

UE 19 – Agents infectieux, hygiène : virologie / PAYAN**DATE :** 18/09/2024**GROUPE :** Énora Le Saout, Noémie Le Bot, Ilona Tertrais

REMARQUES : Il y a sur son diapo quelques QCMs qu'il a fait le long de son cours. La liste des points importants à connaître est dans la conclusion. Le prof parle beaucoup de choses hors diapo de culture générale qu'on a pas retranscrites .



Introduction à la virologie

II- Structure des virus	8
A. Structures obligatoires	8
B. Structure facultative selon les virus	9
II. La multiplication virale	10
1. Attachement / pénétration	11
2. Décapsidation	11
3. Réplication	11
4. Assemblage / maturation	11
5. Libération / sécrétion	11
IV- Réplifications des virus	12
A. Virus à ADN	12
B. Virus à ARN	14
V- Classification et taxonomie des virus	15
VI- Physiopathologie	16
A. Infection virale	17
1) Facteurs de l'infection virale	19
2) Epidémiologie des infections virales : évolution	20
B. Conditions de transmission virale	21
1) Infections virales émergentes	22
2) Vecteur et/ou réservoir	22
3) Nature du virus	22
4) Conditions de transmission virale	23
C. Dissémination et incubation du virus	24
D. Infections asymptomatiques et incubation moyenne	25

<i>E. Atteinte des tissus cibles</i>	25
<i>F. Excrétion du virus</i>	25
<i>G. Dynamique des infections virales</i>	26
VII- Guérison et immunité	27
VIII- Approches diagnostic	28
<i>A. Microscopie</i>	29
<i>B. Diagnostic virologique</i>	29
CONCLUSION : A retenir	33

Partie 1 :

I. Introduction

Question introductive et primordiale: *Qu'est-ce qu'un virus?*

C'est un **élément génétique mobile** qui n'a **pas de capacité répllicative** et qui donc **dépend de cellule pour se reproduire**. Il utilise tous les nutriments qui alimentent la cellule pour assurer sa répllication. On trouve des virus pour chaque type de cellules: procaryotes, eucaryotes, champignons.

Les premières descriptions **cliniques** des infections virales sont très anciennes et remontent à **l'antiquité** (herpès, jaunisse, grippe). Cependant, **l'origine des maladie reste inconnue et** l'existence des virus a réellement été appréhendée au siècle dernier, lorsque la notion d'infection virale s'est faite connaître. Les micro-organismes observés n'ont alors rien à voir avec les micro-organismes décrits jusqu'à présent (que ce soit pour les parasites ou bien les bactéries).

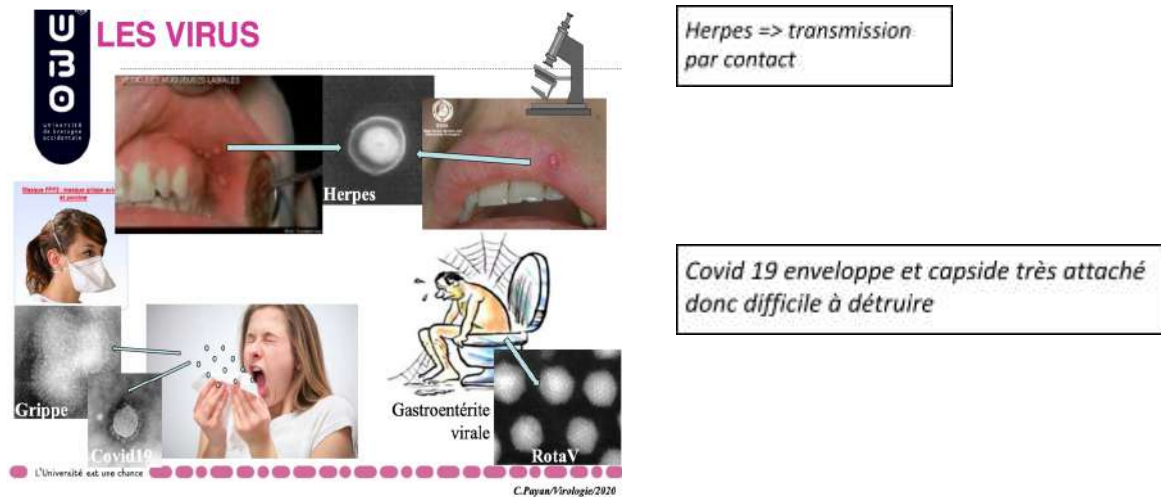
A l'époque de Pasteur, on connaît les bactéries ("microbes"), mais pour certaines maladies comme pour l'Herpès on ne trouve pas de microbes impliqués dans la contamination c'est alors que les recherches menant à la découverte des virus ont commencées.

Près de **60 % des maladies infectieuses sont d'origines virales** :

- Gastroentérites infantiles : Rotavirus
- Affections respiratoires aiguës : Grippe, VRS
- Affections hépatiques : VHB, VHC

- Affections du système nerveux : Herpès
- Atteintes du système immunitaire : VIH, EBV
- Atteintes du système sanguin : EBOLA, ParvoB19

Les virus ne sont pas des systèmes cellulaires mais des transporteurs de gènes. Donc si le virus ne trouve pas de cellules à infecter il ne peut pas se reproduire, de même s' il perd ses récepteurs de surface (=spicules) . Les virus sont très liés aux cellules.



Sur les images on peut voir l'enveloppe de l'Herpes (cercle blanc), l'enveloppe de la grippe et du covid sont collées à la capsid ce qui leur donne une résistance supérieure.

Point commun à tous les virus = capsid (masse blanche visible au microscope électronique)

Depuis l'invention de la **microscopie électronique (1930 et début isolation des virus en 1950)** on peut voir les virus. Outil que l'on ne dispose pas dans un laboratoire standard.

L'herpès :

Le **virus de l'herpès** était déjà décrit sous l'antiquité. Il se manifeste par des lésions cutané- muqueuses inflammatoires rouges, blanchâtres au centre, et très douloureuses. Ici, l'infection se fait par **contact direct** avec la personne contaminée.

Tous les virus sont à peu près constitué de la même manière:

- **Capsid**: coque blanche faite de protéine contenant l'ADN viral = rôle protecteur (protection du génome contre l'environnement extérieur)
- **Membrane d'origine cellulaire** (halo blanc)

La capsid seule n'est pas infectieuse. C'est l'ensemble, capsid + enveloppe qui contamine : **transmission contact**.

L'enveloppe contient des protéines indispensables pour envahir les cellules. Il faut voir les protéines présentes à la surface des cellules comme un trousseau de clé : cela définit le tropisme de la cellule. L'enveloppe d'un virus est **fragile**, or si le virus perd son enveloppe, il perd ses **protéines d'identification** (= il perd ses "clés"). En effet, un virus hors de la cellule (environnement extérieur) est vulnérable et son enveloppe va se dégrader ce qui lui empêche d'envahir d'autres cellules. L'enveloppe du virus de l'herpès condamne donc ce virus à se transmettre par contact (de cellules en cellules) car il ne survit pas longtemps dans le milieu extérieur : cette transmission entraîne une dégradation des cellules menant à une lésion érosive.

Lors d'un contact sexuel avec une personne qui porte ce virus, celui-ci possédant encore son enveloppe se fixe sur les cellules grâce à des récepteurs qui leurs permettent de rentrer et de se développer.

Bien comprendre qu'un virus ne peut envahir une cellule que si les protéines à la surface de celui-ci trouvent les bons récepteurs. Sinon il ne rentre pas. (ex: les virus spécifiques des végétaux ne peuvent pas contaminer les mammifères car aucun récepteur sur nos cellules ne sont reconnus par ces virus. Certains récepteurs sont spécifiques et d'autres sont en commun entre les espèces.

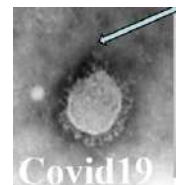
Virus respiratoires : Virus de la grippe et Covid :

Le **virus grippal** est un virus à ARN que l'on retrouve dans les **gouttelettes** émises par le malade. Son enveloppe est fragile, la capsid seule n'est pas infectieuse.

A la surface on voit les **hémagglutinines** du virus dans l'enveloppe, qui sont les "clés" qui permettent de rentrer dans les cellules.

Comme l'herpès, il ne persiste pas longtemps dans l'environnement extérieur à cause de son enveloppe fragile - **PAS de transmission à distance.**

L'enveloppe de la Covid19 est davantage attachée à la capsid que pour les autres virus. Il est donc plus difficile à détruire dans un environnement externe.

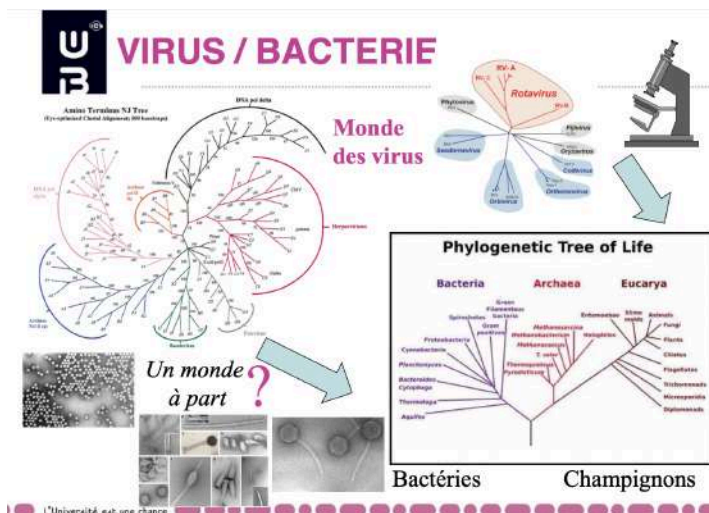


Gastro entérite :

Le **Rotavirus** se retrouve dans les selles des sujets infectés et est responsable des gastro-entérites virales (par exemple, contamination avec l'eau mal filtrée).

Le rotavirus n'a pas besoin d'enveloppe pour rentrer dans une cellule puisque les protéines se liant aux récepteurs se trouvent directement sur la capsid. Le virus contamine l'eau, la cuvette des toilettes et si on touche avec les mains, possibilité d'avoir le virus sur les mains plusieurs jours après (pas d'enveloppe donc persiste plus longtemps).

Transmission par contact ET Transmission à distance



Les virus sont un monde superposé à l'arbre de vie mais ils sont propres à une espèce particulière. Ainsi un virus ne peut pas se développer dans une cellule qui ne lui convient pas.

Aujourd'hui, on ne sait pas quand sont apparus les virus. Sur le diagramme du monde du vivant, il y a les **bactéries**, les **archaea** et les **eucaryotes**. Sur un arbre phylogénétique du vivant, ces 3 catégories ont un ancêtre commun: cellule initiatrice. → Le virus **n'est ni une bactérie ni un champignon**.

Les virus ont tous comme point commun d'infecter les cellules du monde vivant. Ainsi, les virus se sont **développés en suivant le développement de leurs hôtes**. On retrouve pour chaque branche des virus associés à ces cellules (ex : virus de bactéries=bactériophages sur la 3ème petite image en bas de la diapo p5). Si une de ces branches disparaît, les virus correspondants disparaissent également. Le monde des virus est donc en quelque sorte **parallèle au monde du vivant: coévolution** de ces deux mondes.

Les virus n'ont **pas la capacité de se reproduire seuls** : ils **doivent infecter une cellule hôte**. **Interaction obligatoire** avec une cellule mais ils ne peuvent pas passer d'une cellule à une autre d'une espèce très différente: il existe une **spécificité d'hôte, ils se sont adaptés à leur hôte au fur et à mesure de l'évolution**.

NB : au sein des mammifères, il y a des **passerelles** : certains virus animaux peuvent infecter l'Homme (zoonose). Ex du Covid : probablement un virus d'origine animale qui est passé à l'Homme (donc moins adapté) et il essaie de s'adapter (de devenir un virus humain).
-> **Adaptation continue des virus** aux espèces qu'ils infectent.

Certains virus sont à **ARN** (60%) et d'autres à **ADN** (40%). La différence entre les deux se trouve dans la polymérase qu'ils utilisent pour se reproduire :

- ARN : il n'y pas de système de correction des erreurs donc ils génèrent continuellement et très rapidement des mutants qui échappent à la réponse immunitaire et à la vaccination, ceux qui les rends potentiellement beaucoup plus dangereux et agressifs. Ex : **VIH** (pas de vaccin) , **grippe** (vaccin à refaire tous les ans), **covid**
- ADN : ils ont la capacité de corriger leurs erreurs pour limiter les mutations.

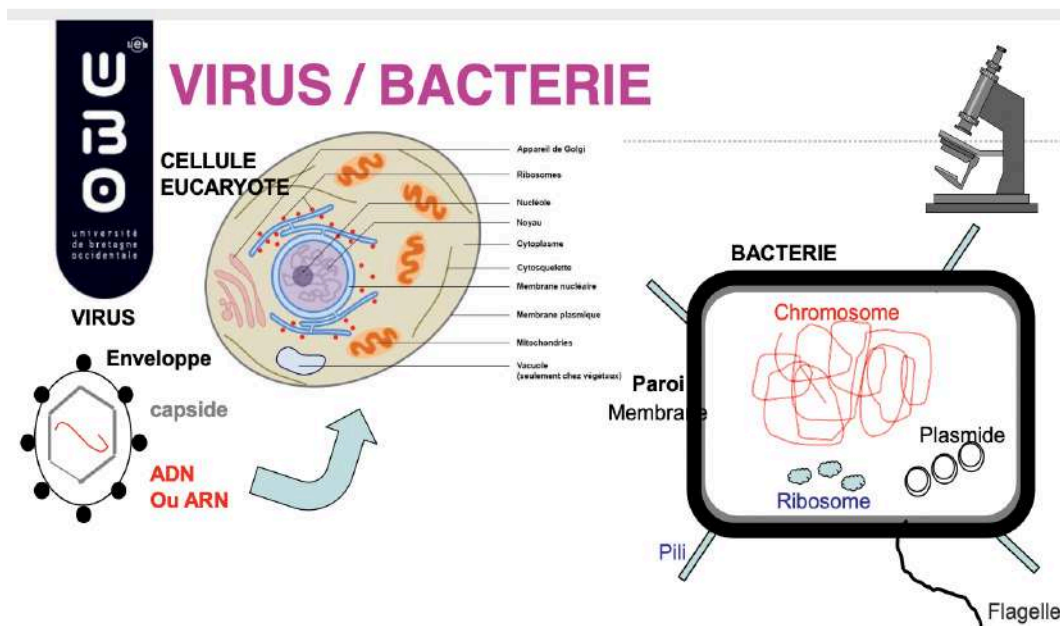
Si on retrace l'émergence de nouveau virus ces 100 dernières années on voit apparaître dans l'ordre : grippe, herpès, hépatites, sida, covid 19

Le virus est donc un monde parallèle qui évolue avec sa cellule, il y a un phénomène d'adaptation qui peut faire qu'un virus soit de plus en plus toléré par l'organisme.

Définition (Lwoff 1960) :

Un virus :

- est un **agent ultrafiltrable** (=petit) (20 à 400 nm, non observable au microscope optique) : tellement petit qu'on arrive à le différencier des bactéries par filtration (il passe à travers les filtres).
- **structure spécifique** : une forme mature « virion » qui sont les particules complètes capables d'infecter et donc de se reproduire ; et une forme immature incapable de se reproduire et d'infecter.
- Qu'un **seul type d'acide nucléique**, soit de l'ADN, soit de l'ARN (contrairement aux cellules où l'information génétique est portée uniquement par de l'ADN quelle que soit la cellule)
- correspond à un **parasite intracellulaire absolu** (hôte animal ou végétal **obligatoire**) c'est-à-dire qu'un, virus ne peut se reproduire sans cellule.
- voit sa multiplication se faire à partir de son propre matériel génétique en **utilisant tout ou une partie de la machinerie cellulaire** (très dépendant de leur hôte).



Distinction virus / bactérie :

Virus	Bactérie
20 à 400 nm (100 fois plus petit)	1 à 5 µm
Pas de reproduction hors de la cellule	Reproduction autonome hors de la cellule
Vivant ? seulement quand rentre dans cellules ?	Organisme procaryote

II- Structure des virus

Les virus sont constitués de plusieurs structures, certaines sont **obligatoires** et d'autres **facultatifs**.

A. Structures obligatoires**L'acide nucléique :**

- ADN (herpès, adénovirus, hépatite B, HPV, variole(Pox)...).
- ARN (VIH, hépatite C, grippe, rubéole, rougeole, polio, ébola, COVID...).

C'est ce **patrimoine génétique** qui leur permet de reproduire de nouvelles particules virales.

La capsid: **coque de protection de nature protéique** et associée à l'acide nucléique (pour le protéger), on parle de **nucléocapside**. Elle peut être de **différentes formes** :

- Icosaédrique (herpès, adénovirus, ...) forme de ballon de football : plusieurs surfaces planes qui, associées, donnent une structure sphérique.
- Hélicoïdale (grippe, rubéole, ébola ...) : filament en hélice

En effet, cette capsid est importante pour la **protection du génome** car dans l'environnement se trouvent des **systèmes enzymatiques de défense** (DNase et des RNase), qui dégradent tous les ADN et ARN qui traînent. Ce **dispositif de protection** permet donc au virus de circuler et de véhiculer son génome en bon état. C'est un **élément indispensable pour conserver le génome viral**.

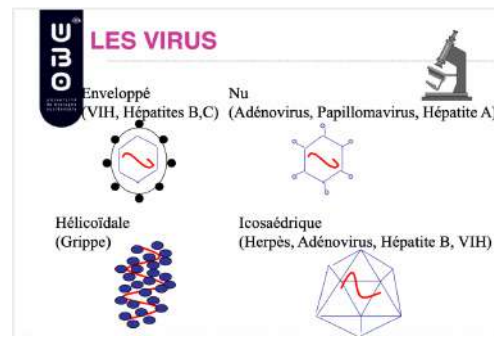
Acide nucléique + capsid = nucléocapsid

B. Structure facultative selon les virus

L'enveloppe: nature lipido-protéique et **d'origine cellulaire** (herpès, VIH, hépatite B et C, grippe, rubéole, Zika...). Elle possède aussi des **protéines virales**, donc d'origine **mixte** (virale + cellulaire). Elle est **facultative**; certains en possèdent et d'autres non, cependant **pour ceux qui la possèdent**, elle leur est **indispensable** car sans elle ils ne sont plus infectieux. Ceci est lié au fait que ce sont les **protéines présentes sur son enveloppe** qui sont capables de reconnaître les cellules, de s'y fixer, et de les infecter.

La présence d'une enveloppe conditionne la **résistance** du virus: les virus enveloppés sont bien **plus fragiles**.

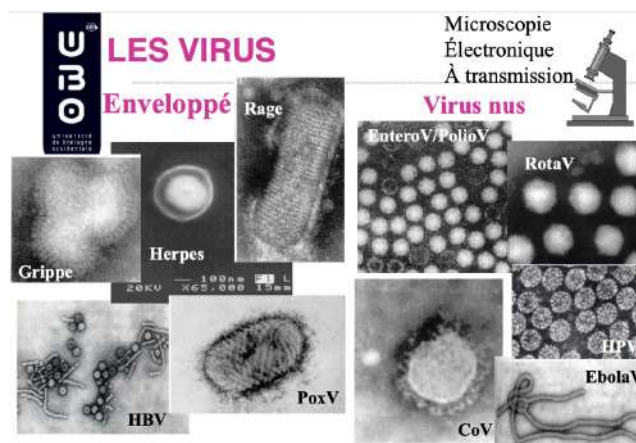
Donc **la structure des particules virales conditionne les modalités de transmission**.



Un virus:

- **Obligatoirement** une capsid et un acide nucléique
- **Parfois** une enveloppe en plus.
- Pas d'enveloppe -> résistant (le rotavirus)
- Enveloppe d'origine cellulaire -> fragile (la grippe, l'herpès)

MODES D'OBSERVATION DES VIRUS



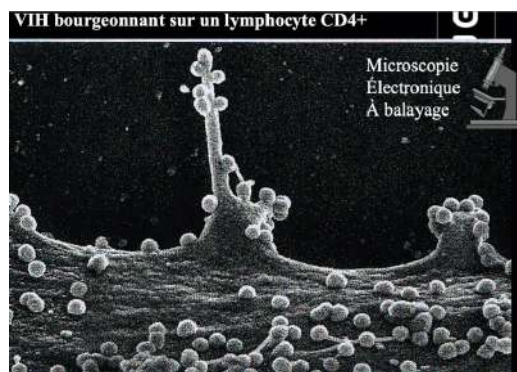
Microscopie Électronique à transmission (MET): développement au début des années 30, ce qui a permis l'observation de ces virus (résolution de l'ordre du nanomètre) :

Sur le virus de l'**hépatite B** on distingue un petit liseré clair périphérique, il s'agit de l'enveloppe, tandis que l'intérieur correspond à la capsid contenant l'ADN (en foncé).

Par ailleurs, on distingue des formes virales dénuées de capsides: il s'agit de **formes défectives** (en clair) c'est-à-dire des formes incapables de réaliser leur cycle infectieux. Les bâtonnets allongés sont juste ces enveloppes sphériques sous pression qui prennent cette forme (aussi défective).

Sur le **virus Ebola** (ARN) la capsid est la zone sombre en surface. Il a une forme particulière, il y a des lipides enchâssés avec des protéines à sa surface. Ce qui donne l'impression d'une pseudo-enveloppe résistante.

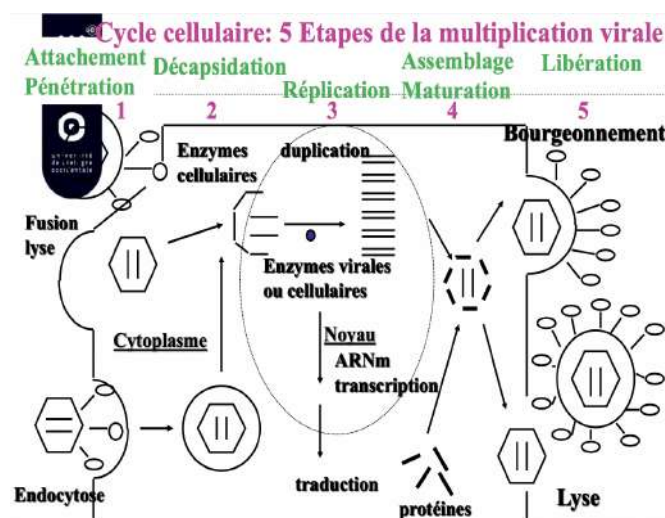
Microscopie Électronique à balayage : Impression de volume contrairement à la MET



Virus du VIH : particules virales à la surface de la membrane d'une cellule (lymphocyte CD4+). Ces particules bourgeonnantes sont émises par la cellule infectée pour aller infecter d'autres cellules. 1h18'

II. La multiplication virale (passé assez vite)

Les virus suivent un **cycle cellulaire obligatoire** (ils doivent nécessairement se trouver dans une cellule). Elle se décompose en **5 phases** :



NB : le virus est à l'intérieur de la cellule et détourne certaines de ses fonctions ce qui explique que certains virus puissent engendrer des cancers.

1) Attachement / pénétration

À la surface des virus se trouvent des **protéines** qui vont être reconnues par des **récepteurs cellulaires** qui sont également des protéines. On a donc un modèle clef-serrure permettant au virus de reconnaître ses cibles cellulaires et d'y pénétrer **par endocytose** si c'est un virus non enveloppé, ou bien par **fusion ou lyse membranaire** s'il est enveloppé. Certaines cellules attirent spécifiquement certains virus: **tropisme**.

Par conséquent, si ces protéines de surface sont dégradées (à l'aide d'antiseptique par exemple), elles ne **peuvent plus reconnaître les récepteurs** et le virus ne rentre pas dans la cellule.

2. Décapsidation

Une fois à l'intérieur de la cellule le virus libère ses acides nucléiques (ADN ou ARN) suite au phénomène de décapsidation, la **capside est "digérée"**.

3. Réplication

Le virus va alors répliquer son matériel génétique :

- ARN : il reste dans le **cytoplasme** et est dupliqué par les ARN polymérases
- ADN : il va vers le **noyau** et est dupliqué par les ADN polymérases de manière extra-chromosomique (d'origine virale en général) puis il y aura maturation en ARNm par des transcriptases (d'origine cellulaire en général)

Certaines cellules sont dites **dormantes**, c'est-à-dire qu'elles ne sont pas en division, c'est pour cela que le virus apporte une partie du matériel nécessaire à la réplication virale (les polymérases). Lorsque la cellule est infectée par le virus, il y a un **recrutement** de nouvelles polymérases.

4. Assemblage / maturation

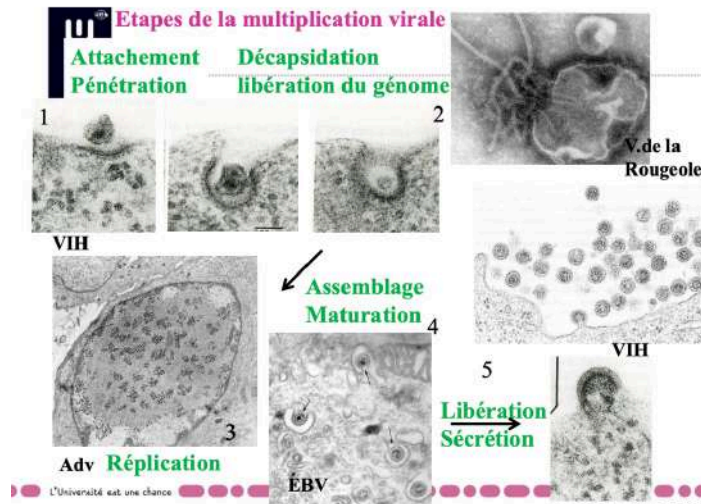
Ces ARNm seront alors traduits en **protéines** virales qui vont pouvoir **reconstituer la capsid et/ou s'insérer dans l'enveloppe** s'il s'agit d'un virus enveloppé. Ces protéines virales de surface vont permettre aux nouveaux virus d'infecter d'autres cellules. Cependant au cours de la création de ses nouveaux virus, il peut se produire quelques erreurs qui donneront alors des **virus défectifs** qui finiront par disparaître.

5. Libération / sécrétion

Le virus sera enfin libéré de la cellule **par bourgeonnement/exocytose** en emportant une partie de la membrane cellulaire s'il s'agit d'un **virus enveloppé** ou bien **par lyse** de la membrane s'il s'agit d'un **virus non enveloppé**.

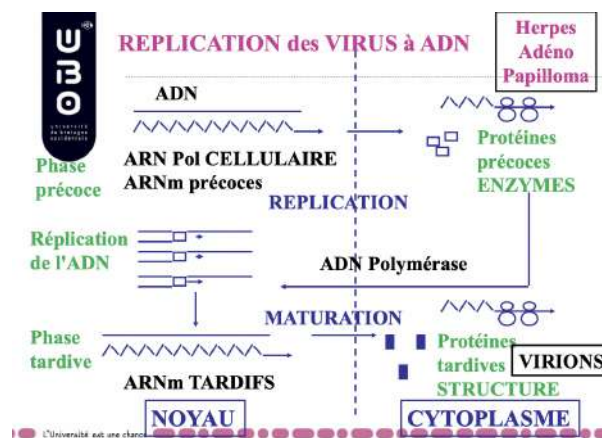
Ces nouveaux virus vont alors infecter de nouvelles cellules de l'organe concerné ou bien des organes à proximité (infection de proche en proche). -> le **cycle recommence**.

Il faut beaucoup de cellules infectées pour que les **signes cliniques** apparaissent.



IV- Répliquations des virus (passé très vite dessus car déjà évoqué)

A. Virus à ADN



Si c'est un virus a ADN il se reproduit avec l'ADN polymérase, il produit des transcrits et fabrique des protéines .

Le Virus reconnaît les récepteurs à la surface de la cellule auxquels ils se lient afin d'y entrer. Puis le phénomène est le même que dans une cellule classique. La matrice est de l'ADN, le plus souvent double brin. La réplication a lieu au sein du **noyau** de la cellule hôte. Les deux brins d'ADN se séparent, une **ADN polymérase** (le plus souvent virale) assemble les acides nucléiques selon le code génétique et reproduit un deuxième brin d'ADN (néoformé) grâce aux acides nucléiques présents dans la cellule. Le plus souvent les virus s'attaquent à des cellules qui ne sont pas en division (activité des polymérases basse, cellules dites « **dormantes** ») c'est pour cela qu'ils ont **leurs propres polymérases**.

Par contre, les **ARN polymérases** utilisées pour la transcription en ARN proviennent de la cellule. On a donc une **intrication** entre ce qu'apporte le virus et ce que le virus utilise dans la cellule pour se reproduire.

Très rapidement, on va avoir des **ARNm précoces** à partir de ces matrices ADN, pour produire des **protéines de réplication** (ADN polymérases) nécessaires à la duplication. Puis à partir de l'expression des ADN répliqués, on a l'expression **d'ARNm tardifs** qui produisent des **protéines virales** (capside) et éventuellement des protéines d'enveloppe.

Le principe est toujours le même pour les virus, on a **3 phases** qui permettent la reproduction organisée du virus dans la cellule :

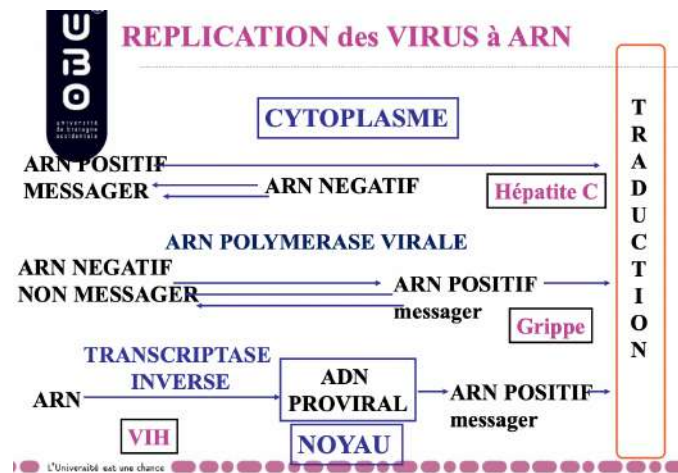
- **Phase précoce** : transcription rapide de l'ADN qui aboutit aux ARNm précoces qui seront traduits en ce que l'on appelle des protéines précoces qui sont le plus souvent des enzymes comme la polymérase qui permettent d'amplifier la réplication.
- **Réplication de l'ADN** : grâce aux polymérases.
- **Phase tardive** : on a des ARNm dits « tardifs » qui sont plutôt des **protéines de structure**.

En effet, une fois que de grandes quantités d'ADN ou d'ARN ont été produits par les polymérases, le virus se met à favoriser la production de **protéines de structures** destinées à constituer la capsidite et/ou l'enveloppe. Lorsqu'il y a une grande quantité de protéines de capsidite, celles-ci se collent sur les ADN ou ARN en formation pour former les capsidites. Une fois isolés à l'intérieur de leur capsidite, les ADN ou ARN ne se répliquent plus (la polymérase n'y a plus accès). Ces ADN ou ARN **encapsidés** ont ensuite pour vocation de sortir de la cellule, ce sont de nouvelles particules virales.

Important !! : Il peut arriver que les polymérases fassent des erreurs lors de la réplication. La correction de ces erreurs **est possible** avec les ADN polymérases, mais **pas** avec les ARN polymérases. Ceci explique le fait qu'il soit plus simple de se protéger contre les virus à ADN que contre les virus à ARN. En effet ces erreurs non corrigées vont procurer aux virus à ARN une **plus grande diversité génétique**, une meilleure adaptation au milieu, donc une plus grande difficulté à s'en débarrasser. On parle de **plasticité génétique**.

Exemple : le VIH, le virus de la grippe

B. Virus à ARN



Il existe **deux systèmes de répllication des virus à ARN** : (les virus à ARN sont monocaténaire (un seul brin))

1) Si l'ARN est positif (polarité positive) : Equivalent à un ARN messager, il est **directement traduit en protéines** (= directement messenger). Dès que les ARN sont libérés dans le cytoplasme il y a production de protéines, le plus souvent de répllication, notamment des polymérase. Les **ARN polymérase** (comme les ADN polymérase) sont les premières protéines produites. Elles permettent au virus de se reproduire massivement dans la cellule. (Ex : Hépatite C)

Ces polymérase permettent la transcription de l'ARN positif en **ARN négatif** (qui sert ainsi de copie pour fabriquer des ARN positifs). A partir de l'ARN négatif, le virus va **reproduire de nombreux ARN positifs** et plus il y aura d'ARN positifs (qui seront les ARN viraux encapsidés) plus il y aura possibilité de produire de nombreuses protéines. *A la fin, on note l'apparition de **protéines de structure** (pour la capsid et/ou l'enveloppe) permettant la maturation du virus dans la cellule.*

Ces ARN positifs sont en général simple brin. Alors que les ADN sont doubles brins.

2) Si l'ARN est négatif (polarité négative) : il n'y a **pas de traduction directe en protéines** (= pas messenger). L'ARN négatif doit d'abord être **transcrit en ARN positif**, qui correspond à de l'ARNm. Celui-ci va produire de nouvelles protéines, notamment des polymérase, qui vont permettre l'amplification de l'ARN négatif. Cette amplification va permettre de donner **plus d'ARN positifs** qui à leur tour vont donner des **protéines de structure**. Les ARN négatifs vont finir par être **encapsidés** par les protéines de structure néoformées. (Ex : Grippe), et quand il ne reste plus d'ARN positif le cycle est terminé.

Remarques :

- La répllication se fait dans le **cytoplasme**.
- Il y a toujours une phase de répllication avec synthèse de nombreuses polymérase, suivie d'une phase de production des protéines de structure.
- Toutes ces étapes constituent des **cibles thérapeutiques**.

- ARN positif = brin complémentaire d'ARN négatif.

- Les virus à ARN utilisent le plus souvent comme les virus à ADN des ARN polymérases d'origine virale.

3) Il existe une **troisième situation (il existe donc bien 3 possibilités de reproduction)** un peu particulière avec le VIH :

Grâce à une de ses enzymes qui est la **transcriptase inverse(= reverse transcriptase)**, il est capable, à partir de son ARN, d'obtenir un brin d'**ADN proviral** (ADN complémentaire de l'ARN). Ce brin ADN proviral se recopie en ADN double brin et va pouvoir **s'intégrer au génome** (chromosomes) **de la cellule** (ce dont ne sont pas capables les virus à ARN), afin d'être **transcrit en ARNm positifs** destinés à être traduits en protéines virales et/ou à donner des ARN viraux. Une fois l'ADN proviral intégré au génome cellulaire il peut y rester à vie. (ARN => ADN => s'intègre dans le génome de la cellule=> puis fabrique à nouveau des ARN positif messenger)

L'ADN pro viral ne se retrouvera que dans la cellule infectée jamais dans le virus.

Cependant tous les virus avec cette reverse transcriptase n'ont pas la même capacité que le vih pour s'intégrer dans la cellule . L'ADN proviral entre dans nos chromosomes, puis fabrique les ARN et futur virus à ARN avec leurs protéines qui iront infecter de nouvelles cellules.

Ainsi même si on se débarrasse du virus, il reste toujours l'ADN proviral dans nos cellules ; C'est la raison pour laquelle on **n'arrive pas à éradiquer ce virus** chez les patients atteints du VIH. Une fois infecté, le **traitement se poursuit à vie**. On sait bloquer l'avant et l'après (transcriptase inverse et transcription/traduction), mais on ne sait toujours rien faire contre l'ADN proviral intégré au génome sans détruire nos chromosomes (car on détruirait le patient en même temps). Ce qui fait que le jour où le traitement est arrêté, le **virus repart à partir de l'ADN proviral**.

V- Classification et taxonomie des virus

Pour la classification il y a des familles, sous-famille, des genres et des espèces .

Les virus sont classés :

Selon **la nature des génomes** :

- **ADN** simple (ex : Parvo B19) (rare) ou double brin (ex : Herpès, Hépatite B (partiellement double brin))
- **ARN** à polarité positive (ex : Entérovirus) ou négative (ex : Grippe)

-> Par :

- Ordre (-virale)
- Famille (-viridae)
- Sous-famille (-virinae)
- Genre (-virus)
- Espèce (Nom du virus et abréviation en anglais)

Dans un même ordre/dans une même famille, on retrouve soit des virus à ADN ou à ARN, pas les deux.

Ex : **VRS** dans bronchiolites et pneumopathies : (Novembre-Décembre)

- Ordre : Mononegavirale
- Famille : Paramyxoviridae
- Sous-famille : Pneumovirinae
- Genre : Pneumovirus
- Espèce : Human respiratory syncytial virus HRSV
- Dénomination et abréviation communes : virus respiratoire syncytial humain (RSV ou VRS) =donne la bronchiolite chez l'enfant

On a donc des terminologies communes et la taxonomie. Tous les virus sont classés ainsi. On peut trouver des virus d'une même famille dans différentes espèces animales. Ex : herpès (humain, bovin...), famille : Herpesviridae. Les virus d'une même famille peuvent toucher des cellules proches (qui ont évolué dans la même direction, Ex : mammifères), ce qui explique que certains virus animaux passent chez l'Homme.

LES VIRUS D'UNE MÊME FAMILLE PARTAGE LA MÊME STRUCTURE (par exemple tous une enveloppe ou tout a ADN)

Cela s'explique car ils sont tous issus d'un même virus qui a évolué vers différentes pathologies.

Cette classification n'est pas à apprendre mais à comprendre comment on classe les virus.

VI- Physiopathologie

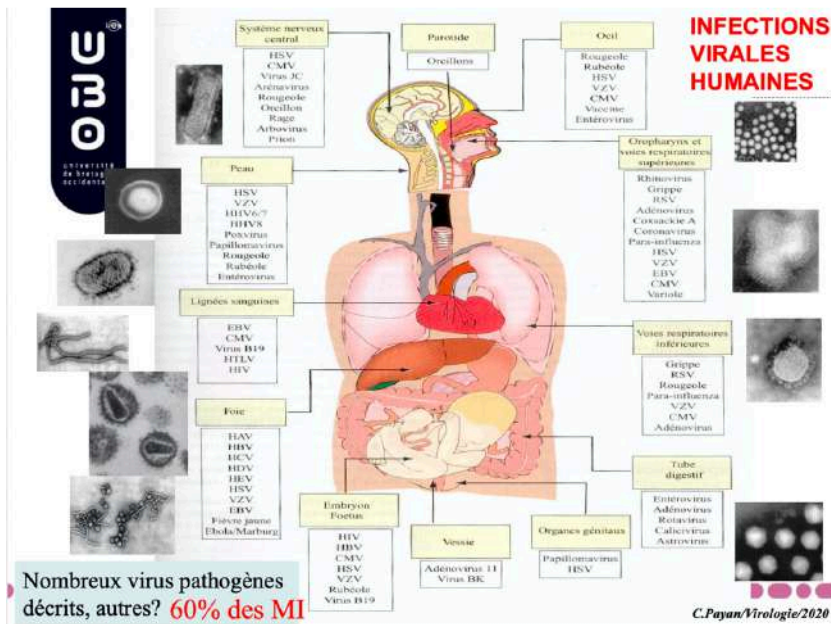
Les infections virales représentent **60 % des maladies infectieuses**.

Les atteintes virales peuvent toucher quasiment **tous les organes** de l'hôte et se traduisent par les maladies virales correspondantes avec des atteintes hépatiques, sanguines, neurologiques, intestinales, respiratoires(hautes études basse) , cutanées, ORL, etc....Les infections génitales avec les IST, sans oublier **l'atteinte foetale** par transmission materno-foetale puisqu'en effet les virus peuvent passer du sang au placenta .

Il est important de savoir que **tous les virus ne s'attaquent pas à tous les types de tissus**.

Certains virus entraînent des myocardites , on peut donc avoir des morts subites avec arrêt cardiaque,(à tout âge) lors de la biopsie ont trouvé une grosse inflammation du myocarde avec des lésion viral , puis avec la PCR ont trouvé les virus associés à ces atteintes .

Certains virus peuvent se retrouver à différents endroits et d'autres restent spécifiques (par exemple atteinte du foie où on retrouve souvent les mêmes virus) , cela s'explique par les récepteurs du virus .

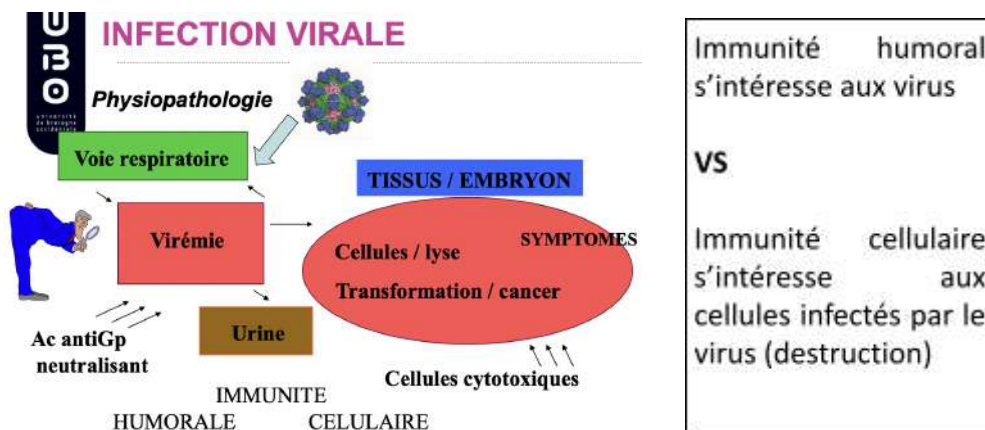


A. Infection virale

Le virus peut entrer par **différentes voies** : respiratoires, sexuelle, digestive, blessures, sanguine(soignant qui se blesse) etc... puis il passera ou non dans le sang et pourra ainsi atteindre n'importe quel organe. La dose de virus présente dans le sang détermine la **virémie**.

La peau est souvent une mauvaise entrée , très peu de virus entrent par la peau mais plutôt par une brèche sur la peau.

Parmi les infections digestives on ne peut retrouver aucun virus enveloppés car ils sont détruits par l'acidité gastriques avant de pouvoir infecter son hôte (ex: gastro entérite est entraîné par un virus sans enveloppe assez résistant pour survivre à l'acidité gastrique)



Certains virus **s'arrêtent au niveau de la porte d'entrée**, comme la gastroentérite qui donne des infections au niveau digestif (reste au niveau des cellules du tube digestif), ou bien la grippe et le Covid qui se localisent au niveau des voies aériennes. Le virus reste localisé et ne se dissémine pas .

D'autres virus vont infecter des **cellules de tissus profonds** en passant par le sang. L'herpès par exemple est capable de rentrer par la voie respiratoire, passer dans le sang, et cherche les voies nerveuses et remonte dans le système neuronal c'est comme ça qu'on développe une encéphalite herpétique.

On distingue donc les **infections localisées** qui s'arrêtent à la porte d'entrée, des **infections généralisées** qui elles nécessitent une circulation du virus. Ce **tropisme est virus-dépendant**.

Les effractions de type lésions cutanées, brèches vasculaires (morsures, coupures), peuvent permettre au virus de rentrer alors que l'organisme est **normalement protégé par la barrière cutanée**.

Les virus sont **majoritairement éliminés** par les **urines** mais peuvent aussi passer par voie respiratoire salivaire, lait...

→ **Chaque virus à une porte d'entrée et une porte de sortie.
Les fluides sont des vecteurs de l'infection.**

Il infecte ensuite les cellules, lors de sa reproduction il peut entraîner une **destruction** de ces cellules hôtes (lyse, comme par ex dans le cas d'une hépatite) ou bien simplement une **transformation** de la cellule, pouvant induire d'éventuels **cancers** (Hépatite C et B).

En réponse à cela se met en place une **réponse immunitaire** avec des **anticorps** et des **cellules immunitaires** (cellules cytotoxiques qui ont pour but de se débarrasser des cellules infectées). Ce sont 2 approches qui permettent la **guérison d'une infection virale**.

Lors d'une hépatite fulminante 90% des cellules sont détruites par la réponse immunitaire, le patient ne peut plus survivre et doit recevoir une greffe en urgence.

On peut aussi citer l'exemple de la Covid 19 ou une grande partie des signes cliniques n'était pas liée au virus lui-même mais secondaire à l'infection liée à la réponse immunitaire/inflammatoire qui était mal adaptée car on ne connaissait pas ce virus(mauvaise défense à l'époque) .

Autre exemple avec le sida aujourd'hui les patients survivent mieux car le virus s'est installé et les réponses immunitaires sont de plus en plus efficaces. Adaptation entre l'hôte et le virus ++++ un jour peut-être on pourra survivre avec le sida sans traitement

Il y a donc des **anticorps neutralisants** qui vont reconnaître les virus circulants (grâce aux protéines de surfaces) afin de les empêcher d'infecter d'autres cellules. On obtient ces anticorps neutralisant avec les vaccins. C'est l'**effet recherché par les vaccins** : production d'anticorps avant même d'être infecté pour avoir une réponse plus efficace. Si le vaccin couvre toutes les protéines de surface alors le vaccin est très efficace. Cependant le virus peut développer des mutants qui échappent au anticorps neutralisant et continue d'infecter d'autres cellules et se reproduire = exemple mutant du Covid. D'où une surveillance des souches pour permettre une protection globale. Ces anticorps neutralisants sont très importants pour les virus mais beaucoup moins pour les bactéries (vaccins plutôt anti toxine).

Quand on comprend comment un virus fonctionne, on comprend l'importance des vaccins .

Payan 2023 « je ne comprend pas comment on peut être médecin et être anti-vac »

1) Facteurs de l'infection virale

Nous ne sommes **pas tous égaux** devant les maladies virales, certains en développant des formes plus sévères que d'autres et cela est lié à un certain nombre de **facteurs dépendant du virus** (Ex : Covid n'est plus le même qu'au mois de janvier, il a évolué en infectant des individus sur des continents différents) et de **l'hôte**.

Exemple avec l'herpès ou 60% l'ont contracté mais tout le monde ne fait pas de lésion d'herpès ou d'encéphalite herpétique (=mort de l'individu).

La **virulence des virus** varie **selon les souches infectieuses** et **selon l'hôte** (âge, immunité, génétique).

Les infections virales sont la conséquence de **l'interaction entre la virulence d'un agent infectieux** (le virus) et la **réponse de l'hôte** (l'organisme vivant).

La virulence dépend :

- de la **quantité de virions** présents dans l'inoculum, (+ on a de cellules infectés + on a de virions)
- de la **voie d'introduction** dans l'organisme (*s'il est au contact direct du sang il va diffuser plus rapidement*), *voie naturelle = plus efficace*
- de la **vitesse de multiplication** du virus. La réponse de l'hôte dépend :
 - de **l'âge** : aux âges extrêmes de la vie (**enfance** : vulnérabilité maximale entre 6 mois et ans car peu d'Ac et **fin de vie** : réponse immunitaire retardée et moins efficace), sont beaucoup plus exposés.
 - de la **nutrition** : susceptibilité accrue en cas de dénutrition , nutrition pas assez diversifier qui impacte la réponse immunitaire (moins de défense)
 - de **l'état hormonal** qui fait que la femme enceinte est plus sujette aux infections virales
 - de la « **race** », **l'ethnie** : facteurs génétiques des populations : les différentes populations (caucasienne, africaines, asiatiques) ne répondent pas de la même façon aux infections. Ceci s'explique par les systèmes HLA qui ne sont pas tout à fait les mêmes dans les différentes populations. La réponse immunitaire varie donc en fonction de cette présentation HLA, qui est génétiquement dépendant. Cela a été identifié aux États-Unis avec l'HPV qui s'est installé par continent (on a un HPV africains) , ainsi quand le virus africain est retrouvé chez le caucasien on a des formes plus agressives . Quand le virus change de population, il est moins adapté et augmente son agressivité.

- de la **température** environnante, climat (qui joue surtout sur les vecteurs, ex. : moustique)
- de son **immunité**

La **lenteur** de la réponse laisse donc le virus s'installer ce qui provoque des **atteintes plus profondes** (ce qui favorise notamment les surinfections bactériennes suite à une infection virale ce qui peut entraîner le décès). => forme plus grave

Le nouveau-né à une **immunité quasiment nulle**

Donc si le virus est très virulent et que la réponse de l'hôte n'est pas bonne, on a la situation la plus grave envisageable pour ce virus. **L'interaction entre le virus et l'hôte conditionne la gravité de la maladie.**

2) Epidémiologie des infections virales : évolution

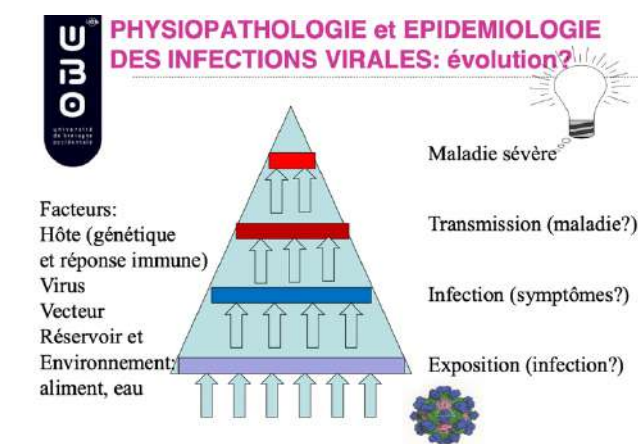


Schéma très important

On peut constituer **différents étages** :

Tout en bas c'est le nombre de sujets qui sont **exposés au virus**. Ensuite, il y a des sujets qui vont s'infecter et d'autres non (décrits pour toutes sortes d'infections virales VIH, gastro...).

Dans le deuxième niveau, les **sujets vont s'infecter**, et développer le virus. Ils vont donc devenir **contaminants (ils ont développé le virus donc le transmettent quand ils toussent)**. Les personnes peuvent être infectées mais sans maladie car la réponse immunitaire est efficace et rapide= infection **asymptomatique**.

Au troisième niveau, les personnes développent des **symptômes, on voit les signes cliniques**, et deviennent **malades**. On ne voit souvent que ces personnes symptomatiques. Puis on a éventuellement l'évolution vers la **maladie sévère**.

*Donc parmi toute la population exposée, certains vont développer une **infection** (d'autres ne vont pas être infectés, notamment les personnes vaccinées), soit **asymptomatique**, soit*

avec des **symptômes**. Cette infection peut se transmettre et on peut arriver à des **formes plus sévères** de cette maladie parce que la réponse immunitaire n'aura pas réussi à endiguer l'infection virale et ce sont ces cas-là qu'on verra arriver à l'hôpital.

Le but de la prise en charge des patients atteints de maladies virales, est de **traiter avant d'arriver au sommet de la pyramide**, donc de guérir mais aussi **d'éviter la transmission**. La difficulté de la gestion des infections virales c'est qu'entre les phases d'exposition et de maladie, on peut avoir un nombre plus ou moins important d'individus qui peuvent être porteurs et transmetteurs. La période d'incubation correspond à la période durant laquelle le virus va se reproduire sans provoquer de signes/ lésions.

Il est donc très important de s'inquiéter dès les premiers signes du virus (même si la lésion est par exemple que buccal), car cela peut s'aggraver (le prof à citer un exemple de patient qui avait des problèmes respiratoires et finalement c'était son herpès qui c'était propagé dans le sang).

NB : On retrouve aussi des formes **paucisymptomatiques**, avec très peu de symptômes (passent souvent inaperçus comme les formes asymptomatiques).

Attention : Une personne infectée et asymptomatique est susceptible de transmettre le virus.

Évidemment le sens de cette évolution sera déterminé par un **certain nombre de facteurs** :

- **hôte** : génétique, réponse immune, son environnement...
- **virus** : virulence = capacité du virus de rentrer dans le système en connaissant la structure du virus on c'est comment il va se propager
- **vecteur** : ex : moustique
- **réservoir**
- **environnement** : aliment, eau (donc un haut niveau d'hygiène collective permet de lutter contre les infections).

B. Conditions de transmission virale

Passé très rapidement

L'environnement, les conditions climatiques et le niveau de vie (hygiène) jouent un rôle dans la transmission des infections virales (Hépatites A /voyages).

La **diversité des conditions épidémiologiques** explique que les infections virales existent sous différents modes :

- **Sporadique** : un cas isolé survenant régulièrement .
- **Endémique** : nombreux cas apparaissant régulièrement (Rougeole, Hépatites A et B, Gastroentérites) dans une zone géographique (à certain endroit du globe#pandémique) (ex : situation endémique de dengue aux Antilles).
- **Épidémique** : nombreux cas apparaissent irrégulièrement (Grippe certains hivers) dans des zones géographiques plus ou moins importantes. (Plusieurs cas dans un même service)
- **Pandémique** : très nombreux cas apparaissant régulièrement(monde entier,sur tous les continents du globe) (Grippe en 1919, 1957, 1968, 2009 H1N1, Covid) à l'échelle d'une très large zone géographique .

1) Infections virale émergente :niveau de surveillance

OMS (mondiale)=à regarder comment le Covid à évoluer

CDC (US)=niveau américain ou européens qui est associé à santé publique France qui relaie du territoire français au niveau européens

ECDC (EU)

INVS/SPF (France)

CIRE (région)

CNR (identification)

CHU (urgence, labo)

Réseau MG= réseau sentinelle , en cas de grippe ou gastro par exemple , permet de savoir le nombre de cas et aussi la localisation

2) Vecteur et/ou réservoir (passé très vite)

Pour la plupart des virus, l'aire de diffusion est mondiale, sauf pour les virus ayant besoin de **vecteurs** pour se multiplier (Fièvre jaune, Dengue, Chikungunya, Zika - insecte : moustique qui porte le virus et le transmette par picur mais peuvent aussi récupérer le virus par picur). Le moustique tigre par exemple est très agressif mais on ne l'entend pas. Ce sont des maladies tropicales qu'on n'avait pas en métropole avant. Le moustique ne suffit pas à lui-même , il faut aussi un virus qui persiste chez le moustique par exemple le VIH ne persiste pas chez le moustique, donc pas de transmission). Il y a très peu de Dengue en Bretagne donc le moustique a peu de chance de piquer une personne atteinte.

Les virus se transmettent par **contact inter-humains** mais aussi par **l'environnement**, les **animaux**/ les **insectes** :

La transmission peut se faire par **l'intermédiaire de réservoirs**. Les virus humains ont rarement pour réservoir l'**animal** (Grippe, Rage, Hépatite E, Hantavirus, Ebola, Coronavirus), le principal réservoir de virus est l'**Homme** (VIH, Hépatites, Herpès).

Exemples d'animaux réservoirs : oiseaux, cochons, rongeurs, chauve-souris. Au contact de ces animaux, le **virus passe de l'animal à l'Homme** et parfois repasse chez l'animal constituant un réservoir naturel de prolifération du virus.

La grippe a vieil semble rester chez les animaux , il y'a eu très peur de ça chez l'homme. Mais diffuse largement chez les animaux . Un vaccin est prévu pour traiter les volailles .

Parfois la **transmission homme/animal n'est pas possible**. Par exemple, le VIH ne se transmet pas par les insectes puisque ceux-ci ne peuvent pas être infectés par le VIH (les cellules des insectes étant trop différentes des cellules humaines, le virus ne peut pas se lier aux récepteurs).

La transmission peut se faire **d'Homme à Homme** (inter-humains), donc pas de réservoir (Herpès, VIH, Hépatites B et C, Grippe) . Beaucoup de maladies virales se font d'homme à homme .

Elle peut aussi se faire **par l'environnement** (Hépatite A, Gastroentérites virales / eau ou aliments souillés).

Cette notion de réservoir ou non est **importante** dans les **stratégies d'éradication des virus**. Si on traite un virus chez l'Homme mais qu'il existe un réservoir animal alors on ne pourra jamais s'en débarrasser à moins de vacciner le réservoir (exemple avec la rage par les chauve-souris, mais la probabilité d'être mordu par une chauve-souris est très faible),

3) Nature du virus

Les virus **fragiles** sont pourvus d'une enveloppe et se développent par contact étroit respiratoire, sanguin ou sexuel : **contacts inter humains** (ex. : Herpès, Varicelle, Hépatite B, VIH).

Attention : l'enveloppe du virus de **l'hépatite B** est plus résistante et le virus peut persister plus longtemps sur du matériel souillé avec du sang contaminé.

Les virus résistants sont en général **nus** (sans enveloppe) (ex. Hépatite A, Gastroentérites), ils persistent dans l'environnement et se transmettent **par contact ou à distance** (eau, aliments souillés).

4) Conditions de transmission virale

Les virus sont à l'origine d'**infections le plus souvent asymptomatiques** et peuvent être à l'origine d'**infections chroniques**.

La **transmission virale** se réalise lorsque l'individu est porteur du virus, lors :

- d'une **infection aiguë symptomatique** avec excrétion du virus (Varicelle, Grippe, Hépatite A), l'identification du malade est possible car il développe des symptômes. Exemple de la Covid qui s'exprime 48h à 3 jours après l'infection.
- d'une **infection aiguë inapparente** (asymptomatique), source de dissémination majeure du virus, touchant souvent les enfants développant une primo-infection, souvent inapparente (infection respiratoires VRS (=Virus Respiratoire Syncytial), Gastroentérites, MNI/EBV (= mononucléose infectieuse causée par Epstein Barr Virus).
- d'une **infection chronique** (persistance du virus malgré la réponse immunitaire) avec excrétion du virus pendant des mois ou années (Hépatites B et C, VIH,HPV). Cette infection chronique n'est possible qu'avec certains virus qui sont capables de développer une stratégie d'échappement à la réponse immunitaire. La varicelle est plutôt une **infection latente**, elle peut être très brutale lors du zona mais le reste du temps le virus est en phase de latence(on a des périodes silencieuses et d'autres virulente), le virus ne se transmet que pendant les périodes bruyantes pas pendant les forme de latence . La plupart du temps ces infections chroniques guérissent spontanément, par exemple 90% des gens ont contracté l'hépatite mais guérissent spontanément.

Les infections chroniques sont beaucoup plus compliquées à traiter que les infections aiguës.

La plupart des infections virales sont des **infections aiguës qu'on peut guérir** (souvent on guérit).

Il est possible d'avoir une infection aiguë asymptomatique qui donne une infection chronique. Les symptômes peuvent apparaître seulement pendant l'infection chronique (symptômes tardifs). La personne qui développe une infection chronique est **transmetteur durant toute sa vie**.

Le problème c'est que **pendant toute la période asymptomatique, le patient est infectieux** donc peut transmettre l'infection (sans le savoir). Cependant le patient peut prendre un traitement afin de ne pas transmettre le virus.

C. Dissémination et incubation du virus

Après multiplication dans les cellules de la porte d'entrée (infection localisée), le virus peut **passer dans le sang : virémie**. En général, ce voyage est de courte durée avant l'atteinte tissulaire.

L'**incubation** définit une **période silencieuse** entre l'exposition, c'est-à-dire le **contage** (moment où l'on est contaminé = l'entrée du virus dans l'organisme), et les **premiers signes cliniques**. C'est la période durant laquelle le virus se **reproduit et infecte de nouvelles cellules**. C'est au bout d'un certain nombre de cycles infectieux que les premiers symptômes vont apparaître.

Cette période d'incubation est **virus-dépendante**. Elle est donc **plus ou moins longue** : en général de **15 à 30 jours**. Par ailleurs, le malade est **le plus contagieux à la fin de la période d'incubation**.

Ex: Gastro : 24-48 heures, Covid : 3-4 jours, Hépatite : 30 jours, VIH: 1 semaine. Cette période est **très importante** car souvent le sujet est **déjà contaminant** pendant cette incubation.

Il faut regarder la période qui précède les symptômes car le patient a pu contaminer des personnes avant l'apparition de ses symptômes car il ne se savait pas malade. La période d'incubation permet de rechercher **la cause** de contamination : *qu'est-ce qui a pu se passer 8 jours avant, ou 15 jours avant l'apparition des symptômes ?*

D. Infections asymptomatiques et incubation moyenne

Virus/Maladie	Inapparentes	Incubation* (jours)
- Grippe	++	1 à 3
- Herpès simplex	+++	5 à 7
- Entérovirus	++++	7 à 15
- Rougeole	±	10
- Variole	±	12
- Varicelle	+	14 à 21
- Oreillons	++	18 à 21
- Rubéole	++	15 à 17
- Hépatite A	++++	15 à 45
- Virus d'Epstein-Barr	++++	30 à 40
- Rage	-	40
- Hépatite B/C	+++	30-70

*Période avant les symptômes si présents

Dans ce tableau plus il y a de croix dans la deuxième colonne plus il y a de chance que le virus passe inaperçu.

Ex : la rage est **toujours** identifiable (symptomatique), ne se développe pas de façon asymptomatique (d'où le - dans le tableau)

Covid : +++

E. Atteinte des tissus cibles (passé car déjà vu)

Les virus peuvent toucher **tous les tissus/organes** :

- o La **peau** : éruption maculo-papuleuses (Rubéole, Varicelle, Herpès).
- o Le **système nerveux central** : la dissémination se fait le plus souvent par le sang (méningite / Entérovirus, encéphalite / Herpès, myélite / Varicelle).
- o Le **foie** : l'infection des hépatocytes à partir du virus dans le sang (Hépatites A, B, C, E, Fièvre jaune).
- o Le **tissu hématopoïétique** : il est une cible importante pour le cytomégalovirus, le virus d'Epstein-Barr, le VIH, l'HTLV-1, le parvovirus B19.
- o **Autres sites** : glandes salivaires (oreillons), parotide (virus de la rage), conjonctive (Adénovirus, Herpès).

F. Excrétion du virus

Les voies d'excrétion sont les **sources de contamination du milieu extérieur et inter-humaine**.

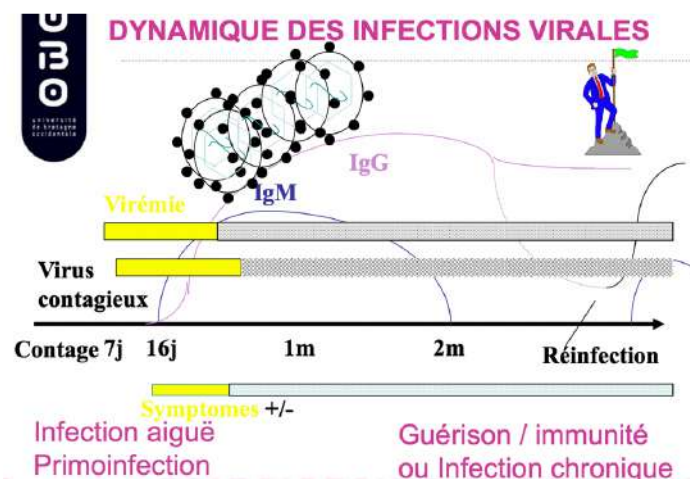
L'excrétion se fait par :

- Le **tractus respiratoire/toux , les conjonctive** (Grippe, Rhume, VRS).
- La **salive** (Herpès, Oreillon, Rage, EBV).
- La **peau** (Herpès, Varicelle, Verrues, Orf).
- Le **tractus intestinal/selles** (GastroEntérites, Hépatites A et E).
- L'**urine** (CMV, Oreillon, Rubéole, Rougeole, Hanta).
- Le **sperme** (Hépatite B, VIH, CMV).
- Le **lait** (VIH, CMV)

L'excrétion se fait soit à partir des **voies d'infection soit à partir de voies différentes**. On a une excrétion qui dépend de la physiopathologie du virus, elle est liée au mode de circulation du virus chez son hôte.

G. Dynamique des infections virales

Les virus sont à l'origine d'**infections aiguës** le plus souvent **résolutives** avec une réponse immunitaire adaptée.



Il s'agit d'un **phénomène dynamique**, alors que le diagnostic se fait à un instant T (au début de l'infection on va rechercher des traces de virus alors qu'à la fin de l'infection on recherchera plutôt des Ac). On ne sait pas à quel stade on est, il peut être compliqué de définir si le patient est dans l'infection aiguë ou non.

Plusieurs phases :

- Période précoce de contage et incubation -> primo-infection (1ère infection),
- Phase de virémie (le virus circule chez l'hôte) et symptômes
- Développement de la réponse immunitaire (humorale et cellulaire) parallèlement à l'infection -> guérison/immunité (barres jaunes qui s'arrêtent) ou infection chronique (barres grises qui continuent)

Les Ac (IgM et IgG) permettent **d'immobiliser le virus et d'empêcher sa propagation** tandis que les LT cytotoxiques **détruisent les cellules infectées**.

Les Ac se fixent aux antigènes des cellules, ce qui empêche ses derniers de lier avec les récepteurs des cellules. Les **IgM** sont le signe d'une **infection récente**, et les **IgG** sont plus **tardifs**. L'objectif est de **guérir et d'avoir une immunité**.

S'il y a guérison, on reste **protégé contre une éventuelle réinfection** grâce aux **lymphocytes mémoires**. Le corps réagit beaucoup plus vite en cas de nouveau contact avec le virus en produisant des anticorps (notamment les IgG).

Ex : Le covid, on ne sait pas s'il change au niveau génétique, ce qui sous-tend que lors d'une réinfection, l'immunité acquise lors de la première infection sera moins valable, comme pour le virus de la **grippe** (vaccin tous les ans car il évolue, les anticorps produits lors de la 1ère infection ne seront pas suffisamment efficaces lors de la 2nde infection).

NB : Dans certains cas (VIH), l'infection persiste malgré la présence des anticorps.

Les réponses au virus (lésions...) sont **le plus souvent liées à la réponse immunitaire** : les cellules infectées sont lysées puis l'organe reconstitue le tissu par la production de cellules saines.

Ce qu'il faut toujours avoir en tête est qu'une maladie virale est évolutive, donc quand on voit un patient on doit se demander dans quel période il se situe (de contagion, d'incubation...)

VII- Guérison et immunité

La guérison de l'infection virale est obtenue par :

- **L'action non spécifique** des cellules endothéliales macrophages et de l'interféron produit par les cellules infectées, qui interviennent très rapidement - **immunité innée**.
- Puis **l'action spécifique** des lymphocytes T CD8 cytotoxiques et (destruction des cellules infectées lorsque le virus est intracellulaire) et des anticorps -> **immunité adaptative**. Cette action peut parfois être responsable de lésions tissulaires (la réponse immunitaire doit donc être adaptée pour ne pas détruire l'organe touché)

La **fièvre** pourrait aussi limiter la multiplication des virus (moins fréquent que dans les infections bactériennes). La fièvre agit en fait sur les **réactions enzymatiques** en les ralentissant. Ex : grippe

*L'organe n'est pas impacté par la hausse de T°, mais le virus l'est via la baisse du fonctionnement des **enzymes** (polymérase qui fonctionnent normalement à une T° optimale de 37° chez l'Homme) ce qui **impacte la division du virus dans les cellules**. (41°C limite pour l'organisme - au delà, destruction des cellules).*

Toute cette partie est sur le diapo mais pas évoquée par le prof car cela va être revu dans d'autres cours.

Une **peau saine** est une barrière naturelle très efficace contre une infection virale, une brèche y est nécessaire pour l'entrée d'un virus.

L'immunité (ou protection contre une réinfection par le même virus) est surtout apportée par les **défenses immunologiques humorales** ou **anticorps neutralisants** (IgM, IgG et IgA). Elle est efficace contre les **virus extracellulaires** (libres, circulants entre 2 cellules) en bloquant les protéines virales de surface ce qui empêche leur liaison aux récepteurs cellulaires et donc l'infection des cellules.

La **réponse humorale** est obtenue après une première infection ; elle est aussi recherchée lors de la **vaccination** (ce qui entraîne une réponse immunitaire adaptative immédiate à la contamination suivante).

Dans certains cas, la **réponse immunologique est responsable de la maladie virale**, au moins en partie (= **immunopathologie**, Ex : Hépatites B et C, ou les éruptions cutanées dans la Rubéole, érythème à Parvovirus). Les lésions, les signes cliniques comme les éruptions cutanées liées à l'infection (par exemple) peuvent donc traduire le **combat entre le système immunitaire et le virus**.

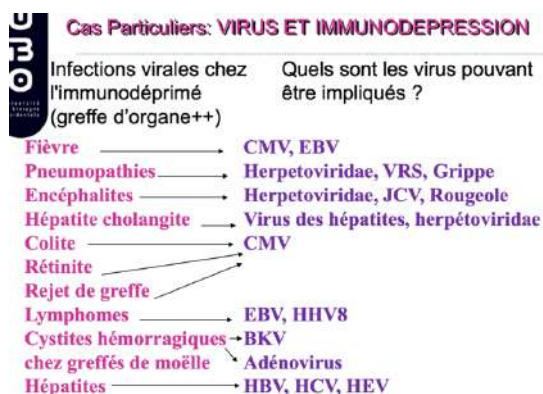
Cependant, l'immunité peut être **prise en défaut chez** :

- les individus aux **âges extrêmes de la vie** : enfants de 6 mois à 5 ans, sujets âgés
- la **femme enceinte** : modifications hormonales
- les **sujets immunodéprimés** (SIDA et transplantés), baisse des capacités de réponses (virus lui-même (VIH) ou médicaments (immunosuppresseurs))

NB : Les enfants de moins de 6 mois sont protégés par les **anticorps maternels**, et entre 6 et 5 mois l'enfant **développe sa propre immunité**, il est donc sujet à toutes sortes de pathologies virales.

Chez les personnes âgées, il y a une sénescence cellulaire associée à une **sénescence immunitaire**. La réponse immunitaire est **plus lente à se mettre en place** (le virus à plus de temps pour se développer) chez un sujet âgé que chez un sujet jeune. Ainsi, les personnes âgées font plus souvent des **formes graves**.

L'immunité est absente chez les sujets n'ayant jamais été au contact du virus/ou du vaccin : les tests sérologiques permettent de **rechercher des anticorps** pour voir si la personne a été au contact du virus. Mais il arrive que le taux d'anticorps baisse **sous les seuils de détection**, ainsi ils ne sont pas détectés bien que la personne ait déjà été infectée (Ex : varicelle). L'immunité **conditionne en partie l'évolution du virus** dans l'organisme selon l'état du patient (pas d'infection, infection localisée ou généralisée, infection aiguë ou chronique).



En cas de greffe, **traitements immunosuppresseurs ou chimiothérapie réduisent** les capacités immunitaires contre les virus.

Il faut trouver un **équilibre** entre la survenue de l'infection et le contrôle du rejet de la greffe.

2h00

VIII- Approches diagnostic

A. Microscopie

Microscopie électronique : direct, Ernst Ruska (Siemens 1933) : Résolution jusqu'à 2M de fois.

Seuil à 10^8 particules : **peu sensible**, besoin de beaucoup de particules virales pour les voir.
 - **peu applicable pour un diagnostic de routine** : trop complexe à faire fonctionner pour l'hôpital, nécessite une grande technicité.

Seule méthode qui permet de **visualiser directement le virus**.

Microscopie optique

Grossissement x2000, est inapplicable si la taille du micro-organisme est inférieure au micromètre (μm).

Microscopie électronique **DIRECT**
 Ernst Ruska (Siemens 1933)
 Résolution jusqu'à 2M de fois
 Seuil à 10^8 particules
PEU APPLICABLE
 pour un diagnostic de routine

microscopie optique
 2000x
 INAPPLICABLE
 Si $< \mu\text{m}$

B. Diagnostic virologique

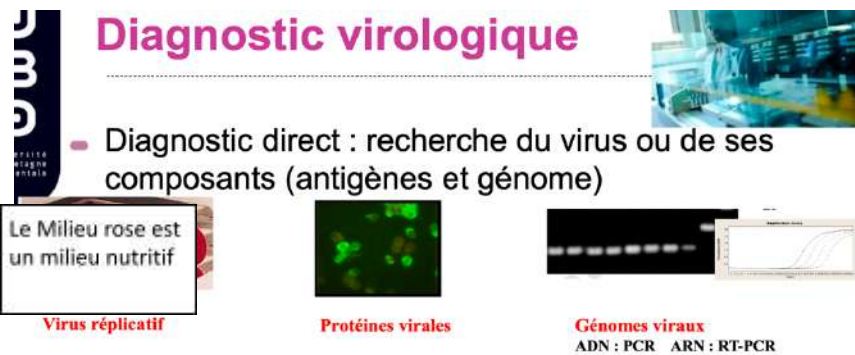
Diagnostic direct : recherche du **virus ou de ses composants** (antigènes et génome).

- Méthodes de cultures cellulaires : le virus est mis en contact avec des cellules en culture, il va les infecter et se **reproduire**. Ainsi, ce virus va entraîner des modifications des cellules qui lui sont caractéristiques et permettant de le reconnaître. Observation cellulaire au microscope optique.

- Des cellules avec les Ag d'un virus (Ex : VRS, grippe...) sont déposées sur une lame, puis on dépose des Ac fluorescents. Si les Ac se fixent aux Ag, on observera une zone colorée. Cette méthode permet donc de repérer au microscope fluorescent les cellules infectées, grâce aux **protéines virales (Ag)**. (Par exemple sur le schéma les protéines en vertes sont infectées et celles au-dessus plus claire ne le sont pas).

- On peut aussi rechercher les **génomés viraux** grâce à la PCR (ADN) et la RT-PCR (ARN).
PCR : Amplification très importante d'une séquence d'ADN ou d'ARN connue (génome virale), à partir d'une faible quantité d'acide nucléique, d'amorces spécifiques et de polymérases. On peut ainsi détecter la présence de virus avec des bandes. Cette PCR peut être quantitative ou qualitative.

Diagnostic virologique



- Diagnostic direct : recherche du virus ou de ses composants (antigènes et génome)

Virus réplicatif **Protéines virales** **Génomés viraux**
 ADN : PCR ARN : RT-PCR

Diagnostic indirect : mise en évidence d'**anticorps spécifiques** (infection ou vaccin).

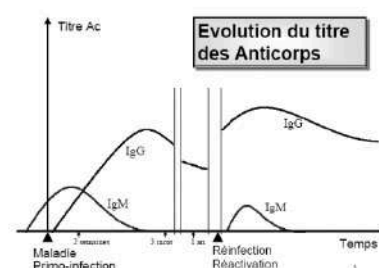
Virus en culture, on récupère le liquide qui contient le virus, on met des détergents qui cassent les virus, on récupère des protéines virales, on les met sur une plaque avec des puits (les Ag du virus se déposent dans les puits), on prend le sang du patient avec les Ac, qui se fixent sur l'Ag (s'il y en a), sinon il n'y aura pas de fixation. Ensuite il y a d'autres Ac qui font une réaction enzymatique avec production d'un substrat s'ils se fixent au Ac du patient (simple à faire contrairement à la première technique). Si pas d'Ac patient, le puit reste blanc car pas de production de substrat.

On a des **puits colorés en jaune et d'autres non** :

Au fond de ces puits on met l'antigène du virus, on ajoute ensuite le sérum du patient (test sérologique), pour mettre en évidence ou non la présence d'anticorps dans ce sérum. S'il y a des anticorps, ils vont se fixer sur les Ag. Ensuite, on a des anti-Ac qui donnent la coloration jaune permettant de mettre en évidence les anticorps du patient.

On peut rechercher des IgG ou IgM (avec anti-IgG et anti IgM), et on va pouvoir les différencier sur une plaque.

Diagnostic indirect : mise en évidence d'anticorps spécifiques



Identification du virus : Tests rapides ou TROD, **pas très sensibles** (nécessitent bcp de virus dans le prélèvement)

- Agglutination de particules de latex sensibilisées à des Ag ou des Ac. Ex : Rotavirus, adenovirus.

- Immunochromatographie : stick à faire plonger dans un extrait biologique avec apparition de bandes, réaction Ag/Ac sur le même principe que les tests de grossesse. Ex : Virus de la grippe, norovirus



Identification du virus : Tests rapides ou TROD



Agglutination particules latex
Ex : rotavirus, adenovirus

Diagnostic d'une infection virale entérique ou respiratoire



DIRECT

Immunochromatographie
Ex : virus de la grippe, norovirus

Contrairement, à la PCR, on n'a pas **d'amplification** du génome pour les tests rapides. Ainsi, si on beaucoup de virus dans le prélèvement on le verra, mais s'il y en a peu, on ne le verra peut être pas (faux négatif) -> **sensibilité moindre** : test rapide Covid, est-ce que la sensibilité est suffisante pour le diagnostic ?

Virologie moléculaire: PCR temps réel, **très sensible** (seuil à 10 UI/mL) grâce à l'amplification et quantitatif (jusqu'à 9 log). Nécessite la **connaissance de la séquence du virus**.

Virus à ARN : **RT PCR**, reverse transcriptase PCR : on transforme l'ARN en ADN puis PCR de l'ADN.

Réaction d'amplification dans des automates,

qui peuvent se faire en 30min à 2h.

Ex : PCR grippe, en 30 minutes (rapide)

VIROLOGIE MOLECULAIRE

PCR Temps réel,
très sensible (seuil à 10 UI/ml
et quantitatif (jusqu'à 9 log))

Roche
Abbott
Qiagen
Siemens
Hologic
Cepheid

- Extraction billes magnétiques
- 48 échantillons en 2h
- PCR temps réel 96

Les prélèvements sont destinés aux analyses pour la recherche de virus. Il s'agit de prélèvements :

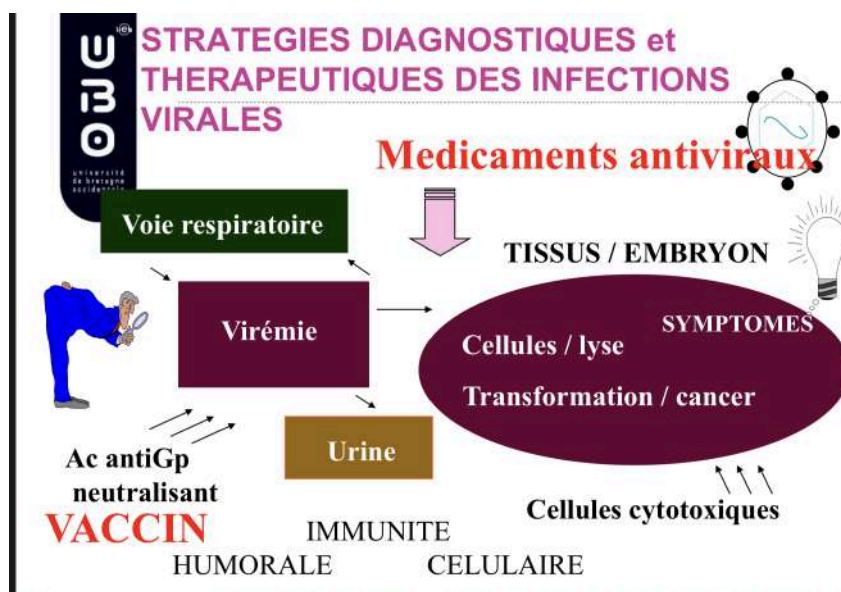
- **Humains** : Sang, selles, sécrétions nasales, urines, prélèvements cutanés, génitaux, LBA, LCR, biopsie... **Tous les prélèvements humains pourraient potentiellement être analysés** : les organes touchés + les endroits de circulation.

- Sur les **instruments** au contact avec le virus (liquide de rinçage, écouvillon)

Orientation du choix du site de prélèvement en fonction des **signes cliniques** et du **virus recherché** (physiopathologie).

Utilisation de milieu de transport très important +++ pour **virus fragiles** (pas les entériques), permet de préserver les particules virales, pour faire le diagnostic.

Maintenant on a aussi des grosses machines qui peuvent faire plein de PCR en même temps.



CONCLUSION: A retenir

- Définition des virus (taille, dépendance cellulaire)
- Virus à ARN (diversité), ADN (plus stable) (exemples)
- Enveloppe (fragilité), virus nu (résistant) (exemples)
- Cycle intracellulaire obligatoire
- Pas de réplication autonome
- 5 étapes du cycle viral
- Mode de réplication (ADN, ARN)
- 60% des maladies infectieuses d'origine virale
- Infection ≠ maladie
- Transmission contact (virus enveloppé), à distance (virus nu)
- Réservoir animal, vecteur
- Isolement viral par culture cellulaire sinon identification PCR temps-réel
- Tout prélèvement, attention milieu de transport !

Pour approfondir : Traité de virologie médicale, Moodle, Site MICROBES

<http://www.microbes-edu.org/>

QCM :

Qu'est-ce qu'un virus ?

- A) Un organisme vivant capable de se reproduire seul
- B) Un élément génétique mobile qui dépend d'une cellule pour se reproduire
- C) Une bactérie de petite taille
- D) Un type de cellule eucaryote

Réponse : B

Quelle est la structure obligatoire de tous les virus ?

- A) Enveloppe lipidique
- B) Capside et acide nucléique
- C) Mitochondrie
- D) Membrane plasmique

Réponse : B

Quel est le rôle de la capsid dans un virus ?

- A) Protéger le virus contre les anticorps
- B) Permettre la reproduction du virus
- C) Protéger l'acide nucléique du virus
- D) Aider à la transmission du virus à d'autres cellules

Réponse : c