animal lors de la chasse apparaît la plus vraisemblable.

L'analyse de la séquence des souches virales de VIH-1 sur une période d'une vingtaine d'années donne une idée de l'évolution dans le temps de ce virus. À partir de ces données, le passage du virus simien à l'homme a pu être situé dans les années 1930. Pendant plusieurs années, il a donc circulé discrètement parmi les populations africaines, probablement en milieu rural. Ce n'est que dans les années 1970 que le virus a émergé sous forme d'épidémie puis de pandémie.

L'apparition du sida à la fin du XX^e siècle illustre parfaitement le risque permanent d'émergence de maladies infectieuses, et en particulier virales. Une zoonose en parfait

équilibre avec son réservoir franchit une barrière d'espèce. Après une période de précaire équilibre, le virus se répand à la suite de modifications sociales et économiques et sort de son foyer naturel pour évoluer à travers le monde. Les virus VIH ont bénéficié de leurs propriétés particulières. Ils sont en effet capables d'induire une infection chronique persistante. Pendant cette période cliniquement silencieuse, ils peuvent se transmettre. Cette particularité explique que lorsque ces virus ont été découverts, des millions d'individus étaient déjà contaminés. La situation est tout à fait différente avec des virus induisant un syndrome aigu, comme le virus Ebola : la sévérité de la maladie et le mode de contamination permettent aux populations locales de prendre les mesures nécessaires de prévention.

Les risques du voyage

L'histoire de l'humanité est aussi faite de la conquête de nouveaux espaces, habités ou pas. Plus les moyens de transport ont progressé, plus ont augmenté les contacts entre les groupes humains et la possibilité de leur intrusion dans des écosystèmes étrangers.

L'époque moderne a connu les déplacements, définitifs ou non, de dizaines de milliers d'individus sur des espaces transcontinentaux ou intercontinentaux (« Grande Armée » napoléonienne, migrations massives en Amérique du Nord au XIX^e siècle). Il est vrai qu'en ce qui concerne la transmission de virus, quelques individus peuvent suffire. L'époque contemporaine connaît une explosion des déplacements ponctuels ou de longue durée, par groupes de milliers d'individus, qui reviennent en général dans leur pays d'origine.

Ce sont en particulier des militaires. Des unités des Nations unies, essentiellement américaines, ont découvert à leurs dépens le virus Hantaan au cours de la guerre de Corée. Les militaires cubains présents au Viêt Nam ont ramené la dengue à Cuba, cette maladie présentant pour la première fois un caractère hémorragique sur le continent sud-américain. Cinq à six mille militaires français stationnent en permanence en Afrique tropicale, et sont relevés tous les quatre ou six mois : les services de santé concernés connaissent les pourcentages d'infections virales de ces troupes.

Des manifestations diverses réunissent régulièrement, ici ou là sur la planète, des foules constituées d'individus venus du monde entier. Les jeux Olympiques constituent la plus importante de ces manifestations, qui représentent l'occasion idéale pour des transports et des échanges de virus.

De plus en plus de gens voyagent sur de longues distances, à destination de pays exotiques, pour diverses raisons, tourisme (vacances, loisirs dans lesquels la sexualité joue un grand rôle, safaris, visites familiales), travail (voyages d'affaires et politiques, voyages d'étude). Les touristes partent de chez eux, sont transportés à des milliers de kilomètres en moins de vingt-quatre heures, séjournent dans un autre environnement et un autre écosystème (même quand ils sont dans une ville moderne, un hôtel climatisé, un camp de vacances) pendant quelques jours ou quelques semaines, et reviennent aussi vite à leur point de départ. Les risques encourus ne se limitent pas à la classique turista (diarrhée du voyageur), en atteste la récente diffusion planétaire du Coronavirus responsable du SARS.

Parmi ces touristes, on relève de plus en plus de retraités qui, phénomène nouveau, se sont mis à voyager vers des destinations lointaines et exotiques. Or, d'une part, beaucoup n'avaient jamais mis les pieds hors d'Europe, d'Amérique du Nord ou du Japon auparavant et, d'autre part, ils ont malgré tout « l'âge de leurs artères » et l'on sait que les facteurs de résistance de l'organisme à un parasite diminuent avec l'âge. Ces touristes « vieillards » sont des candidats privilégiés à l'infection par un virus, connu ou pas, et à sa dissémination ultérieure.

TDN°1 de virologie

Les virus :

- ont une taille de l'ordre du micromètre.
- ne comportent pas de système énergétique.
- peuvent se multiplier en dehors d'une cellule vivante.
- sont constitués de trois éléments constants.
- leur enveloppe est un élément de protection dans le milieu intérieur

L'enveloppe virale est de nature

- lipidique
- phospholipidique
- glucidolipidoprotéique
- protéique
- glucidolipidique

Les virus

- sont visibles en microscopie optique
- passent à travers les filtres bactériens
- se reproduisent à partir de leur génome
- comportent une capsule
- résistent dans le milieu extérieur lorsqu'ils sont enveloppés

Le génome viral

- est de type ADN ou ARN ou les deux à la fois
- sa taille est de 5 à 280 kilobases
- est entouré immédiatement par l'enveloppe virale
- peut être linéaire ou segmenté
- peut être monocaténaire ou bicaténaire

Dans la structure des virus

- la nucléocapside est un élément constant
- la capsidie protège le génome viral
- la capsidie à symétrie cubique a la forme d'une hélice
- les virus à symétrie hélicoïdale se caractérisent par le nombre de leurs capsomères
- la nature de l'acide nucléique est l'un des critères de classification des virus

Questions Ouvertes

1. Définir les pentons et les hexons en indiquant dans quelle type de capsidie ils sont retrouvés et préciser leur localisation dans cette capsidie.
2. Préciser les critères de classification des virus.

3. Définir les prions et préciser leur mécanisme d'action.

TDN°2 de virologie

L'enveloppe des virus peut avoir certaines des propriétés suivantes. Lesquelles ?

- A) Naître par bourgeonnement au niveau de la membrane nucléaire,
- B) porter des spicules à sa surface,
- C) être formée de deux couches de protéines,
- D) rendre les virus fragiles dans le milieu extérieur.

Les virus ont certaines des caractéristiques suivantes. Lesquelles?

- A) contiennent et de l'ADN et de l'ARN,
- B) contiennent des ribosomes,
- C) contiennent des protéines,
- D) modifient après culture les propriétés de surface des cellules,
- E) peuvent infecter les bactéries.

Quelles sont les caractéristiques de l'enveloppe des virus ?

- A) Elle protège le virus contre l'acidité gastrique,
- B) elle peut porter des structures antigéniques,
- C) elle est entourée de la capsid,
- D) elle dérive de membranes cellulaires,
- E) elle est formée essentiellement de lipides

Dans le cas du HIV, Qu'est-ce qu'un porteur sain ?

- A - Un individu porteur d'un agent pathogène avec des manifestations cliniques discrètes.
- B - Un individu porteur d'un agent pathogène sans manifestations cliniques.
- C - Un individu qui présente comme seule manifestation une sérologie positive.
- D - Un individu porteur d'un agent pathogène incapable de le transmettre
- E - Un individu qui n'est porteur d'aucun agent pathogène.

Parmi les virus suivants, à quel sous-type appartient le virus responsable de la pandémie de grippe actuelle ?

- A- Virus Influenza A H3N2
- B- Virus Influenza A H1N1
- C- Virus Influenza B H3N2
- D- Virus Influenza B H5N1
- E- Virus Influenza C H7N7

Quelle est la proposition vraie concernant le virus de l'hépatite delta:

- A- est un virus nu
- B- est un virus à ADN

- C- se transmet par contamination fécale-orale
- D- peut être prévenu par une vaccination
- E- n'est pas présent en Afrique

Parmi ces propositions, lesquelles sont fausses ?

- A- la transmission par voie aérienne n'est pas très efficace pour la transmission des maladies virales
- B- les virus de la grippe peuvent se transmettre par voie digestive
- C- il n'existe pas de maladie virale à transmission verticale
- D- les arboviroses sont des maladies à transmission par vecteurs

TD N°3 de virologie

1. Dans le cytoplasme d'une cellule infectée par le VIH :

- a) l'ARN du virus est traduit en protéines virales
- b) l'ARN du virus est rétrotranscrit par une enzyme virale
- c) de nouvelles particules virales peuvent être produites
- d) les protéines virales sont synthétisées par les ribosomes de la cellule
- e) le virus se maintient sous une forme inactive

2. Parmi les propositions suivantes concernant la réplication des virus à ADN, est -il exact que

- A** - La réplication de l'ADN viral ne peut avoir lieu que dans le noyau de la cellule
- B** - La réplication de l'ADN de certains virus peut être l'œuvre d'enzymes codées par le génome cellulaire
- C** - La transcription de l'ADN viral en ARN messagers est une étape obligatoire au cours du cycle de réplication des virus à ADN
- D** - D'une manière générale, toutes les protéines codées par le génome viral sont synthétisées en même temps
- E** - Certains virus acquièrent leur enveloppe en bourgeonnant à la membrane nucléaire

3. Le génome d'un virus directement traduit est constitué de :

- A-ADN linéaire db
- B-ARN linéaire simple brin (+) 2
- C-ARN linéaire simple brin (-)
- D-ADN linéaire simple brin(+)
- C- ADN circulaire

4. Parmi les Ordres viraux on trouve :

- A- Les Pneumovirinae
- B- Les Rhinovirus
- C- Les Nidovirales
- E- Les Mononegavirales
- F- Les Paramyxoviridae

5. Un provirus est :

- A- Un virion immature
- B- Un virion défectif
- C- Une forme intracellulaire obligatoire pour certains virus
- D- Un génome viral intégré au génome de la cellule hôte
- E- Un prophage capable d'infecter des cellules eucaryotes

6. Les étapes obligatoires d'un cycle viral productif comportent :

- A- La pénétration du virus dans la cellule
- B- La pénétration du génome viral dans le noyau cellulaire

- C- La réplication du génome viral
- D- La synthèse des protéines virales
- E- Le bourgeonnement du virion

7. L'infection virale :

- A- Ne conduit pas systématiquement à la production de virions
- B- Peut conduire à l'immortalisation de la cellule
- C- Peut permettre au virus de persister sans réplication
- D- Modifie souvent la morphologie cellulaire si elle est productive
- E- N'utilise jamais de transcriptase inverse

8. Les viroïdes :

- A- Contiennent un seul type d'acide nucléique
- B- Ont pour génome un ARN linéaire de très petite taille
- C- Ont un génome non protégé par une enveloppe
- D- Ne produisent pas de protéines
- E- Infectent principalement les végétaux

9/ Quels sont les trois critères parmi les suivants ne souffrant pas d'exception chez les virus ?

- A- Ils possèdent une capsid
- B- Ils possèdent une matrice
- C- Ils ne possèdent pas de ribosomes propres
- D- Ils possèdent un seul type d'acide nucléique
- D- Ils possèdent une enveloppe

Partie 2 : Questions ouvertes

1-Schématisez un coronavirus

2-donnez la classification du coronavirus

3-C'est quoi un ACE2 ? quel est son rôle dans le système angiotensine aldostérone ?

TD 4 de virologie

Partie : QCM

Parmi les propositions suivantes concernant le VIH , lesquelles sont exactes :

- Le VIH est virus latent
- Le VIH est virus à ADN double brin
- Le VIH est virus à ARN diploïde
- Le VIH est un virus non enveloppé
- Le VIH est un virus à ARN segmenté

Parmi les propositions suivantes concernant le VIH , laquelle est fausse :

- Le VIH est un virus transmis par voie sexuelle
- Le VIH est un virus transmis par voie sanguine
- Le VIH est un virus transmis de la mère à l'enfant
- Le VIH est un virus transmis par voie aérienne
- Le VIH est un virus transmis par l'allaitement

Parmi les propositions suivantes concernant le cycle cellulaire du VIH, laquelle est vraie :

- Le VIH se multiplie dans les cellules ciliées de l'arbre bronchique
- La réplication du génome viral est strictement cytoplasmique
- L'attachement du VIH à ses cellules cibles fait intervenir le complexe CD3
- Le bourgeonnement des virions néo-synthétisés se fait à travers la membrane nucléaire
- Au cours de la réplication virale , il y a une étape de transcription inverse

Parmi les tests de diagnostic suivants lesquels servent au dépistage et au suivi des patients infectés par le VIH ?

- Recherche de l'antigène P24
- Recherche des anticorps anti-VIH par ELISA
- Recherche des anticorps anti-VIH par western blot
- Recherche de mutations de résistance par séquençage
- Recherche de l'antigène PP 65

Parmi les propositions suivantes concernant la transmission de l'infection par le VIH, la / lesquelles sont vraies ? le VIH peut être transmis par :

- L'allaitement

- La transfusion sanguine
- La toxicomanie intraveineuse
- Les rapports homo-hétérosexuels
- Les piercings

Partie questions ouvertes :

1- Quels sont les déterminants structuraux différenciant entre les souches des virus grippaux suivants : influenza A H1N1

Influenza A H3N2

2-Définissez les termes suivants : Arbivirose virus satellite

3-Que veut dire un virus latent ?

TD 5 de virologie

partie I :

Q1. Quels sont les marqueurs d'une hépatite aigue ?

Q2 : chez un individu le bilan biologique a révélé les résultats suivants :

ALAT= 250UI/L

ASAT =220=UI/L

TP<45%

-Quelles sont vos conclusions?

partie II Exercice : fièvre chez un sujet jeune

MJD 25ans se présente en consultation de médecine interne pour l'apparition depuis quelques jours d'une fièvre associée à des douleurs articulaires et musculaires ce qui l'inquiète : c'est l'apparition de ganglions volumineux et douloureux au niveau du cou. A l'interrogatoire il raconte être rentré d'un voyage de Thaïlande il y a trois années. Il dit avoir été hospitalisé pour une chute durant son séjour qui a nécessité une transfusion sanguine. A l'examen vous notez une angine et une éruption cutanée généralisée rappelant une candidose sévère. Vous pensez à une infection par le VIH

-Quels sont les arguments en faveur de cette hypothèse ?

-décrivez l'agent viral

-quel bilan biologique conseillez-vous au clinicien

Vous recevez les premiers résultats du laboratoire :

ASAT 30°C	55 UI/L	8 à 30 UI/L
ALAT 30°C	65 UI/L	8 à 35 UI/L
Leucocyte	02 G/L	4 à 10 G/L
Polynucléaire neutrophile	0,5 G/L	1,5 à 7 G/L (neutropénie légère 1 à 1,5 , modérée 0,5 à 1 , neutropénie sévère <0,5
Polynucléaire éosinophile	0,06G/L	0,1 à 0,5 G/L
Polynucléaire basophile	0,04 G/L	0,05 à 0,05 G/L
Lymphocyte	1,1 G/L	1,5 G/L
Monocyte	0,3 G/L	0,2 à 0,75 G/L
Hémoglobine	102 g/L	120 à 160 g/L
Lymphocyte CD4	0,03 G/L	0,06 à 1,2 G/L

Recherche d'anticorps anti VIH et AC anti-antigène P24 / technique ELISA combinée positive

Recherche de l'antigène P24 par ELISA

Positive

Quantification plasmatique d'ARN du VIH 5 986 357 copies /ml soit 6,77 log 10

Commentez le bilan biologique

TD6 de virologie

Exercice : un toxicomane

Vous recevez aux urgences Jhonny 24ans pour un malaise. Jhonny avoue une toxicomanie par voie intraveineuse débutée à l'âge de 17ans. Il ne consomme pas de médicament. Il a une température de 38°C. A l'interrogatoire, on note un malaise général, asthénie, nausées et douleurs spontanées modérées focalisées à l'hypocondre droit. La palpation abdominale retrouve une légère hépatomégalie un peu sensible. Le reste de l'examen est normal, en dehors de traces de piqûres aux avant bras et des piercings aux oreilles et au nez.

-Un bilan biologique montre les résultats suivants :

Globules rouges	4,76 T/L	
Hémoglobine	130 g/L	
Hématocrite	39%	le rapport entre le volume de globules rouges (ou hématies) et le volume sanguin . pour l'homme est de 40 à 52 % hématocrite bas veut dire anémie
Globules blancs	3,06 G/L	
Polynucléaires neutrophiles	1G/L	
Polynucléaires éosinophiles	0,2 G/L	
Polynucléaires basophiles	0,1 G/L	
Lymphocytes	1,5 G/L	
Monocytes	0,2 G/L	
Plaquettes	231 g/L	150 à 400 g par litre Les plaquettes sanguines (thrombocytes) sont des petites cellules fabriquées dans la <u>moelle osseuse</u> qui aident le sang à coaguler. thrombopénie plaquettes inférieurs à 100 g par litre Une baisse des plaquettes peut provoquer l'apparition d'ecchymoses, de saignements de nez..... , Une augmentation du taux de plaquettes (thrombocytose) provoque un risque de thrombose ou caillot par formation d'agrégats plaquettaires provoquant une obstruction vasculaire, veineuse ou artérielle. Elles sont élevées lorsqu'elles dépassent 500 000/ mm³
Temps de Quick	90%	en seconde 12 à 15 sec en pourcentage fait référence au TP 80 à 100%
Facteur V	100%	70 à 140 %
Bilirubine totale	110mg/L	3 à 12 mg par litre

ALAT	500UI/L	
ASAT	450UI/L	
Phosphatase alcaline	370UI/L	30 à 125 UI par litre

-Commentez le bilan biologique

-Un bilan sérologique donne les résultats suivants :

Ag HBs positif

Ag HBe positif

IgM anti HBc positif

AC anti HBs négatif

Recherche d'AC Anti VHC négatif

Recherche d'anticorps anti VIH (ELISA combinée) positif

-Quelles sont vos conclusions ?

Fiche de TD 7 et de révision

Questions à choix multiples

Quelle affirmation est vraie ?

- A. Un virion contient de l'ADN et de l'ARN.
- B. Les virus sont acellulaires.
- C. Les virus se répliquent à l'extérieur de la cellule.
- D. La plupart des virus sont facilement visualisables au microscope optique.

Le _____ virale joue un rôle dans la fixation d'un virion à la cellule hôte.

- A. noyau
- B. capsid
- C. enveloppe
- D. à la fois b et c

Les Virus_____.

- A. ont tous une forme ronde
- B. ne peut pas avoir une forme longue
- C. ne conservent aucune forme
- D. varient en forme

Quelle affirmation *n'est pas* vraie en ce qui concerne la réplication virale ?

- A. Un cycle lysogénique tue la cellule hôte.
- B. Le cycle de réplication virale comporte six étapes de base.
- C. La réplication virale n'affecte pas le fonctionnement de la cellule hôte.
- D. Les virions récemment libérés peuvent infecter les cellules adjacentes.

Quelle affirmation est vraie en ce qui concerne la réplication virale ?

- A. Au cours du processus d'apoptose, la cellule survit.
- B. Lors de la fixation, le virus se fixe à des sites spécifiques de la surface cellulaire.
- C. La capsid virale aide la cellule hôte à produire davantage de copies du génome viral.
- D. L'ARNm agit à l'extérieur de la cellule hôte pour produire des enzymes et des protéines.

Quelle affirmation est vraie à propos de la transcriptase inverse ?

- A. C'est un acide nucléique.
- B. Elle infecte les cellules.
- C. Il transcrit l'ARN pour fabriquer de l'ADN.
- D. C'est un lipide.

Les noyaux de virus oncogènes peuvent être _____.

- A. ARN
- B. ADN
- C. ni ARN ni ADN
- D. ARN ou ADN

Qu'est-ce qui est vrai pour les virus à ADN ?

- A. Ils peuvent utiliser la machinerie de la cellule hôte pour produire de nouvelles copies de leur génome.
- B. Ils ont tous des enveloppes.
- C. Il s'agit du seul type de virus qui peut provoquer le cancer.
- D. Ce ne sont pas des agents pathogènes importants pour les plantes

Vaccins _____.

- A. sont similaires aux viroïdes
- B. ne sont nécessaires qu'une seule fois
- C. tuer les virus
- D. stimuler une réponse immunitaire

Un bactériophage peut infecter _____.

- A. les poumons
- B. virus
- C. prions
- D. bactéries

Lequel des éléments suivants n'est pas associé aux prions ?

- A. réplication de formes
- B. maladie de la vache folle
- C. ADN
- D. protéines toxiques

Quelle affirmation est vraie pour les viroïdes ?

- A. Ce sont des particules d'ARN monocaténares.
- B. Ils se reproduisent uniquement à l'extérieur de la cellule.
- C. Ils produisent des protéines.
- D. Elles touchent à la fois les plantes et les animaux.

Lequels des médicaments suivants ne sont PAS utilisés pour traiter une maladie virale active ?

- A. vaccins

- B. médicaments antiviraux
- C. antibiotiques
- D. phagothérapie

Questions ouvertes :

Q1 : Pourquoi les chiens ne peuvent-ils pas attraper la rougeole ?

Q2 : L'une des premières et des plus importantes cibles des médicaments destinés à combattre l'infection par le VIH (un rétrovirus) est l'enzyme transcriptase inverse. Pourquoi ?

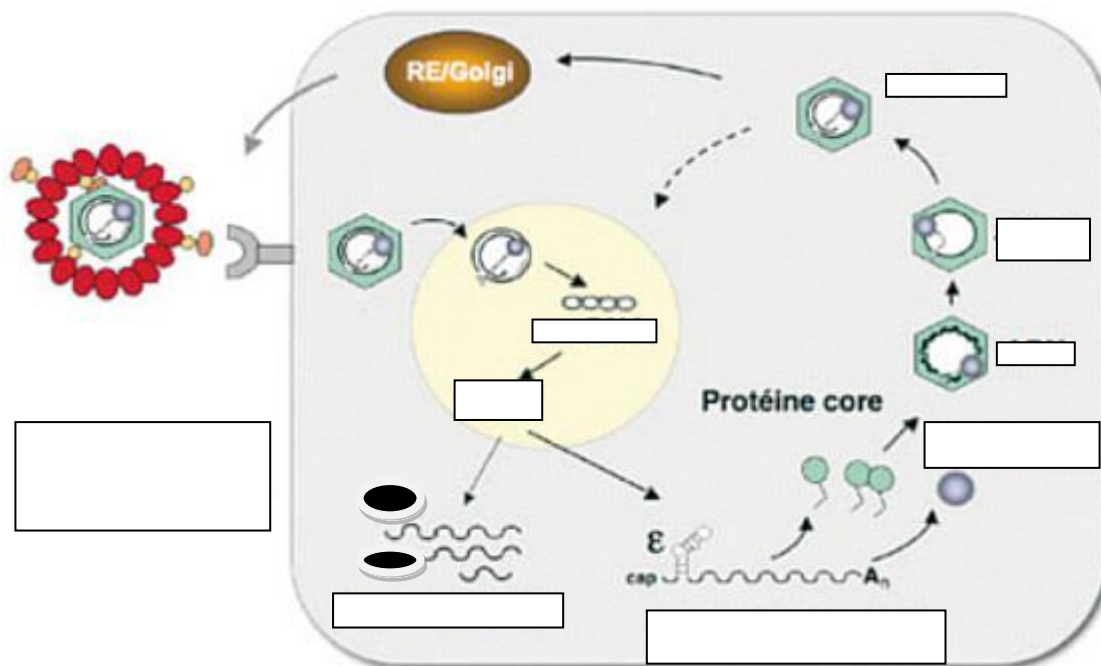
Q3 : Bien que les virus végétaux ne puissent pas infecter les humains, de quelles manières les affectent-ils ?

Q4 : Pourquoi la vaccination après avoir été mordue par un animal enragé est-elle si efficace et pourquoi les gens ne sont-ils pas vaccinés contre la rage comme le sont les chiens et les chats ?

Q5 : En quoi les viroïdes ressemblent-ils aux virus ?

Fiche de révision de virologie

Q1 : Complétez le cycle du VHB suivant :



Q2. Quels sont les marqueurs d'une hépatite aigue ?

Q3 : chez un individu le bilan biologique a révélé les résultats suivants :

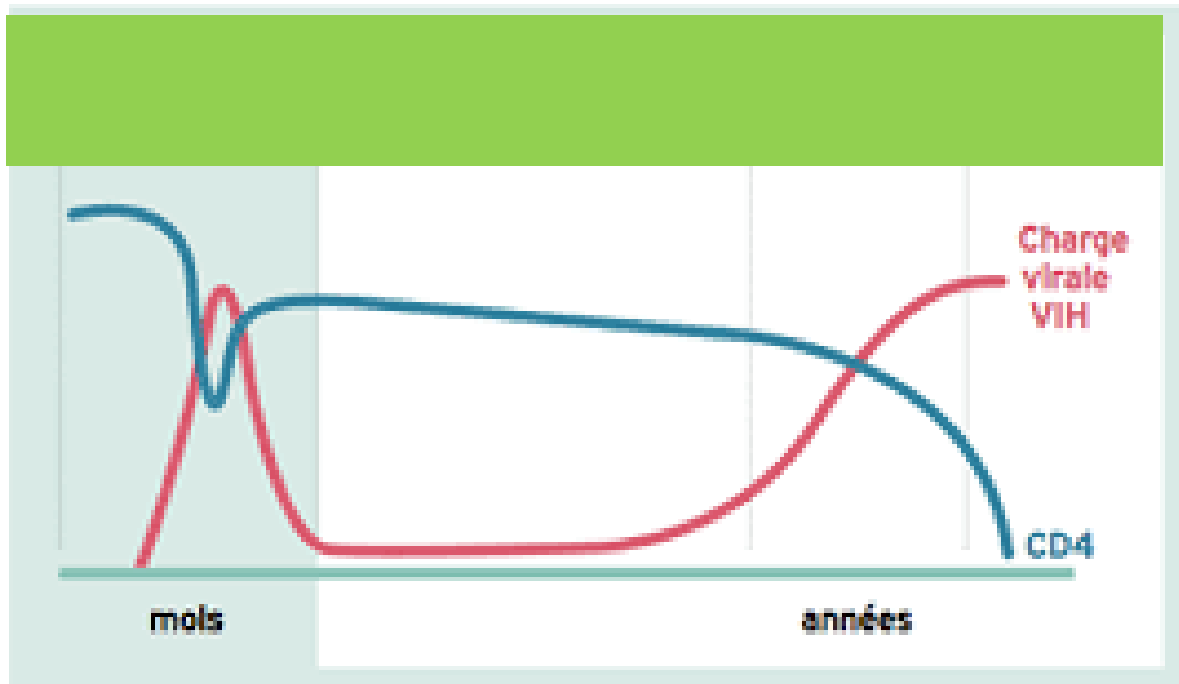
ALAT= 250UI/L

ASAT =22=UI/L

TP<45%

-Quelles sont vos conclusions?

Q4: interprétez le graphe ci dessous



Partie questions ouvertes :

- 1- A quel groupe appartient le Rotavirus ? et Quelles sont les voies de transmission et les mécanismes de pathogénicité de ce virus
- 2-Définissez et donnez sous forme de tableau des exemples de virus auxiliaire, virus défectif, virus latent, virus satellite, particule de Dane, capsid immature, ADNccc
- 3- De quoi sont constituées les capsides externe, interne et intermédiaire chez le Rotavirus?
- 4-Donnez un exemple d'un virus à ARN -. Est-il vrai que ces virus réalisent une partie de leur cycle au niveau du noyau ? Justifiez votre réponse.
- 5-Donnez un aperçu sur la physiopathologie du Rhabdovirus.

Fiche de révision de virologie

Répondez aux questions suivantes :

Q1 : Quels sont les deux principaux critères à vérifier pour la classification des virus ?

.....
.....
.....

Q2 : Quels sont les déterminants structuraux différenciant les deux souches du virus influenza A N1H1 et H5N1?

.....
.....
.....

Q3 : Expliquez l'effet du SARS CoV2 sur le système rénine angiotensine aldostérone ?

.....
.....
.....

Q4: Que peut on en conclure si chez un individu atteint du VIH, le nombre d'ARN viral est de 2 millions copies /ml de sang et le nombre des cellules CD4 est inférieur à 200/ mm³?

.....
.....
.....

Q5- Expliquez pourquoi il n'existe pas de vaccin contre le virus de l'hépatite D

.....
.....
.....

Q7- Quels sont les récepteurs cellulaires du SARSCoV2 et du VIH ?

.....
.....
.....

Parie II - Donnez des définitions aux termes suivants :

co-récepteurs,	viroïdes,	arbovirose	provirus	virus latents	antigène

Fiche de révision de virologie N 2

Exercice de rappel sur les virus

1- Vrai ou Faux (justifier lorsque la proposition est fausse)

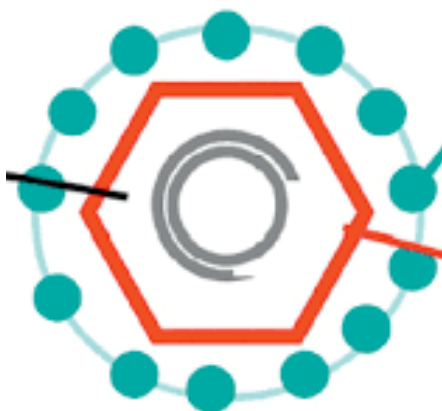
- Toutes les particules virales possèdent obligatoirement une capsid faite de protéines et du matériel génétique
- Toutes les particules virales ont la même structure
- Les virus possèdent un acide nucléique, cet acide nucléique est obligatoirement de l'acide désoxyribonucléique
- Les virus produisent leur propre énergie
- Les virus peuvent avoir comme hôte des cellules eucaryotes ou procaryotes.
- Certains virus peuvent s'intégrer au génome de la cellule hôte
- La libération des virus provoque généralement la mort de la cellule

2- donnez des définitions aux protéines structurales et protéines non structurales. Donnez des exemples de chacune d'elles.

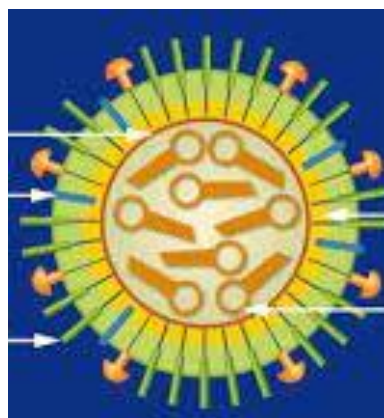
3- vous mettez en culture *E coli* sur gélose nutritive. Le lendemain vous vous rendez compte qu'il n'y avait pas de culture. Comment vous expliquez ce phénomène ?

Comment vous vérifiez ces hypothèses ?

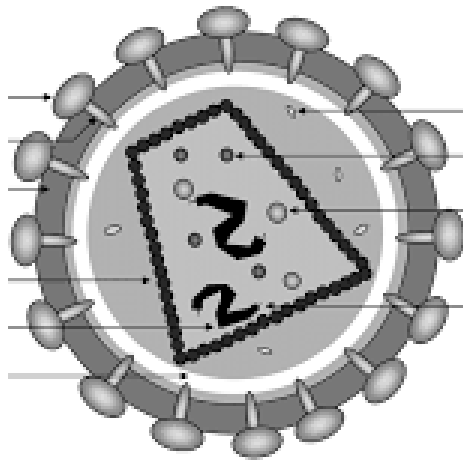
4- identifiez les virus suivants :



A



B

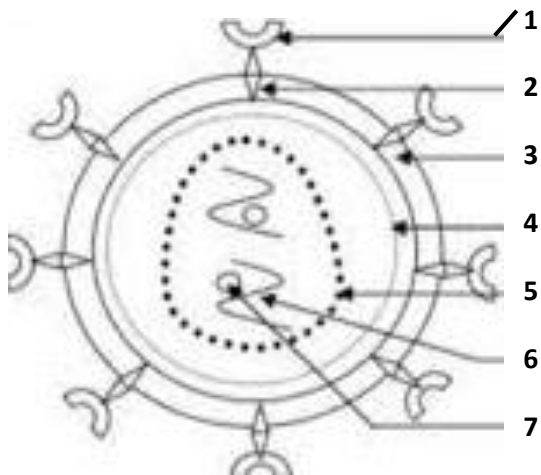


C



D

5-légendez le schéma suivant :



Glossaire de virologie

ARN polymérase

- ce terme est utilisé lorsqu'une distinction ne peut être faite entre les enzymes de réplication (ARN répliques ou répliques) et les enzymes de transcription (ARN transcriptases ou transcriptases) : c'est le cas pour l'enzyme du virus poliomyélique

ARN réplique

- ce terme est réservé à l'enzyme qui synthétise les brins génomiques (les génomes de la descendance), quelle que soit leur polarité.
- abrégé : la réplique

ARN transcriptase

- ce terme est réservé à l'enzyme associée au virion et qui synthétise l'ARN messager.
- abrégé : la transcriptase

assemblage

- phase terminale du cycle de multiplication d'un virus au cours de laquelle tous les composants nécessaires à la formation de nouveaux virions se condensent en des sites particuliers de la cellule et s'assemblent, le plus souvent par un processus d'auto-assemblage

bactériophage

- souvent appelé "phage"
- virus qui se réplique dans une bactérie

bourgeonnement

- phase de libération des virus enveloppés par extrusion (on dit aussi par "bourgeonnement") à travers une membrane cellulaire (cytoplasmique le plus souvent, nucléaire, ou réticulum endoplasmique)

brin codant, brin non codant

- Une ambiguïté existe sur les termes de brin codant et brin non codant.
- En effet, pour certains auteurs, le terme de brin codant désigne soit le brin transcrit, soit le

brin non transcrit.

- On a adopté la convention de désigner comme brin codant le brin non transcrit, c'est à dire le brin possédant la séquence de l'ARN messager codé (à une substitution de bases près (U/T)).

brin négatif

- brin d'acide nucléique dont la séquence de base est complémentaire de celle du brin codant.
- virus dont le génome est composé d'un brin d'acide nucléique négatif (le brin est souvent un ARN mais peut être aussi, rarement, un ADN).

capside

- du grec *capsa* : la boîte
- coque protéique rigide protégeant le génome viral.
- la capsidite permet de définir le type de symétrie du virus : hélicoïdale, icosaédrique (ou cubique), mixte (les phages avec une queue) ou complexe (Poxvirus)

capsomère

- unité morphologique de la capsidite, visible au microscope électronique, constituée par l'assemblage de sous-unités protéiques identiques.

décapsidation

- terme définissant les événements qui surviennent après la pénétration du virion dans la cellule - hôte : la capsidite est partiellement ou totalement décomposée et le génome se trouve en contact avec le cytoplasme sous la forme d'un complexe nucléo-protéique.

éclipse

- période du cycle de multiplication d'un virus au cours de laquelle aucune particule virale complète n'est visible : la phase d'éclipse commence à la décapsidation et se termine à la phase d'assemblage. La période d'éclipse correspond aux synthèses des constituants du virus : réplication du génome et synthèse des protéines virales.

enveloppe

- membrane cellulaire remaniée acquise par les virus "enveloppés" au moment de la phase de libération.

eucaryote

- organisme dont le matériel génétique est isolé du cytoplasme par une membrane nucléaire et qui contient des organites dans son cytoplasme

gènes précoces

- gènes transcrits et traduits dès la pénétration du virus

gènes tardifs

- gènes viraux s'exprimant **après** le déclenchement de la réplication du génome viral

hémagglutination

- agglutination des globules rouges par des protéines virales (d'enveloppe ou de capsid).

icosaèdre

- (eikosi = 20)
- solide à vingt faces planes.
- l'icosaèdre régulier a pour faces vingt triangles équilatéraux égaux.

infection abortive

- infection virale au cours de laquelle le cycle de multiplication s'arrête prématurément sans qu'il y ait production de nouveaux virions.

infection productive

- infection virale "complète" à l'issue de laquelle des nouveaux virions apparaissent.

intégration, infection intégrative

- insertion d'une séquence exogène dans l'ADN génomique d'une cellule-hôte. Cette intégration est catalysée par une endonucléase nommée intégrase chez les rétrovirus. Le génome viral intégré sous forme d'ADN est appelé **le provirus**.

kb

- (kilobase = 1000 nucléotides)
- unité de mesure des acides nucléiques monocaténares.

kbp

- (kilobase pairs = 1000 paires de nucléotides)
- unité de mesure des acides nucléiques bicaténares.

lysogénie

- possibilité pour un phage de se maintenir sous une forme intégrée (prophage) dans l'appareil nucléaire d'une bactérie sans entraîner de lyse bactérienne.
- **l'induction** du prophage entraîne sa séparation du génome bactérien et son entrée dans un cycle de multiplication.

maturation

- phase tardive du cycle au cours de laquelle sont observés des changements de structure de la particule virale liés à la protéolyse de certaines protéines de capsidie par une protéase virale.
- La maturation est indispensable pour que la particule virale soit infectieuse.

négatif

- brin d'acide nucléique dont la séquence est complémentaire du brin codant.
- virus dont le génome est un brin négatif.

nucléocapside

- structure résultant de l'association des protéines de capsidie avec le génome viral.

- La nucléocapside représente le virion dans le cas des virus nus.

oncogène

- gène codant une protéine capable d'induire la transformation cellulaire.
- Un oncogène peut être d'origine cellulaire (gène *c-onc*) ou d'origine virale (*v-onc*).

peplos

- du grec *peplos* = le manteau
- équivalent de l'enveloppe virale (bicouche phospholipidique et protéines)

plasmide

- élément génétique extra-chromosomique, capable de réplication autonome.
- De tels éléments sont fréquemment rencontrés chez les bactéries et codent des protéines intervenant dans le pouvoir pathogène (des facteurs de virulence) ou dans la résistance aux antibiotiques.

positif

- brin d'acide nucléique dont la séquence code une protéine.
- virus dont le génome est un brin positif.

prion

- anagramme de prion : proteinaceous infectious particle
- protéines particulières que l'on pense responsables de maladies "infectieuses" touchant le cerveau : la maladie de Creutzfeldt-Jakob chez l'homme, l'encéphalopathie spongiforme bovine.

procaryote

- micro-organisme dont le matériel génétique se trouve libre dans le cytoplasme (pas de délimitation par une membrane nucléaire) et cytoplasme dépourvu d'organites à l'exception des ribosomes. Les bactéries sont des procaryotes.

prophage

- génome d'un bactériophage tempéré (ADN bicaténaire) qui s'intègre dans le chromosome de la bactérie-hôte.
- Dans certaines circonstances, le prophage quitte le chromosome et la bactérie multiplie le virus.

protéine de fusion

- glycoprotéine virale incluse dans l'enveloppe qui est responsable de la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire introduisant ainsi la nucléocapside dans le cytoplasme de la cellule-hôte.

protéines précoces et protéines tardives

- les protéines précoces, synthétisées avant la réplication, sont le plus souvent des enzymes intervenant dans la réplication du génome.
- les protéines tardives sont synthétisées après la réplication : ce sont des protéines de structures : capsid, glycoprotéines d'enveloppe, protéine de matrice...

provirus

- la rétrotranscription du génome des rétrovirus (ARN +) forme un ADN bicaténaire qui s'intègre dans un chromosome de la cellule-hôte.
- L'activation du provirus entraîne sa transcription par la cellule et la multiplication du virus.

récepteur (viral)

- molécule spécifique de la surface d'une cellule à laquelle un virus peut se fixer. Le récepteur d'un virus peut être une protéine ou un sucre d'une glycoprotéine ou d'un glycolipide membranaire.

réplicase

- enzyme responsable de la réplication du génome des virus à ARN.

rétrotranscription

- synthèse d'un ADN complémentaire bicaténaire (ADNc) à partir d'un ARN, par la transcriptase reverse (ou rétrotranscriptase)

signal d'emballage

- région du génome viral dont la séquence nucléotidique interagit avec des protéines virales pour permettre l'incorporation d'un génome dans une particule virale.

transduction

- transfert de matériel génétique d'une bactérie à une autre (ou d'une cellule à une autre) par l'intermédiaire d'un virus.

transcriptase

- enzyme responsable de la transcription du génome des virus à ARN - qui est obligatoirement présente dans le virion.

transfection

- infection d'une cellule réalisée artificiellement par l'introduction de l'acide nucléique viral seul et non de la particule virale complète.

tropisme

- définit les tissus ou les cellules-hôtes dans lesquelles un virus est capable de se multiplier.

vaccin

- préparation contenant une molécule antigénique ou un mélange d'antigènes suscitant une réponse immunitaire spécifique.
- On peut distinguer trois types de vaccins viraux : des vaccins " tués " (virus pathogènes inactivés), des vaccins " vivants " (virus atténués par des mutations), des vaccins " sous-unités " (mélange de sous-unités vaccinales)

virion

■ particule virale morphologiquement complète infectieuse.

viroïde

- ARN monocaténaire circulaire infectieux de petite taille (200 à 400 nucléotides) ne codant aucune protéine mais capable de se répliquer.
- Les viroïdes n'ont été rencontrés jusqu'ici que chez les végétaux.

virus helper

- virus suppléant les fonctions absentes dans un virus défectif, lui permettant en cas de co-infection, de se multiplier normalement.

virus lytique

- virus provoquant la destruction physique de la cellule infectée au cours de la phase de libération.
- Les virus nus sont souvent des virus lytiques.

Références bibliographiques

Articles scientifiques

Dejnirattisai, W.; Jiandong, H.; Daming, Z.; Jiri, Z.; et al. :SARS-CoV-2 Omicron-B.1.1.529 leads to widespread escape from neutralizing antibody responses . Cell. 185, 467-484, (2022)

Khan, A.; Waris, H.; Rafique, M.; Suleman, M.; et al.: The Omicron (B.1.1.529) variant of SARS-CoV-2 binds to the hACE2 receptor more strongly and escapes the antibody response: Insights from structural and simulation data. International Journal of Biological Macromolecules. 200, 438–448, (2022)

McLachlan, C. S.: The angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor in the prevention and treatment of COVID-19 are distinctly different paradigms. Clinical Hypertension. 26(14), (2020). <https://doi.org/10.1186/s40885-020-00147-x>

Sites web:

- Chapitre I Initiation à la virologie : Généralités sur les virus . www.virologie-uclouvain.be

-Chapter 4 Travel-Related Infectious Diseases.
<https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related-infectious-diseases/measles-rubeola>

- Sophie Ochmann and Hannah Behrens. How rinderpest was eradicated. (2018)
<https://ourworldindata.org/how-rinderpest-was-eradicated>

-Rapport d'analyse DE LA COUVERTURE VACCINALE SYSTEMATIQUE DE ROUTINE Algérie, Annuel 2019. Rapport annuel élaboré par DR KHEDDACHE Rachid Médecin épidémiologiste, responsable du service vaccination, INSP. 14 avril 2021

-Philippe Georgel, Seiamak Bahram(2006)Immunité innée antivirale:roles et mécanismes des tolls dependants et toll independants. MEDECINE/SCIENCES 2006 ; 22 : 961-8

-Je veux savoir : épidémie, endémie, pandémie, que signifient vraiment ces mots?
<https://www.publichealthontario.ca/fr/about/news/2022/endemic>. 31 Octobre 2022

-<https://oer.uclouvain.be/jspui/bitstream/20.500.12279/39/9/chap3.pdf>