



# COURS DE VIROLOGIE

L3 Biologie Médicale

VH: 45H

---

Ass<sub>2</sub> [NFITUMUKIZA NTIBESHA Modeste](#)

Biol. Méd. Master II en Microb. /CNBM6992B19

# CONTENU

---

➤ **INTRODUCTION**

➤ **Ch. I. DÉFINITIONS, STRUCTURE ET CLASSIFICATION**

➤ **Ch. II. GÉNÉTIQUE VIRALE**

➤ **Ch. III. Réplication de virus :**

➤ **GENERALITES**

➤ **VIRUS A ADN**

➤ **VIRUS A ARN**

➤ **Ch. IV: EXPRESSION GÉNIQUE VIRALE**

➤ **Ch. V. INTERACTIONS VIRUS-HÔTE**

➤ **Ch. VI. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE**

➤ **Ch. VII. PATHOGÉNÈSE D'UNE INFECTION VIRALE**

➤ **Ch. VIII. LES VIRUS DES HEPATITES**

➤ **Ch. IX. HERPES VIRUS**

➤ **Ch. X. VIRUS DE LA GRIPPE**

➤ **Ch. XI. VIRUS DES OREILLONS**

➤ **Ch. XII. VIRUS DE LA ROUGEOLE**

➤ **Ch. XIII. VIRUS DE LA RUBEOLE**

➤ **Ch. XIV. VIRUS DE LA RAGE**

➤ **Ch. XV. VIRUS DE LA RAGE**

➤ **Ch. XVI. LES ENTÉROVIRUS**

➤ **Ch. XVII. LES VIRUS HEMORRAGIQUES**

**Ch. XVIII. LE VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE (VIH)**

# TRAVAUX DIRIGES

## TD1.

### QUATRE GROUPES DE TRAVAIL

- RHUMES, GPE 1
- SRAS, GPE 2
- MERS ET GPE 3
- COVID-19 GPR 4

➤ Généralités – Classification – Structure – Cycle de Réplication – Diagnostic Biologique

## TD2.

➤ RÉPLICATION DE VIRUS :

- VIRUS A ADN GPE1
- VIRUS A ARN GPE2

➤ PICORNAVIRUS:

- ENTÉROVIRUS GPE3
- RHINOVIRUS GPE4

➤ Généralités – Classification – Structure – Cycle de Réplication – Diagnostic Biologique

## TD3.

➤ VIRUS ONCOGÉNIQUES

- TUMORAUX À ADN Gpe 1
- TUMORAUX À ARN (Rétrovirus) Gpe 2

➤ VIRUS RESPIRATOIRE

- SYNCYTIAL ET ADÉNOVIRUS, GPE3
- PARAINFLUENZA, Gpe4

➤ Généralités – Classification – Structure – Cycle de Réplication – Diagnostic Biologique

## TD4.

VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAIN « VIH »  
INDIVIDUEL

➤ Généralités – Classification – Structure – Cycle de Réplication – Diagnostic Biologique

# MÉTHODOLOGIE

---

- Exposé Magistral
- Méthodologie participative : Apprentissage par problème, par questions réponses, par exercices,
- Travaux dirigés et pratiques

# SUPPORT PÉDAGOGIQUE

---

- Ordinateur
- Rétroprojecteur
- Tableau + Marqueur
- Syllabus (rendu disponible aux apprenants après le cours)

# STRATEGIES D'ÉVALUATION

---

Les éléments suivants constituent la grille d'évaluation :

- Participation
- Travaux dirigés
- Travaux pratiques
- Examen (1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> Session)

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- *Introduction to Modern Virology, 6 Edition. N.J Dimmock, A. J. Easton, K.N. Leppard. ISBN: 978-1-119-97810-7 2007. Wiley-Blackwell*
- *Basics of virology Chapter 2. PHILIP E. PELLETT, SUBHASH MITRA, AND THOMAS C. HOLLAND. (2014): Handbook of Clinical Neurology, Vol. 123 (3rd series). Neurovirology*
- *Biquand E, Chanteloup A, Golamaully A, Labadie T, Martinat C. (2018) : Comment émergent et ré-émergent les nouveaux virus humains ?. Planet-Vie. <https://planetvie.ens.fr/thematiques/microbiologie/virologie/comment-emergent-et-re-emergent-les-nouveaux-virus-humains>*
- *Louten. J, (2016): Chapter 4 - Virus Replication. Essential Human Virology, Academic Press, Pages 49-70,*
- *Prescott, L. M., J. P. Harley, and D. A. Klein. (2022). Microbiology, Fifth Edition. Chapter 16. The viruses: introduction and general characteristics, pp. 362-396.*
- **Dr Gene Mayer, Professeur émérite Département de pathologie, de microbiologie et d'immunologie École de médecine de l'Université de Caroline du Sud Columbia: INTERACTIONS VIRUS-HÔTE**

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- *Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Infections à poxvirus Actualités 2022; Centre René Labusquière, Institut de Médecine Tropicale, Université de Bordeaux, 33076 Bordeaux (France)*
- *S. BECHKRI, Cours de Virologie; Université Frères Mentouri – Constantine 1; 2020 - 2021*
- *Professeur émérite **Dr Margaret Hunt**; VIRAL GENETIC, École de médecine de l'Université de Caroline du Sud <https://microbiologybook.org/>*
- *Pr ,BECHIR FACULTE DE MEDECINE –CONSTANTINE, DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE, <https://facmed.univ-constantine3.dz/>*
- *Par **Sonal Kumar**, MD, MPH, Weill Cornell Medical College, **Présentation de l'hépatite virale aiguë**; <https://www.msmanuals.com/fr>*
- *Microbiologie/Virologie/Immunologie/Bactériologie/Parasitologie En ligne <https://microbiologybook.org/>  
<https://microbiologybook.org/book/virol->*

# INTRODUUCTION

---

- La **virologie médicale** est une branche de la biologie médicale qui étudie les virus, le complexes d'acides nucléiques et de protéines qui ont la capacité pour la réplication dans les cellules animales, végétales et bactériennes.
- Pour répliquer eux-mêmes, des virus usurper les fonctions des cellules hôtes dont ils sont parasites.

# INTRODUUCTION

---

- Le parasite viral provoque des modifications antigénique dans la cellule hôte en dirigeant son métabolisme vers la production de nouveau virus; les particules peuvent provoquer la mort cellulaire.
- La mort cellulaire induite par le virus, modifications de l'antigénicité et de la réponse de l'hôte à la présence de virus entraîne les manifestations de la maladie virale ou infection virale.

# INTRODUUCTION

---

- Les infections virales ont été longtemps méconnues, compte tenu des difficultés rencontrées pour observer, cultiver et identifier les virus.
- Ils sont des parasites absolus qui n'ont aucune autonomie pour se reproduire puisqu'ils sont à la limite du monde vivant et ne peuvent se multiplier qu'au sein d'organismes ou de cellules vivants.

# INTRODUUCTION

---

- Pour étudier les virus, il a fallu recourir aux animaux sensibles jusqu'au moment où l'on a su cultiver des systèmes cellulaires in vitro.
- Les outils de bio mol de ces dernières décennies ont permis une meilleure compréhension des mécanismes de réplication et de blocage des virus par des vaccins ou des antiviraux, et le développement de nouveaux outils de diagnostic rapides et spécifiques appuyés sur la recherche d'Ag et de génome, par amplification génique notamment

# INTRODUUCTION

---

- Le diagnostic d'une infection virale est soit **direct** visant à révéler et à identifier, à partir des produits pathologiques le virus lui-même et/ou ses constituants ou soit **indirect** recherchant la réponse immunitaire de l'organisme à l'infection par mise en évidence d'anticorps spécifiques, le plus souvent dans le sérum.
- La prévention par **vaccination** a permis stopper bon nombre d'infections virales humaines responsables annuellement de millions de décès au niveau planétaire et même d'obtenir ou d'entrevoir l'éradication de différentes maladies (variole, poliomyélite, rougeole...).

# Chapitre UN

---

## **DÉFINITION, STRUCTURE ET CLASSIFICATIONS**

# 1. INTRODUCTION

---

- Le mot « virus » est un dérivé du mot latin signifiant « **poison** ». Sont des agents infectieux aux caractéristiques suivantes :
- Ils se composent d'un acide nucléique (soit de l'ADN, soit de l'ARN) **renfermant l'information génétique** enveloppée dans de structures de protéiques
- Parasites **intracellulaires obligatoires**; incapables, par eux-mêmes, de générer de l'énergie ou de synthétiser des protéines.
- Leur réplication a lieu au sein la cellule hôte infectée (pas de croissance ou de division).

# 1. INTRODUCTION

---

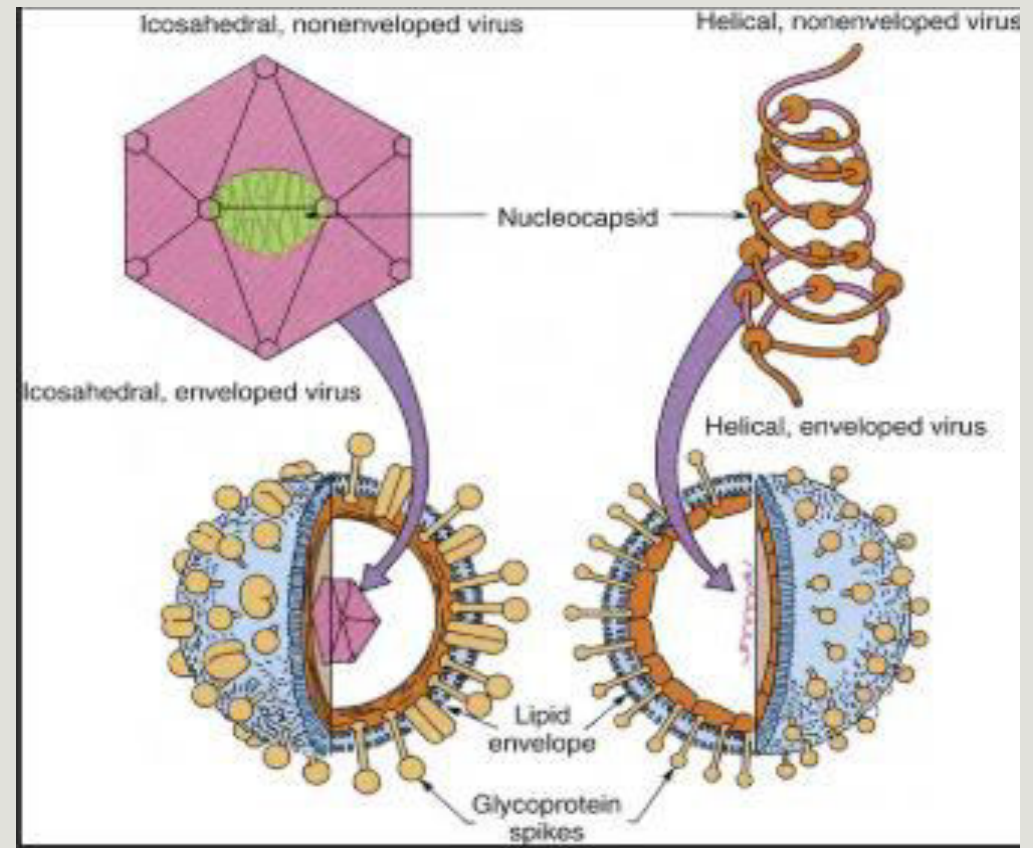
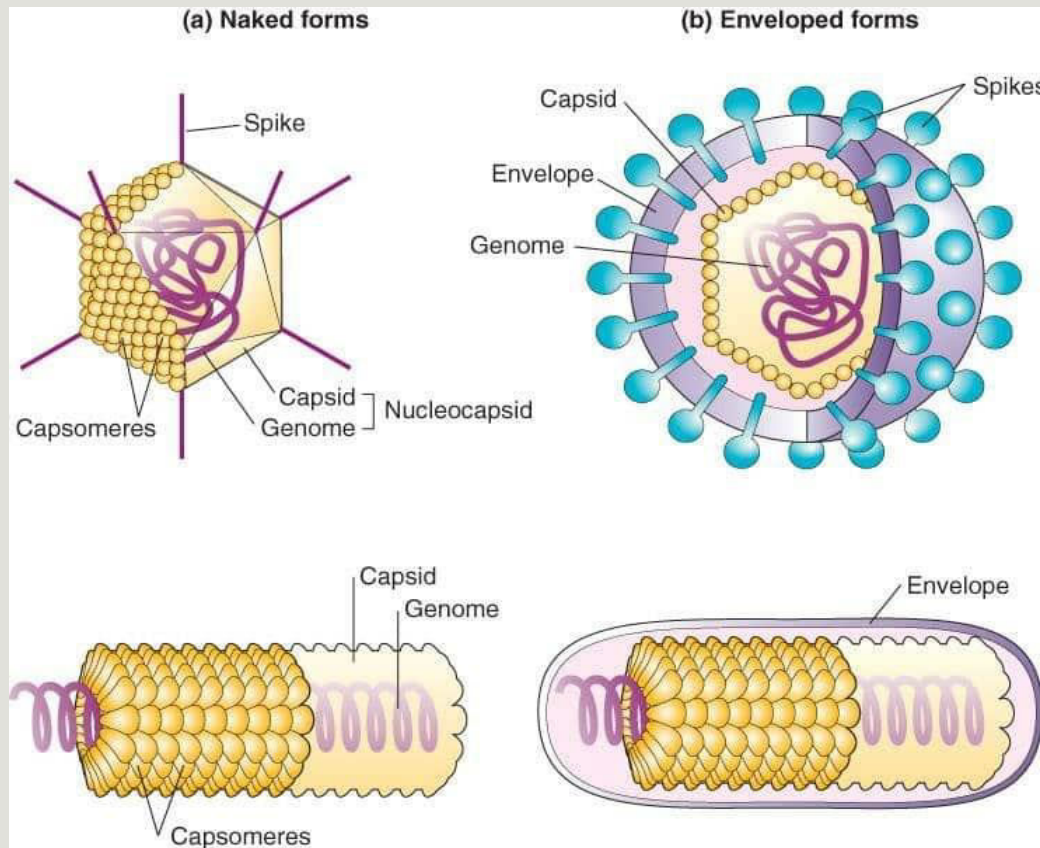
- La membrane du virus doit contenir une ou plusieurs glycoprotéines virales qui agissent en tant que ligands pour des récepteurs de la cellule hôte.
- La dépendance des virus vis-à-vis de la cellule hôte a longtemps rendu difficile le développement de médicaments antiviraux car la plupart des molécules capables d'inhiber la réplication virale dans un système de culture cellulaire n'ont pas d'activité spécifiquement antivirale – **ils inhibent des processus cellulaires exploités par des virus.**
- La raison majeure pour étudier la biochimie et la biologie moléculaire des virus est de trouver des médicaments qui inhibent sélectivement la réplication virale.

# 1. INTRODUCTION

---

- Si on peut déterminer à quel moment le virus utilise ses propres protéines pour une partie de son cycle de réplication, on pourra alors essayer de développer des médicaments qui inhibent spécifiquement les protéines virales (et en particulier, les enzymes virales).
- Les inhibiteurs de protéase utilisés pour le traitement de l'infection par le VIH sont des exemples de médicaments conçus et développés après des recherches fondamentales sur le cycle de réplication viral.

# 2. STRUCTURE DE VIRUS



## 2. STRUCTURE DE VIRUS

---

- De taille variant autour de 20 nanomètres de diamètre, comme les PARVOVIRIDAE, à plusieurs centaines de nanomètres de longueur dans le cas des FILOVIRIDAE; les virus contiennent un **génom**e d'acide nucléique (ADN ou ARN) et une ou plusieurs protéines formant une couche protectrice, appelée la **capside**.
- L'association entre la ou les protéines virales de capsid
e, et le génome viral est appelé la **nucléocapsid**e, qui peut avoir une **symétrie hélicoïdale**, **icosaédrique**, ou **complexe**.

## 2. STRUCTURE DE VIRUS

---

- Si la particule virale est composée uniquement de protéine et d'acide nucléique, on parle alors d'un **virus nu ou non-enveloppé**.
- En revanche, **les virus enveloppés** sont dotés d'une enveloppe en bicouche lipidique qu'ils obtiennent par bourgeonnement à travers une membrane de la cellule hôte.
- Dans certains cas, les virus bourgeonnent à travers la membrane plasmique, mais dans d'autres cas l'enveloppe peut être dérivée des membranes cellulaires internes, telles que les membranes de l'appareil de Golgi ou le noyau.

## 2. STRUCTURE DE VIRUS

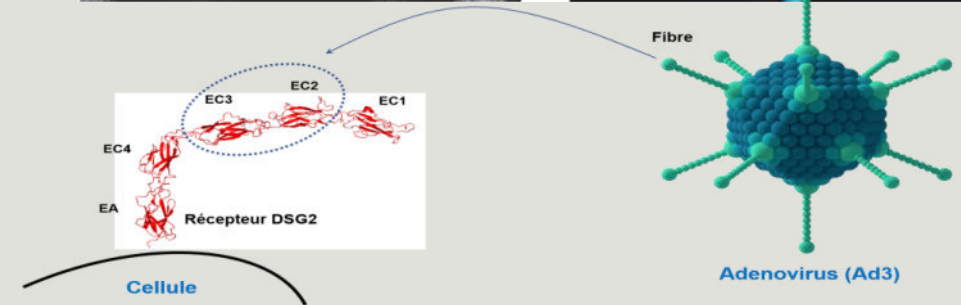
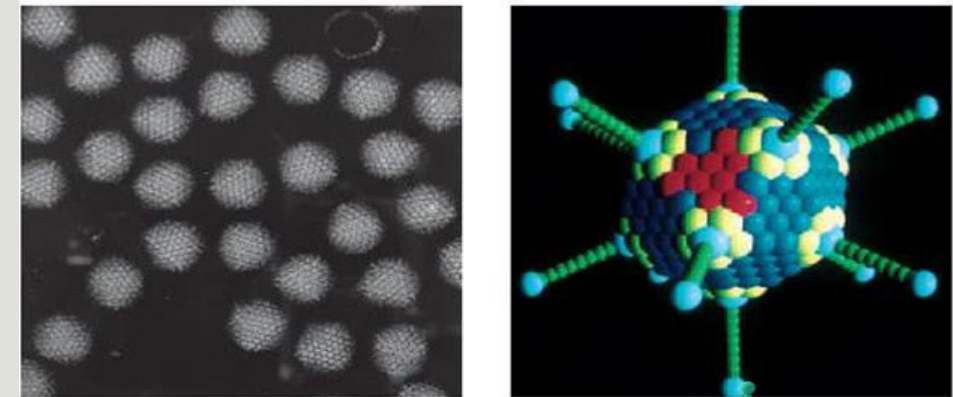
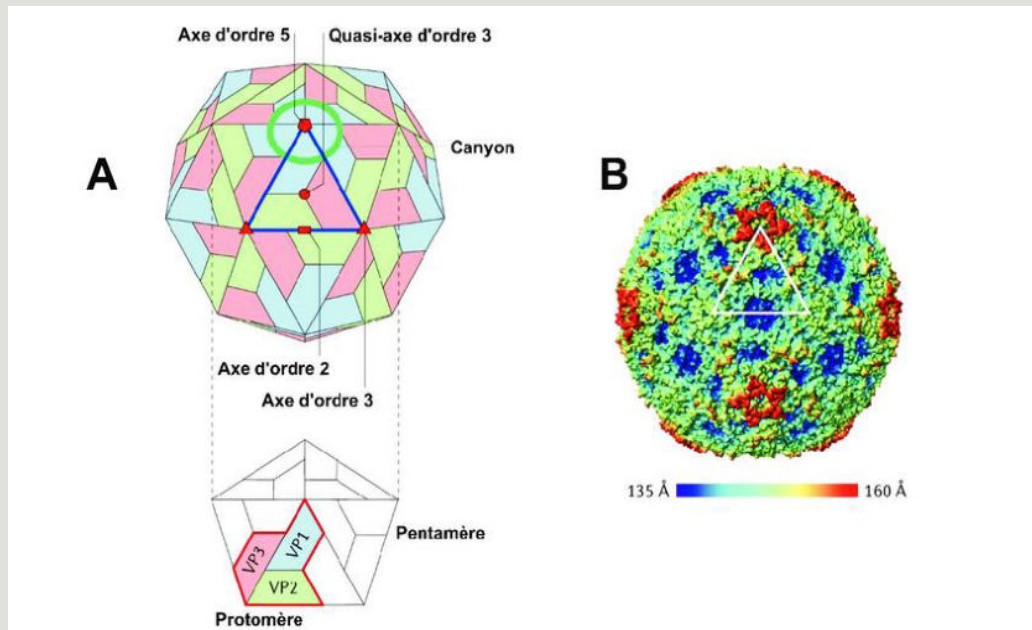
---

- Les virus enveloppés sont infectieux seulement si l'enveloppe est intacte, car les **protéines d'attachement virales** qui reconnaissent les récepteurs de cellules hôtes **se trouvent dans l'enveloppe virale**.
- Par conséquent, les agents qui attaquent l'enveloppe, tels que les alcools et détergents, suppriment l'infectivité des virus enveloppés.
- Pour cette raison les virus enveloppés sont, de façon générale, plus facile à inactiver que les virus non-enveloppés.

# STRUCTURE DES NUCLÉOCAPSIDES VIRALES ICOSAÉDRIQUE

## STRUCTURE ICOSAÉDRIQUE

## ADÉNOVIRUS ET SON MODÈLE SIMULÉ PAR ORDINATEUR

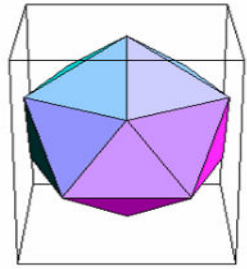


# STRUCTURE DES NUCLÉOCAPSIDES VIRALES ICOSAÉDRIQUE

---

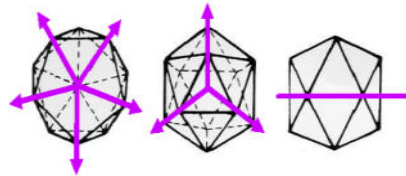
- Un icosaèdre est un solide platonique comportant **vingt faces** triangulaires caractérisé par la symétrie de rotation 5:3:2
- Son extérieur est composée de sous-unités répétées de protéine virale qui s'associent en unités structurales, appelées **capsomères**, que l'on peut voir en microscopie électronique et peuvent être composés d'une ou de plusieurs protéines virales.
- Les capsomères aux 12 sommets présentent une symétrie d'ordre cinq, et chacun interagit avec 5 capsomères voisins; Ils sont donc désignés comme des **pentons** ou **pentamères** et d'autres sont disposés selon un réseau hexagonal régulier sur les faces des icosaèdres. Ils ont six voisins et sont appelés **hexons** ou **hexamères**
- Plus une particule virale est grande, plus elle contient de capsomères, et la taille d'un icosaèdre dépend de la taille et du nombre des capsomères.

# EXEMPLE DES STRUCTURES VIRALES ICOSAÉDRIQUE



L'icosaèdre – une forme solide composée de 20 faces triangulaires

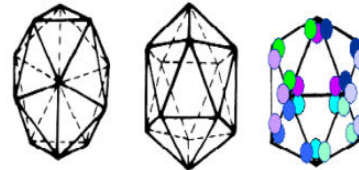
ICOSAHEDRAL SYMMETRY



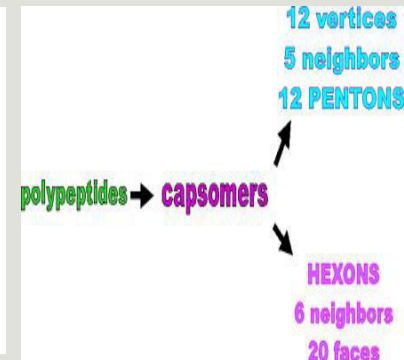
5-FOLD 3-FOLD 2-FOLD

Symétrie axiale d'ordre 5:3:2

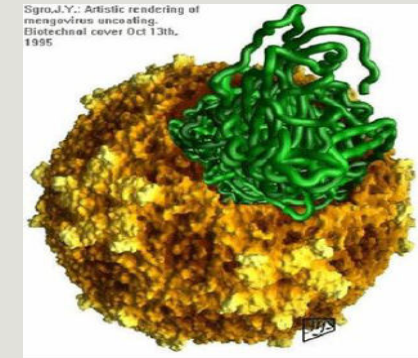
ICOSAHEDRAL SYMMETRY



Symétrie d'ordre 5 aux sommets

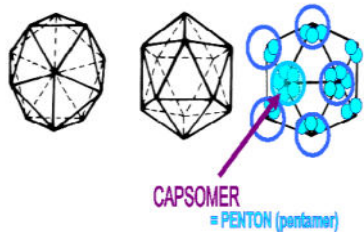


Composants d'une capsidie icosaédrique



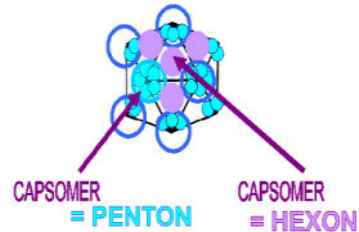
L'acide nucléique est empaqueté à l'intérieur de la capsidie

ICOSAHEDRAL SYMMETRY

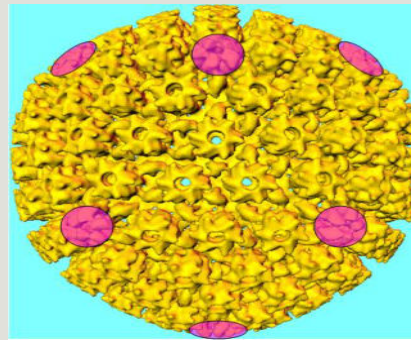


Les capsomères aux 12 sommets de l'icosaèdre

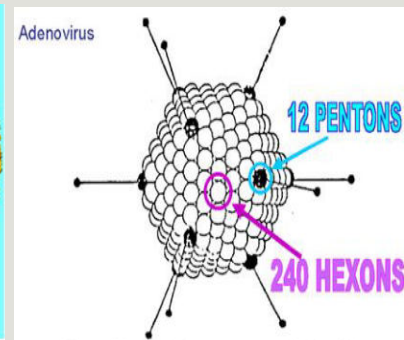
ICOSAHEDRAL SYMMETRY



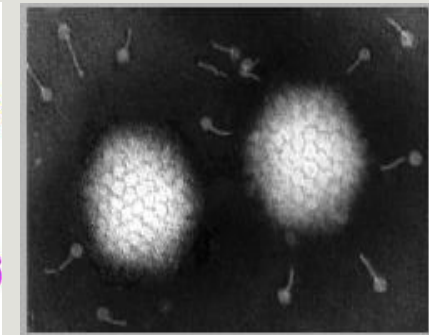
Plus qu'un virus est grand, plus sa capsidie contient de capsomères



Nucléocapsidie d'un Herpes virus

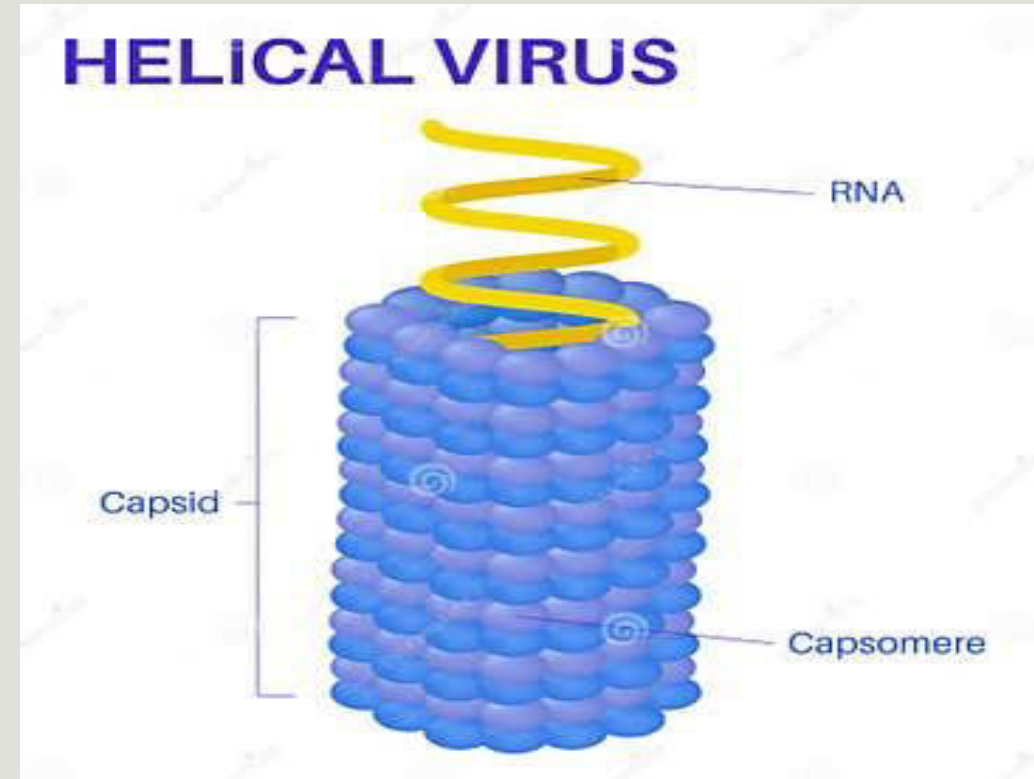
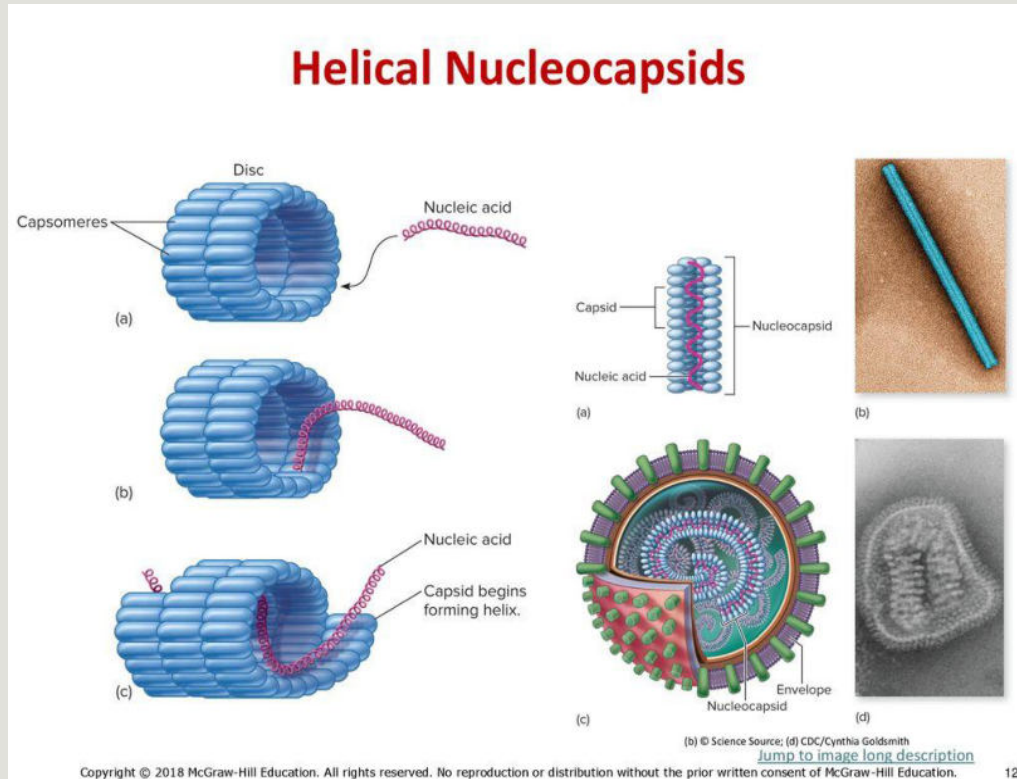


Symétrie d'une capsidie d'un Adénovirus



Adénovirus humain visualisé par microscopie électronique à coloration négative

# STRUCTURE DES NUCLÉOCAPSIDES VIRALES HÉLICOÏDALE

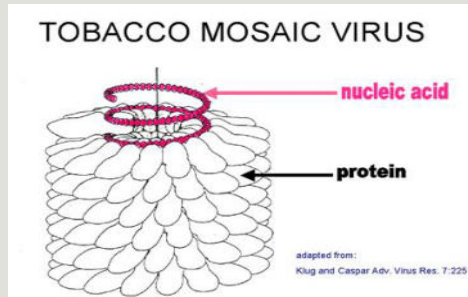


## STRUCTURE DES NUCLÉOCAPSIDES VIRALES **HÉLICOÏDALE**

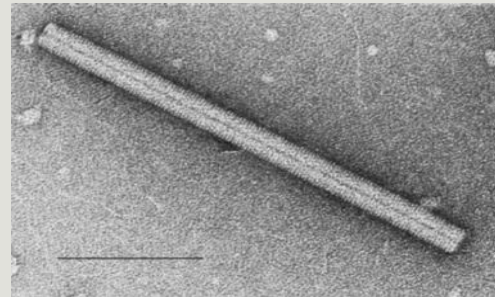
---

- Les sous-unités protéiques de la capsid interagissent entre eux et avec l'acide nucléique pour former une **spirale**. L'exemple le virus de la mosaïque du tabac.
- La nature hélicoïdale de cette particule virale est clairement visible en microscopie électronique à coloration négative, **car elle forme une structure rigide en bâtonnet**.
- Chez les virus enveloppés à symétrie hélicoïdale (par ex, le virus de la grippe, ou le virus de la rage), **la capsid est plus souple et plus longue**, et apparaît dans les clichés de microscopie électronique plutôt sous l'aspect d'un cordon téléphonique

# EXEMPLE DES STRUCTURES VIRALES HÉLICOÏDALE



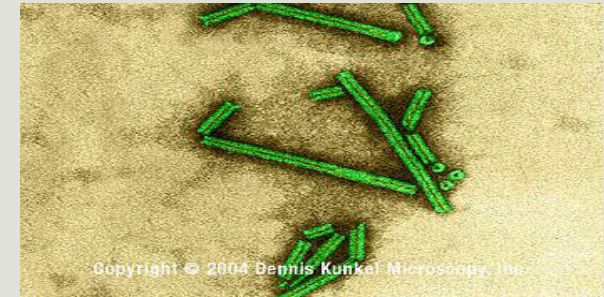
Symétrie hélicoïdale de la capsidie du virus de mosaïque du tabac (TMV)



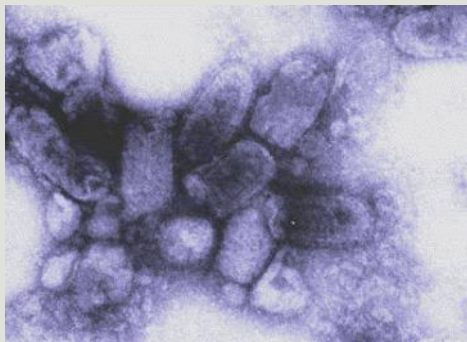
Particule virale du TMV en forme de bâtonnet par microscopie électronique



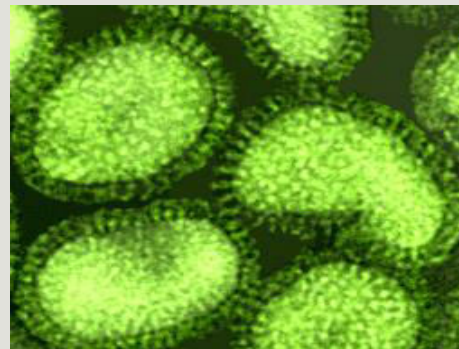
Virus de mosaïque du tabac (TMV) vu par MIC



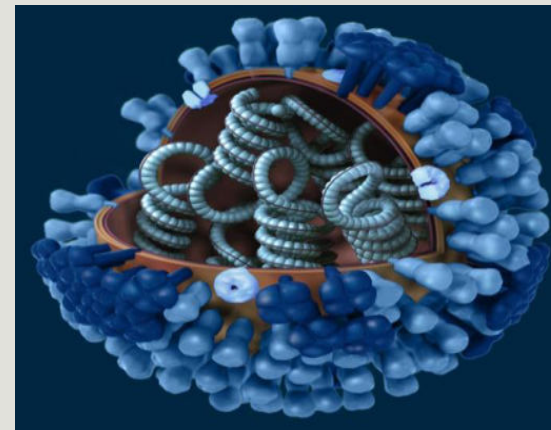
Virus de mosaïque du tabac (TMV) vu par MIC



Virus de la rage



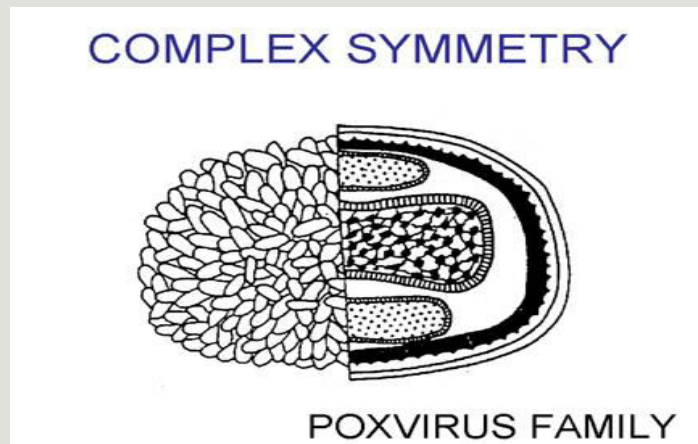
Virus de la grippe saisonnière vu par MIC



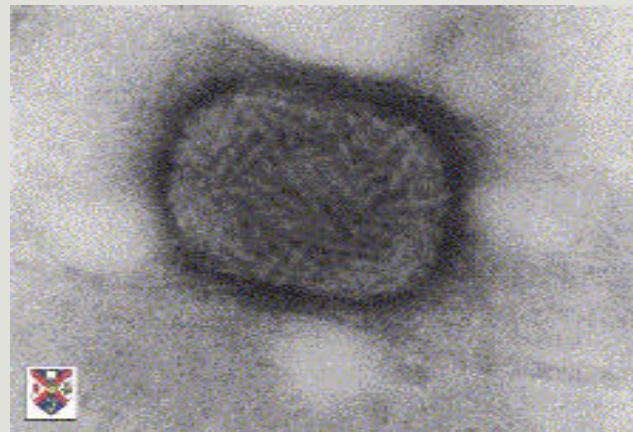
Particule virale du virus de la grippe. Une partie de l'enveloppe virale a été enlevée, ce qui révèle la symétrie hélicoïdale des nucléocapsides à l'intérieur de la particule.

# STRUCTURE DES NUCLÉOCAPSIDES VIRALES COMPLEXE

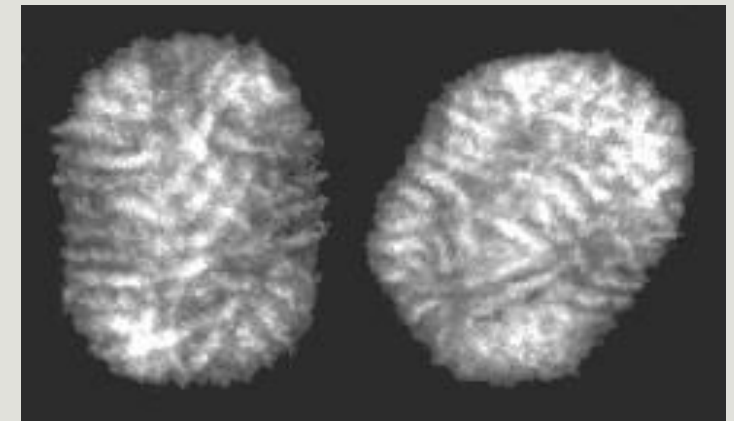
- Certaines particules virales, comme celles des POXVIRIDAE, ne possèdent ni une symétrie hélicoïdale, ni une symétrie icosaédrique. Leur structure est néanmoins régulière, et elles sont donc désignées comme des particules de symétrie complexe.



Symétrie complexe des *Poxviridae*



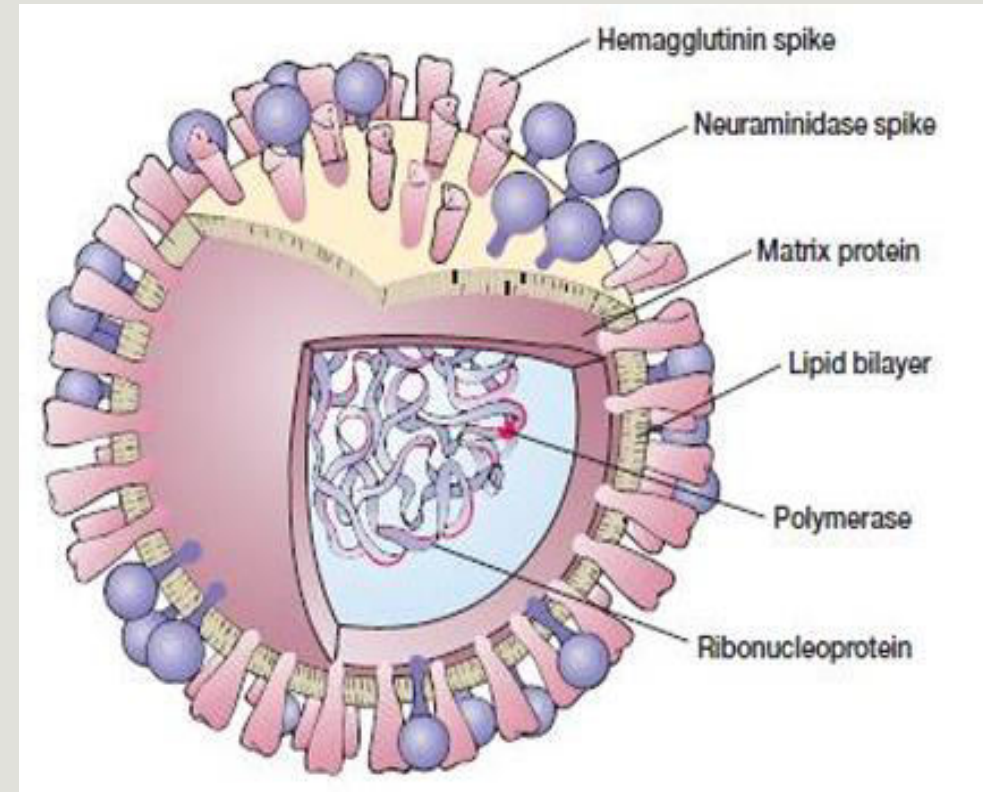
Des POXVIRUS visualisés par MIC



Molluscum contagiosum virus- a  
Molluscipoxvirus

# LES VIRUS ENVELOPPÉS

- Une couche membranaire externe entourant le nucléocapside.
- Ils ont une **forme** approximativement **sphérique** mais quelque peu variable, bien que leur **nucléocapside puisse être soit icosaédrique soit hélicoïdal**



# LES CINQ FORMES DE BASE DES PARTICULES VIRALES

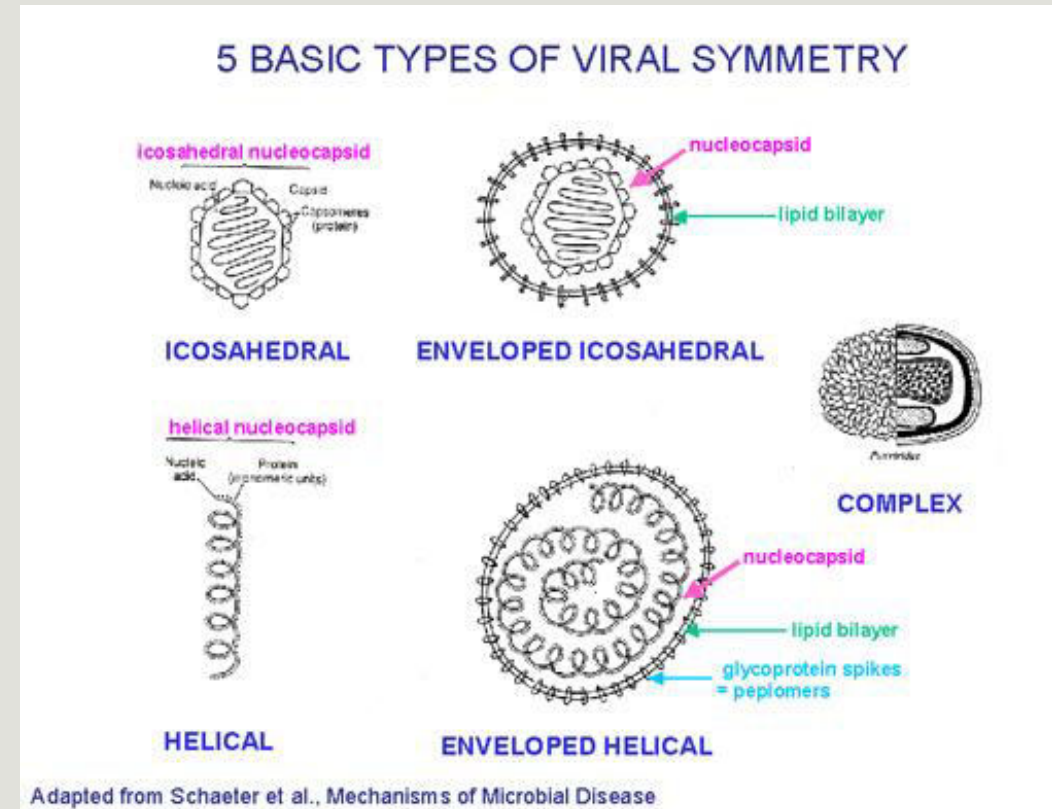
➤ **Icosaédrique, nu;** par exemple, le virus de la poliomyélite, le virus de l'hépatite A (tous les deux des Picornaviridae), et les Adenoviridae

➤ **Icosaédrique, enveloppé;** par exemple, les Herpesviridae, le virus de la fièvre jaune (qui fait partie des Flaviviridae), et le virus de la rubéole (Rubivirus).




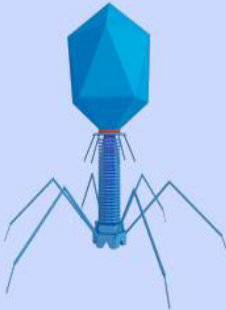

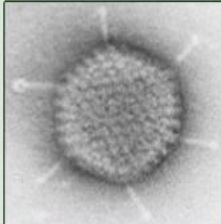
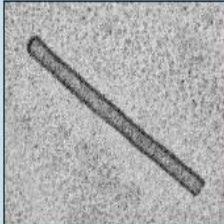
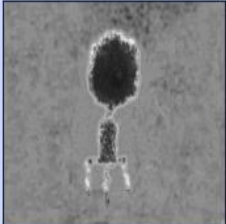
**Hélicoïdale, nu;** par exemple, le virus du mosaïque du tabac. Ce type de particule virale est fréquemment retrouvé chez les virus des plantes, mais on le trouve chez aucun virus de l'Homme.

**Hélicoïdale, enveloppé;** par exemple, le virus de la rage (Rhabdoviridae), le virus de la grippe (Orthomyxoviridae), le virus de la rougeole, et le virus des oreillons (tous les deux des Paramyxoviridae).

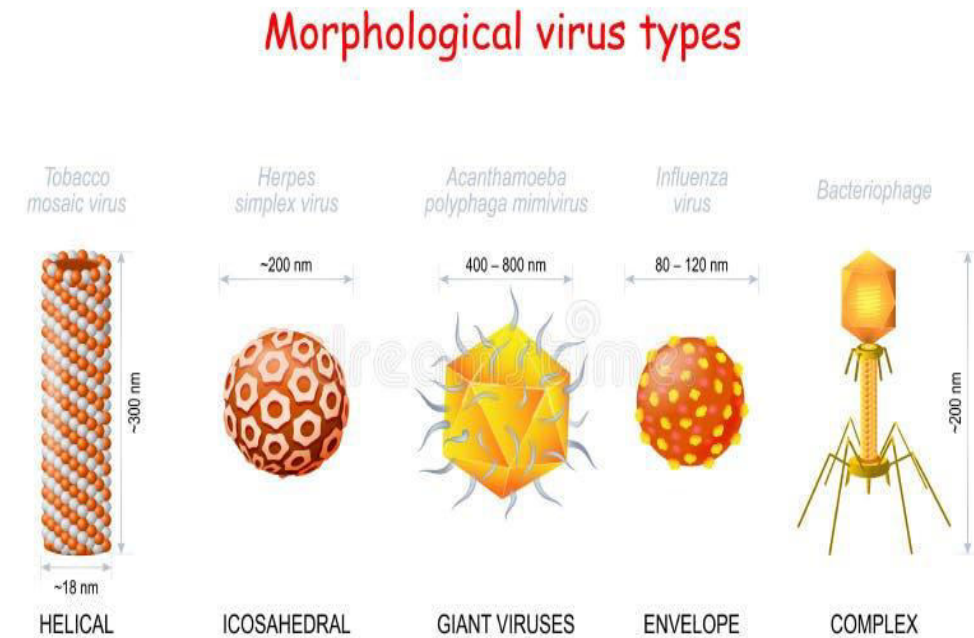
**Complexe;** par exemple les Poxviridae



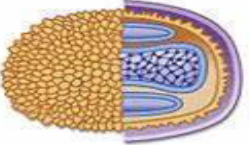

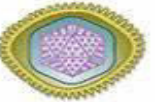
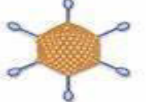





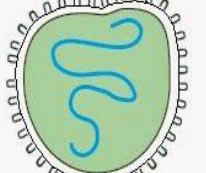


















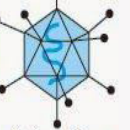

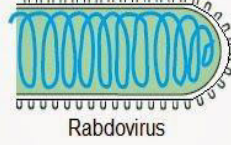
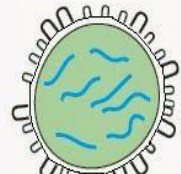
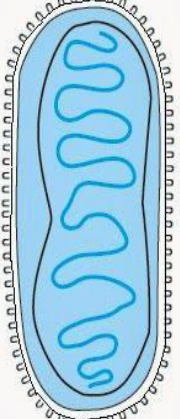
# STRUCTURES VIRALES ET EXEMPLES

Sphérique	Polyhédrique	Hélice	Complexe
			
			
Coronavirus	Adénovirus	Mosaïque du Tabac	Bactériophage

Adaptation: T.lombry



# TAILLE ET MORPHOLOGIE DE QUELQUES VIRUS

Virus à ADN	Sin cubierta lipídica			
	ARN de cadena (+)	ARN de cadena (-)	ADN de cadena doble	
<p><b>Virus à ADN</b></p>  <p>Poxviridae</p>  <p>Asfarviridae</p>  <p>Herpesviridae</p>  <p>Adenoviridae</p> <p><b>Virus à transcription inverse</b></p>  <p>Hepadnaviridae</p>  <p>Retroviridae</p>	<p><b>Cadena simple</b></p> <p>ADN</p>  <p>Parvovirus</p> <p>ARN</p>  <p>Picornavirus</p>	<p><b>ARN de cadena (+)</b></p>  <p>Togavirus</p>	<p><b>ARN de cadena (-)</b></p>  <p>Paramixovirus</p>	<p><b>ADN de cadena doble</b></p>  <p>Herpesvirus</p>
<p><b>Virus à ARN</b></p>  <p>Reoviridae</p>  <p>Birnaviridae</p>  <p>Paramyxoviridae</p>  <p>Rhabdoviridae</p>  <p>Bornaviridae</p> <p><b>Virus à ARN</b></p>  <p>Filoviridae</p>  <p>Orthomyxoviridae</p>  <p>Bunyaviridae</p>  <p>Arenaviridae</p>  <p>(Coronavirus) (Torovirus) Coronaviridae</p>  <p>Arteriviridae</p>  <p>Picornaviridae</p>  <p>Caliciviridae</p>  <p>Astroviridae</p>  <p>Togaviridae</p>  <p>Flaviviridae</p>	<p><b>Cadena doble</b></p> <p>ADN</p>  <p>Papovirus</p> <p>ARN</p>  <p>Adenovirus</p>	<p><b>ARN de cadena (+)</b></p>  <p>Retrovirus</p>	<p><b>ARN de cadena (-)</b></p>  <p>Rabdovirus</p>  <p>Ortomixovirus</p>	<p><b>ADN de cadena doble</b></p>  <p>Poxvirus</p>

# 3. CLASSIFICATION DES VIRUS

---

- Le système international de taxonomie virale est basé sur la structure et la composition de la particule virale.
- Dans certains cas, le mode de réplication est également utilisé comme critère de classification.
- Ainsi, les virus sont classés en ordres (-virales), familles (viridae), sous-familles (-virinae), genres (-virus), et espèces.
- Par contre, la plupart des familles de virus ne sont pas regroupées en ordres, et il est également fréquent qu'une famille ne soit pas sous-divisée en sous-familles.
- De plus, il existe un certain nombre d'espèces et de genres de virus qui ne font pas partie d'une famille.

# a. SYSTÈME ICTV

---

- Les virus sont classés en deux principales divisions taxonomiques : Virus à ADN et Virus à ARN.
- Les niveaux taxonomiques suivants sont basés sur la taille et la structure de la capsid (icosaédrique, hélicoïdale ou complexe), sur l'enveloppe éventuelle de la capsid, et ensuite sur la nature du génome (brin simple ou double, linéaire ou circulaire, segmenté ou non segmenté).
- Ces informations définissent les groupes majeurs de virus génétiquement distincts en familles, certaines familles étant regroupées en ordres.
- Les familles sont ensuite subdivisées en genres, qui rassemblent des espèces de virus apparentées mais distinctes.
- Certaines grandes familles sont divisées en sous-familles, elles-mêmes divisées en genres.
- Les sous-familles, les genres et les espèces sont définis par des propriétés telles que l'organisation génique, le mécanisme de réplication, la susceptibilité aux contraintes physiques et agents chimiques, le tropisme cellulaire, et les propriétés immunologiques et pathogènes.

# a. SYSTÈME ICTV

---

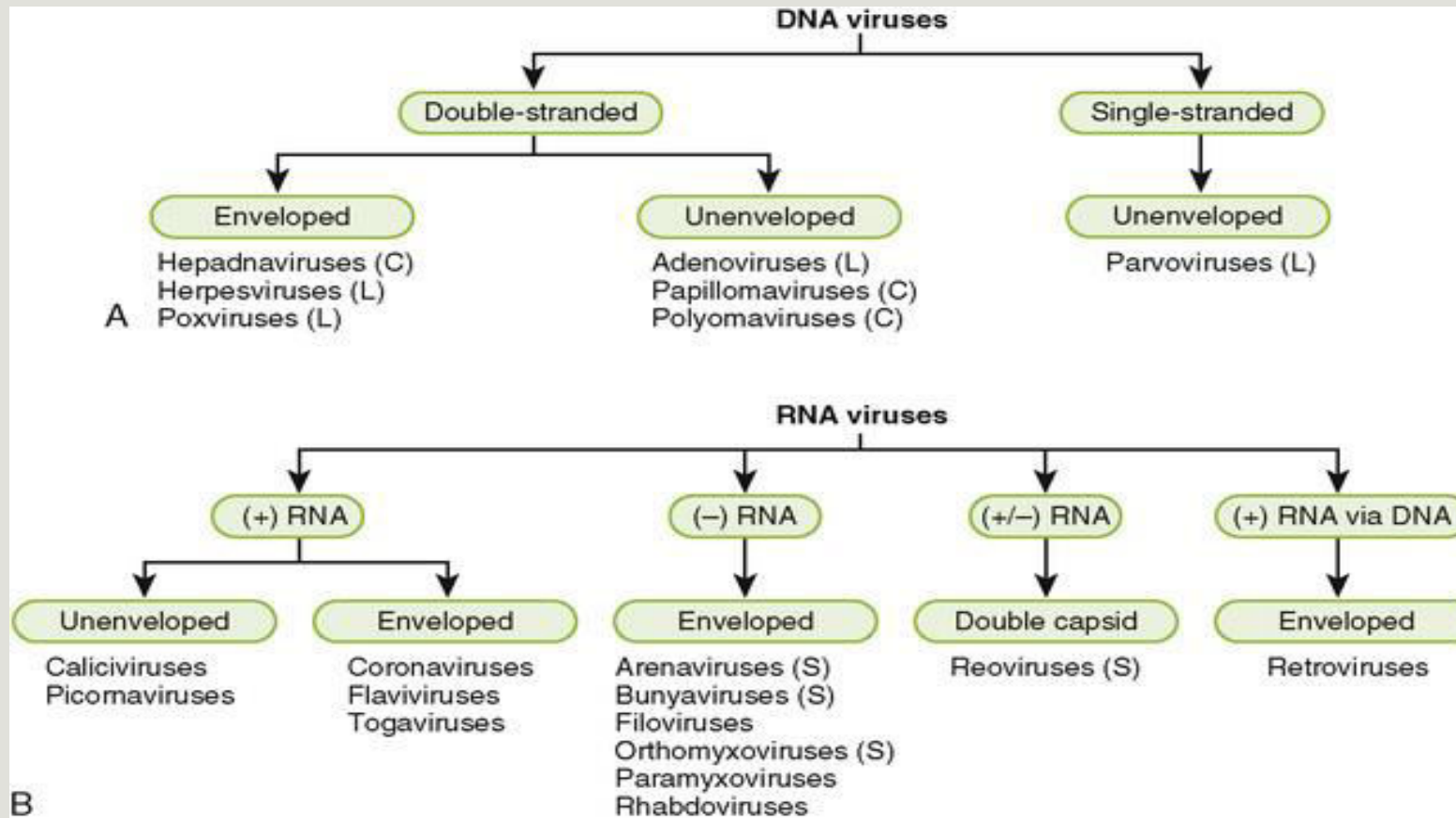
Dans ce système de nomenclature, on utilise :

- Le suffixe "**-virales**" pour les **ordres**,
- Le suffixe "**-viridae**" pour **les familles**
- Le suffixe "**-virinae**" pour les **sous-familles**
- Le suffixe "**-id.**" pour les **genres**
- En 2017, le classement comprenait 8 ordres (Bunyavirales, Caudovirales, Herpesvirales, Ligamenvirales, Mononegavirales, Nidovirales, Picornavirales et Tymovirales) avec 35 sous familles, 735 genres et 4404 espèces.

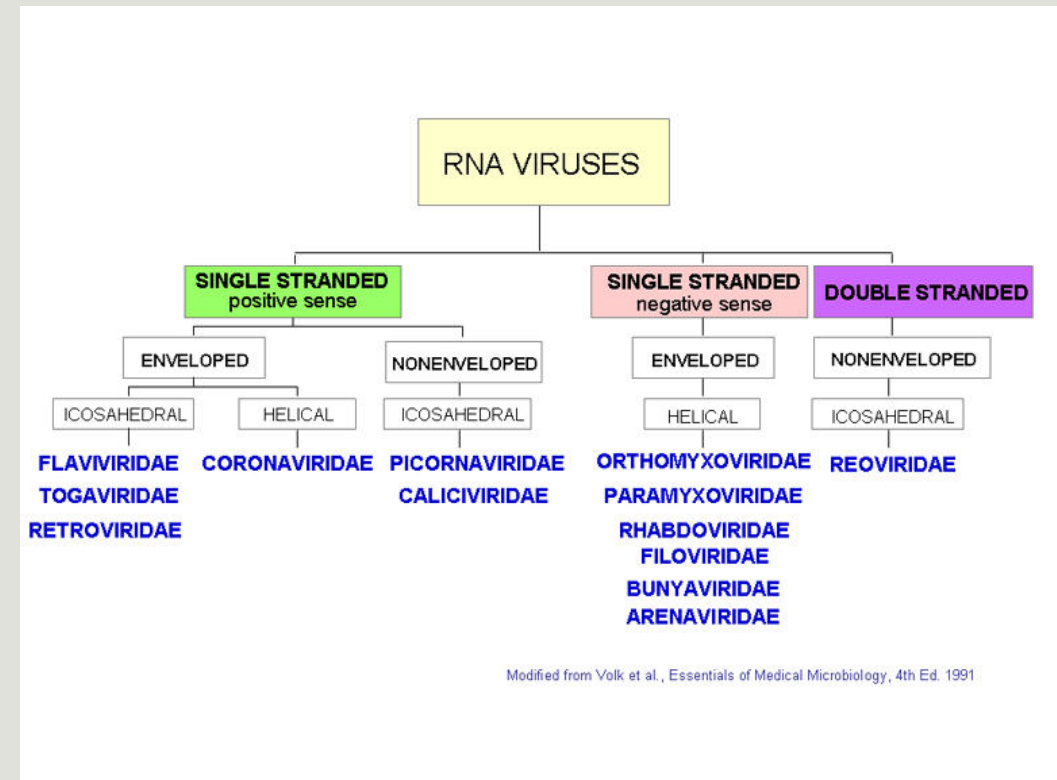
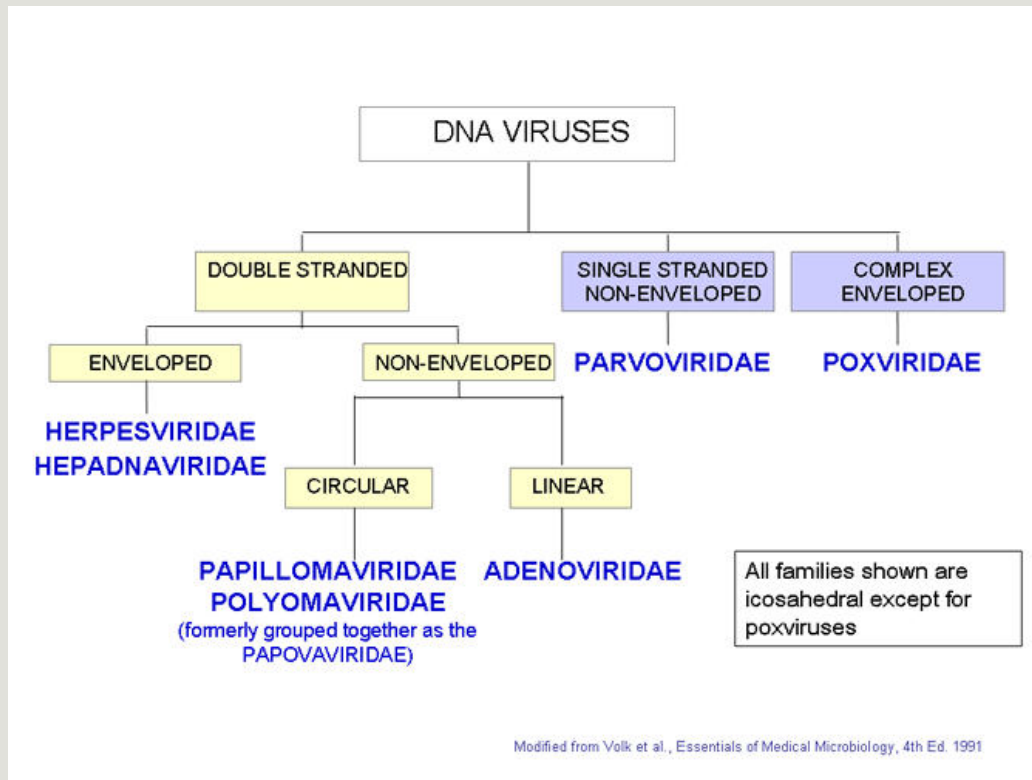
# a. SYSTÈME ICTV

<b>Acide Nucléique</b>	<b>ADN / ARN</b>
	Simple / double brin
	Segmenté / non-segmenté
	Linéaire / Circulaire
	Dans le cas d'un génome en ARN simple brin, s'agit-il d'un brin (+) qui peut fonctionner en tant qu'ARN messenger, ou d'un brin (-) qui ne code pas directement pour des protéines virales.
	Génome diploïde (par exemple, chez les Retroviridae) ou haploïde dans la particule virale
<b>Virion structure</b>	Capside Icosaédrique / Hélicoïdale / Complexe
	Enveloppé / Nu
	Nombre de capsomères

# a. SYSTÈME ICTV

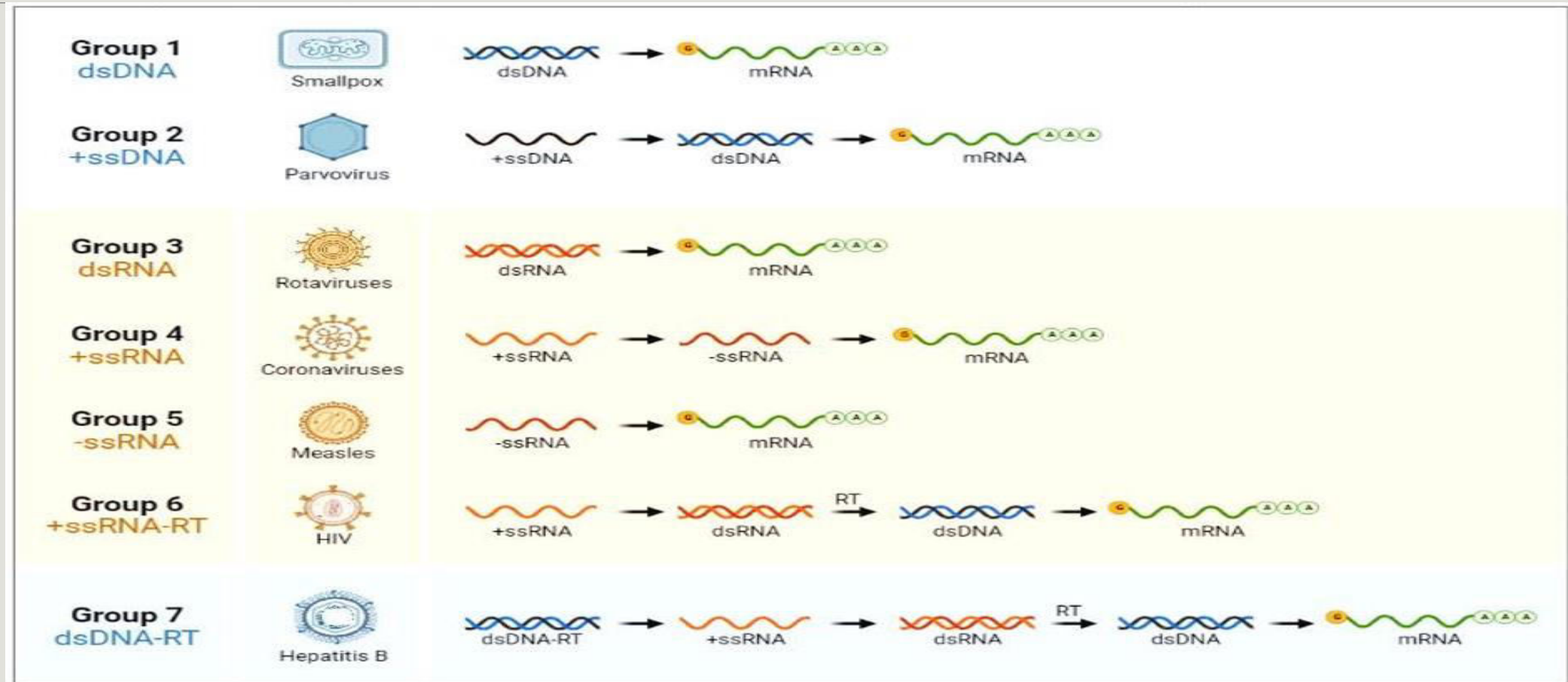


# a. SYSTÈME ICTV



Les familles de virus à ADN. Toutes les familles sont montrées icosaèdre sauf poxvirus

# b. CLASSIFICATION DE BALTIMORE



## b. CLASSIFICATION DE **BALTIMORE**

---

- Dans un article intitulé "L'expression des génomes chez les virus d'animaux" publié en 1971, David Baltimore (Prix Nobel de Médecine 1975) a proposé un schéma de classification des virus au-dessus du niveau "Ordre", **basé sur la composition de l'acide nucléique du génome viral**, et sur **les étapes majeures de la réplication et l'expression des génomes**.
- Ainsi, les rétrovirus, dont la particule renferme un génome en ARN, mais qui se répliquent via un intermédiaire en ADN au sein de la cellule infectée, forment une classe distincte dans la classification de Baltimore.

- 
- Le lauréat du prix Nobel David Baltimore a proposé un système de classification qui englobe tous les virus, basé sur la nature de leur génome, ainsi que sur leurs modes de réplication et d'expression génétique.
  - Ce système offre la possibilité de faire des déductions et des prédictions sur la nature fondamentale de tous les virus au sein de chaque groupe défini.
  - Dans le schéma de Baltimore, les virus sont regroupés selon le mécanisme de synthèse de l'ARNm qu'ils emploient :
    - *Les ARNm sont désignés comme ARN de sens positif.*
    - *Les brins d'ADN et d'ARN complémentaires de l'ARNm sont désignés comme sens négatif.*
    - *ceux qui ont la même séquence sont appelés sens positif.*

# CLASSIFICATION DE BALTIMORE

Classe de Baltimore	Génome viral	Caractéristiques	Polymérase dans la particule virale?
I	ADN double brin		Oui/Non
II	ADN simple brin		Non
III	ARN double brin		Oui
IV	ARN brin (+)	Le génome viral code directement pour des protéines virales, comme un ARN messager	Non
V	ARN brin (-)	Le génome viral ne code pas directement pour des protéines virales	Oui
VI	ARN dans la particule virale, mais qui se répliquent via un intermédiaire en ADN au sein de la cellule infectée	La transcription inverse (molécule d'ARN copiée en ADN) est nécessaire au cours de la réplication virale.	Oui
VII	ADN dans la particule virale, mais qui se répliquent via un intermédiaire en ARN au sein de la cellule infectée.	La transcription inverse (molécule d'ARN copiée en ADN) est nécessaire au cours de la réplication virale.	Oui

# QUELQUES VIRUS D'INTÉRÊT

## Classe I - Virus à Génome en ADN double brin

	Symétrie	Enveloppe	Taille (nm)	Polymérase dans la particule virale?	Commentaires et exemples
<b>PAPILLOMAVIRIDAE</b>	I	-	40-60	-	Plusieurs papillomavirus humains (HPV) provoquent des verrues. Les génotypes HPV 16 et HPV 18 sont responsables du cancer du col de l'utérus.
<b>POLYOMAVIRIDAE</b>	I	-	40-60	-	Le virus simien SV40 provoque des tumeurs chez les rongeurs. Son étude a permis de comprendre certains mécanismes moléculaires dans le développement des cancers.
<b>ADENOVIRIDAE</b>	I	-	80	-	Provoquent des rhumes et des gastroentérites. Développés comme vecteur viral pour la thérapie génique
<b>HERPESVIRIDAE</b>	I	+	190	-	Capables d'instaurer des infections latentes qui durent pendant plusieurs décennies. Exemples – virus de la varicelle; les virus Herpes simplex 1 et 2; le cytomegalovirus; le virus Epstein-Barr.
<b>POXVIRIDAE</b>	C	+	200-250	+	Virus de la variole; de la vaccine. Réplication dans le cytoplasme de la cellule hôte

## Classe II - Virus à Génome en ADN simple brin

	Symétrie	Enveloppe	Taille (nm)	Polymérase dans la particule virale?	Commentaires et exemples
<b>PARVOVIRIDAE</b>	I	-	40	-	La plupart sont incapables de se répliquer de façon indépendante – la coinfection par un virus auxiliaire (Adenovirus ou Herpesvirus) est nécessaire.  Développés comme vecteur viral pour la thérapie génique.

## Classe III - Virus à Génome en ARN double brin

	Symétrie	Enveloppe	Taille (nm)	Polymérase dans la particule virale?	Commentaires et exemples
<b>REOVIRIDAE</b>	I	-	75	+	La famille Reoviridae comprend les genres Orbivirus, Reovirus, et Rotavirus. Les Rotavirus provoquent des gastroentérites. Les infections à Reovirus semblent asymptomatiques chez l'Homme, tandis que certains Orbivirus, comme le "Colorado Tick Fever Virus" sont pathogènes. Tous les Reoviridae ont des génomes segmentés.

## Classe IV - Virus à Génome en ARN brin (+)

	Symétrie	Enveloppe	Taille (nm)	Polymérase dans la particule virale?	Commentaires et exemples
<b>PICORNAVIRIDAE</b>	I	-	30	-	Plusieurs virus humains sont les <i>Picornaviridae</i> : <i>Enterovirus</i> , <i>Rhinovirus</i> (la plupart des rhumes communs), virus de la poliomyélite, le virus Coxsackie et le virus de l'hépatite A. Chez les animaux, le virus de la fièvre aphteuse fait partie des <i>Picornaviridae</i> .
<b>CALICIVIRIDAE</b>	I	-	35	-	Les Norovirus sont responsables des gastroentérites virales.
<b>FLAVIVIRIDAE</b>	I	+	40-55	-	Comprend le virus de la fièvre jaune (flavus=jaune), le virus de la dengue et le virus de l'hépatite C.
<b>TOGAVIRIDAE</b>	I	+	60-70	-	Genre <i>Alphavirus</i> : le virus Chikungunya, le virus Sindbis, le virus de la forêt Semliki, et différents virus provoquant les encéphalites chez les équidés. Genre <i>Rubrivirus</i> : le virus de la rubéole.
<b>CORONAVIRIDAE</b>	I	+	75-160	-	Responsable de 10 à 30% des rhumes communs. Le syndrome respiratoire sévère aiguë (SRAS) est également dû à un <i>Coronavirus</i> .

## Classe V - Virus à Génome en ARN brin (-)

	Symétrie	Enveloppe	Taille (nm)	Polymérase dans la particule virale?	Commentaires et exemples
<b>RHABDOVIRIDAE</b>	H	+	60 x 180	+	Virus de la rage, et le virus de la stomatite vésiculaire (pathogène chez le cochon, utilisé comme modèle pour l'étude de la réplication de <i>Rhabdoviridae</i> )
<b>PARAMYXOVIRIDAE</b>	H	+	150-300	+	Plusieurs virus pathogènes: le virus de la rougeole, virus des oreillons, et le virus des syncytia respiratoire.
<b>FILOVIRIDAE</b>	H	+	80 x 800-900	+	Cette famille comprend des virus fortement pathogènes, comme le virus Ebola, ou le virus Marburg. Il s'agit de zoonoses – ces virus ne sont pas transmis de façon efficace entre humains.
<b>ORTHOMYXOVIRIDAE</b>	H	+	80-120	+	Génome segmenté – les virus de la grippe A et B
<b>BUNYAVIRIDAE</b>	H	+	80-120	+	Génome segmenté – plus de 80 membres, dont la plupart sont transmis par les arthropodes. Une exception sont les membre du genre Hantavirus, qui semblent être transmis par les rongeurs.
<b>ARENAVIRIDAE</b>	H	+	60-130	+	Génome segmenté – comprend le virus de la chorioméningite lymphocytaire (LCMV), un virus modèle important dans l'étude de la réponse immune anti-virale.

## Classe VI - Virus à rétrotranscription avec un génome en ARN

	Symétrie	Enveloppe	Taille (nm)	Polymérase dans la particule virale?	Commentaires et exemples
RETROVIRIDAE	I	+	80-120	+	Deux virus pathogènes chez l'Homme: le HTLV-1 (virus avec tropisme pour les lymphocytes T humain), et le VIH. Le génome est diploïde, c'est à dire que chaque particule virale renferme deux copies de l'ARN génomique.

## CLASSE VII - VIRUS À RÉTROTRANSCRIPTION AVEC UN GÉNOME EN ADN

	Symétrie	Enveloppe	Taille (nm)	Polymérase dans la particule virale?	Commentaires et exemples
HEPADNAVIRIDAE	I	+	42	+	Un seul virus pathogène chez l'Homme – le virus de l'hépatite B. L'infection peut mener à une hépatite B chronique progressive, qui est lié au développement du carcinome hépatocellulaire.

# TD1 VIRUS CORONA

---

## QUATRE GROUPES DE TRAVAIL

- |            |       |
|------------|-------|
| ➤ RHUMES,  | GPE 1 |
| ➤ SRAS,    | GPE 2 |
| ➤ MERS ET  | GPE 3 |
| ➤ COVID-19 | GPR 4 |

➤ **Généralités – Classification – Structure – Cycle de Réplication – Diagnostic Biologique**

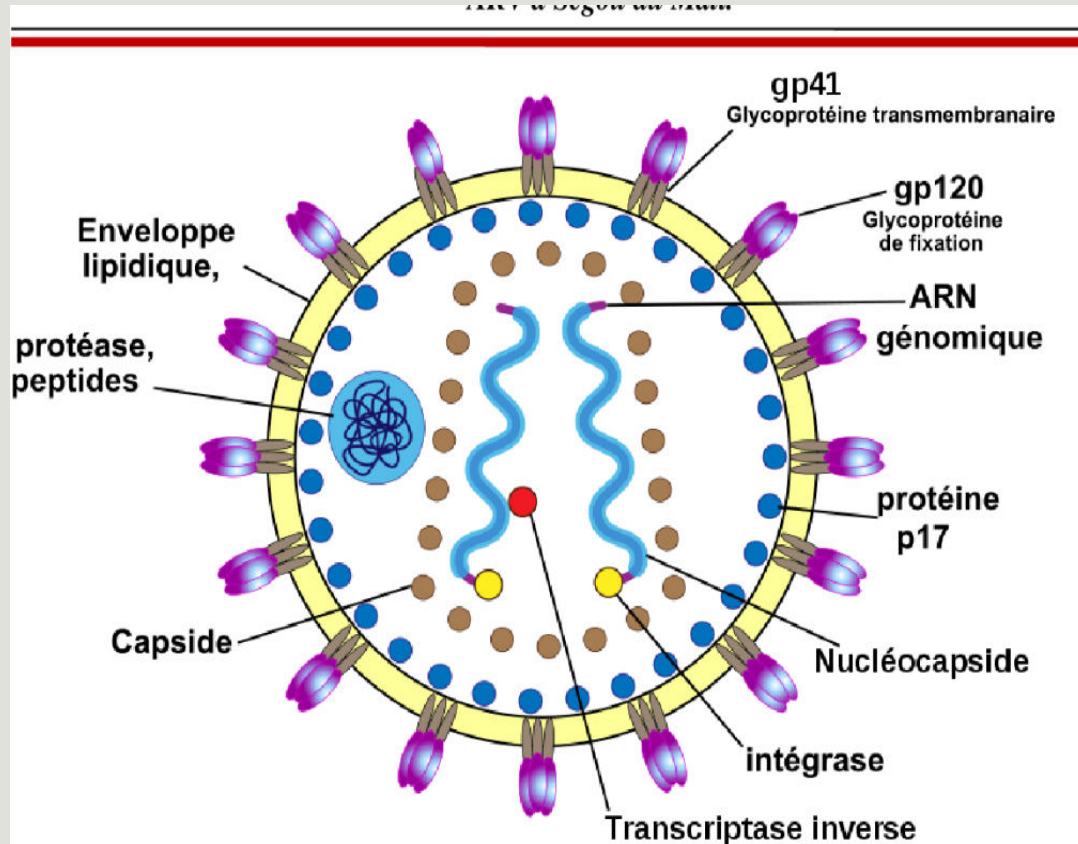
➤ **ENVOYER LA SYNTHÈSE INDIVIDUELLEMENT VIA LE LIEN EN DESSOUS**

## Chapitre DUEX

---

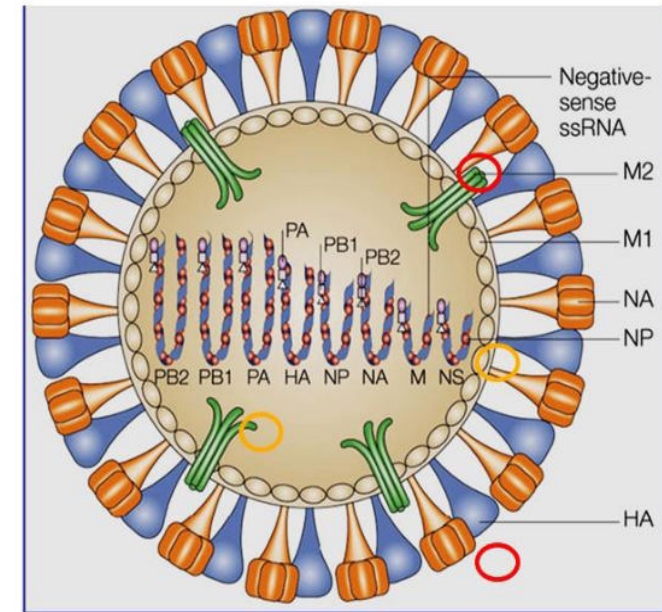
# GÉNÉTIQUE VIRALE

# 1. PRESENTATION



## Organisation du génome viral

Virus à génome segmenté  
Virus de la grippe A  
virus à ARN



HA : hemagglutinin ; NA : neuraminidase ; M1 : membrane protein ; M2 : ion channel ; PB1, PB2 and PA : transcriptase complex ; RNPs : RNA, NP

01/10/2013 05:37:58

Pr Andry RASAMINDRAKOTROKA

27

## 2. INTRODUCTION

---

- L'étude de la génétique moléculaire des virus constitue un domaine crucial de la biologie moderne, offrant des perspectives uniques sur la nature, la diversité et le fonctionnement des agents infectieux les plus simples.
- Les virus, en tant **qu'entités génétiques minimalistes**, se caractérisent par leur **dépendance vis à-vis des cellules hôtes pour leur reproduction et leur métabolisme**.
- Cependant, malgré leur simplicité, ils présentent une diversité remarquable dans leur structure génomique et leur cycle de vie.
- En effet, les virus constituent une composante très abondante de la biosphère, peuplant divers écosystèmes et interagissant avec une multitude d'organismes, qu'il s'agisse de l'homme, des animaux, des plantes ou même des microorganismes

### 3. ORGANISATION GÉNÉRALE DU GÉNOME VIRAL

---

- Les virus se caractérisent par une diversité remarquable en terme de génome. Ils présentent **quatre** types possibles d'acide nucléique viral : **l'ADN simple brin, l'ARN simple brin, l'ADN double brin et l'ARN double brin.**
- Chaque type de génome se retrouve dans de nombreuses familles de virus, qui contiennent entre elles des membres infectant un large éventail d'animaux, de plantes et de bactéries.
- Certains virus sont **monopartites**, c'est-à-dire qu'ils possèdent un seul segment de matériel génétique, tandis que d'autres sont **multipartites**, avec plusieurs segments distincts et chacun des segments pouvant coder pour différentes protéines.

### 3. ORGANISATION GÉNÉRALE DU GÉNOME VIRAL

---

- Les virus à génome d'ARN sont généralement composés de plusieurs parties, et présentent une fréquence de mutation élevée, en raison de l'absence de mécanismes de correction d'erreurs propres aux ARN polymérases.
- Les virus à ARN simple brin sont divisés en deux classes, en fonction de la polarité de leur génome :
- Les virus à **ARN simple brin positif** : possèdent un génome ARN de polarité positive, ou ARN+, qui a la même orientation que l'ARN messenger codant pour les protéines.
- Les virus à **ARN simple brin négatif** : ils possèdent un génome dont la polarité est complémentaire à celle des ARN messagers cellulaires. En conséquence, leurs génomes ne peuvent être directement utilisés pour la traduction.

### 3. ORGANISATION GÉNÉRALE DU GÉNOME VIRAL

---

- Les virus à génome d'ADN double brin sont généralement **monopartites**, offrant ainsi une relative stabilité génétique.
- La plupart des virus à ADN adoptent une structure à double brin et peuvent se présenter sous forme linéaire avec des extrémités définies ou sous forme circulaire en anneau.

# 4. VARIABILITÉ DES VIRUS

---

- Certains virus présentent une remarquable capacité à s'adapter à de nouveaux hôtes et environnement.
- Les taux de **mutation spontanée** varient largement selon les virus. Les virus à ARN mutent plus rapidement que les virus à ADN, les virus à brin simple mutent plus rapidement que les virus à double brin, et la taille du génome semble être négativement corrélée avec le taux de mutation.
- Les **taux de mutation viraux sont régulés** à différents niveaux, notamment la fidélité de la polymérase, le type de séquence, la structure secondaire du modèle, le microenvironnement cellulaire, les mécanismes de réplication, la correction d'erreur et l'accès à la réparation post répllicative.

# 4. VARIABILITÉ DES VIRUS

---

- De plus, de très nombreuses mutations peuvent être introduites par certains éléments de diversification codés par le virus, ainsi que par les désaminases cytidine/adenine codées par l'hôte.
- Les mutations virales peuvent être **spontanées** causées par des erreurs de stress réplicatif (*apparaissent naturellement lors de la réplication virale*), ou bien **induites** causées par la radiation, la chimiothérapie, les espèces réactives dérivés de l'oxygène, les rayons X et les rayonnements UV
- La variabilité génique des virus résulte de plusieurs mécanismes :

# 4.1. Mutations :

---

- La mutation ponctuelle est une modification génétique qui survient au niveau d'un seul nucléotide dans la séquence d'ADN.
- Cette altération peut prendre différentes formes, telles que la substitution d'une paire de bases par une autre (mutation ponctuelle de substitution), l'insertion ou la suppression d'une paire de bases (mutation ponctuelle d'insertion ou de délétion).

# 42. Recombinaison :

---

- La recombinaison chez les virus peut se produire au sein d'une même cellule hôte infectée par plusieurs virus ou lors de la co-infection d'une cellule par deux virus différents.
- Elle conduit à la création de nouveaux variants viraux avec un génome recombinant, combinant des segments génétiques provenant des virus parentaux.
- Elle **consiste en une cassure** d'un brin d'acide nucléique, un **échange** entre génomes viraux puis une **ligation** « soudure » de la cassure.
- La **recombinaison** peut avoir des implications importantes dans l'évolution des virus, car elle **peut contribuer à la diversité génétique**, favoriser l'adaptation à de nouveaux environnements ou conduire à l'émergence de souches virales avec des caractéristiques différentes, y compris des propriétés pathogènes modifiées ou une résistance accrue aux défenses immunitaires.

## 4.3. Réassortissement

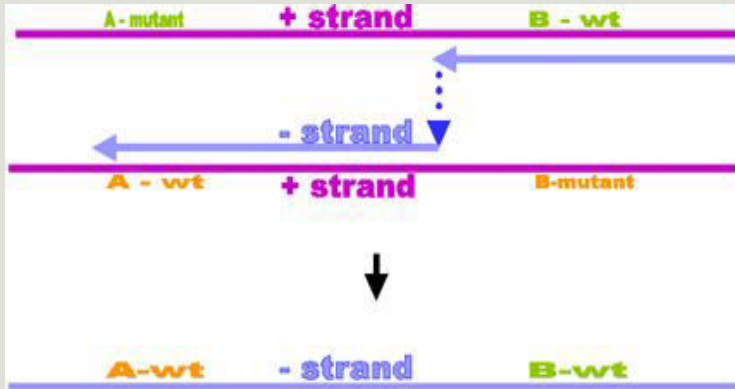
---

- Il se produit uniquement chez les virus aux génomes segmentés tels que les virus de la grippe (orthomyxovirus). Il **consiste en un échange de segments génomiques** entre deux virus qui co infectent une cellule :
- ✓ **Co-infection** : Deux souches différentes du virus infectent simultanément une même cellule hôte.
- ✓ **Réplication indépendante** : Chaque segment du génome viral se réplique indépendamment dans la cellule hôte, formant de nouvelles particules virales.
- ✓ **Réassortiment**: Lors de la formation de nouvelles particules virales, un échange aléatoire de segments génétiques se produit entre les deux souches virales parentales, ce qui donnera naissance à des particules virales réassortissantes, dont le génome est constitué de segments provenant des deux souches.

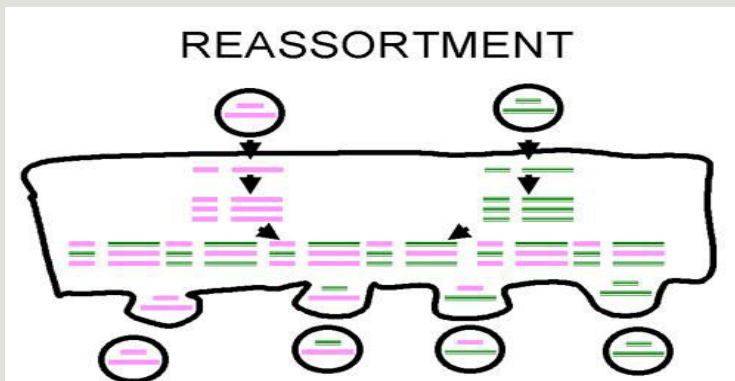
# Exemples de changements phénotypiques résultants de la variabilité chez les virus

- **Virus mutants thermosensibles** : le virus mutant se réplique chez des cellules cultivées à basse température mais pas chez des cellules cultivées à haute température comme la souche sauvage.
- **Virus mutants "chauds"** : Ils se répliquent mieux que le virus sauvage à température élevée. La réplication d'un mutant "chaud" ne sera pas inhibée par la fièvre chez l'hôte.
- **Modification du spectre d'hôte** : le virus mutant est capable de se répliquer uniquement chez un type cellulaire précis, ou bien, il peut franchir les barrières vers de nouveaux types de cellules/espèces
- **Modification de la pathogénicité** : exemple : les plages de lyse formées par le virus mutant ont une taille plus importante ou bien plus petite que celles formées par le virus sauvage. Les mutants atténués induisent des symptômes moins graves que le virus sauvage ou qui conduisent à une infection asymptomatique.
- **Résistance aux antiviraux** : le mutant acquiert la résistance : la réplication du virus mutant n'est plus inhibée par des médicaments antiviraux.

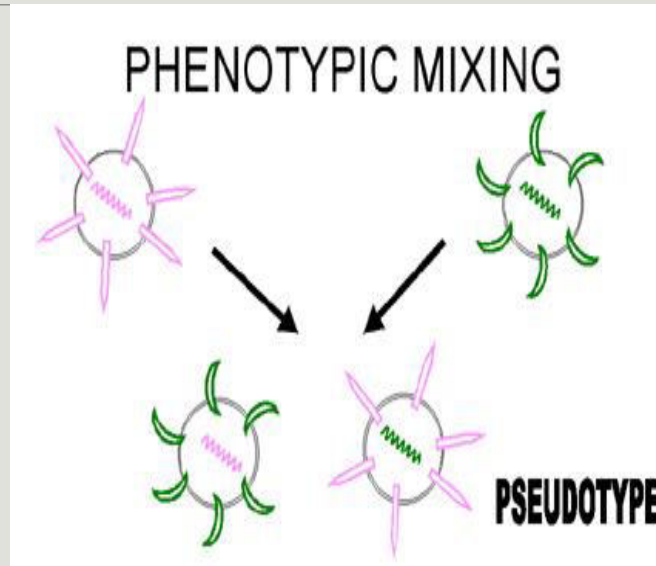
# QUELQUES EXEMPLES ÉCHANGE DE MATÉRIEL GÉNÉTIQUE



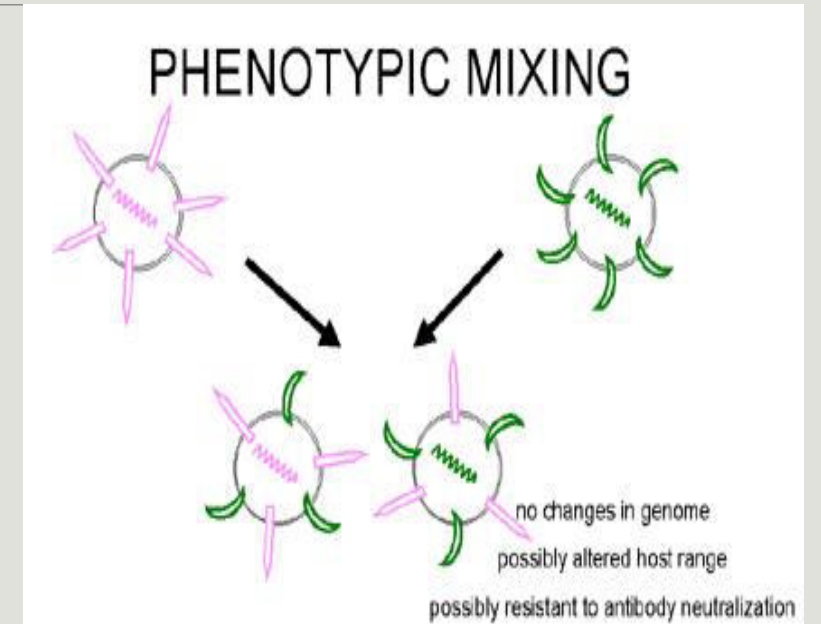
Recombinaison du choix de copie



Réassortiment du génome du virus dans les virus segmentés



Mélange phénotypique pour former un PSEUDOTYPE



Mélange phénotypique entre deux virus différents infectant la même cellule

# 5. ORIGINE ET ÉVOLUTION DES VIRUS

---

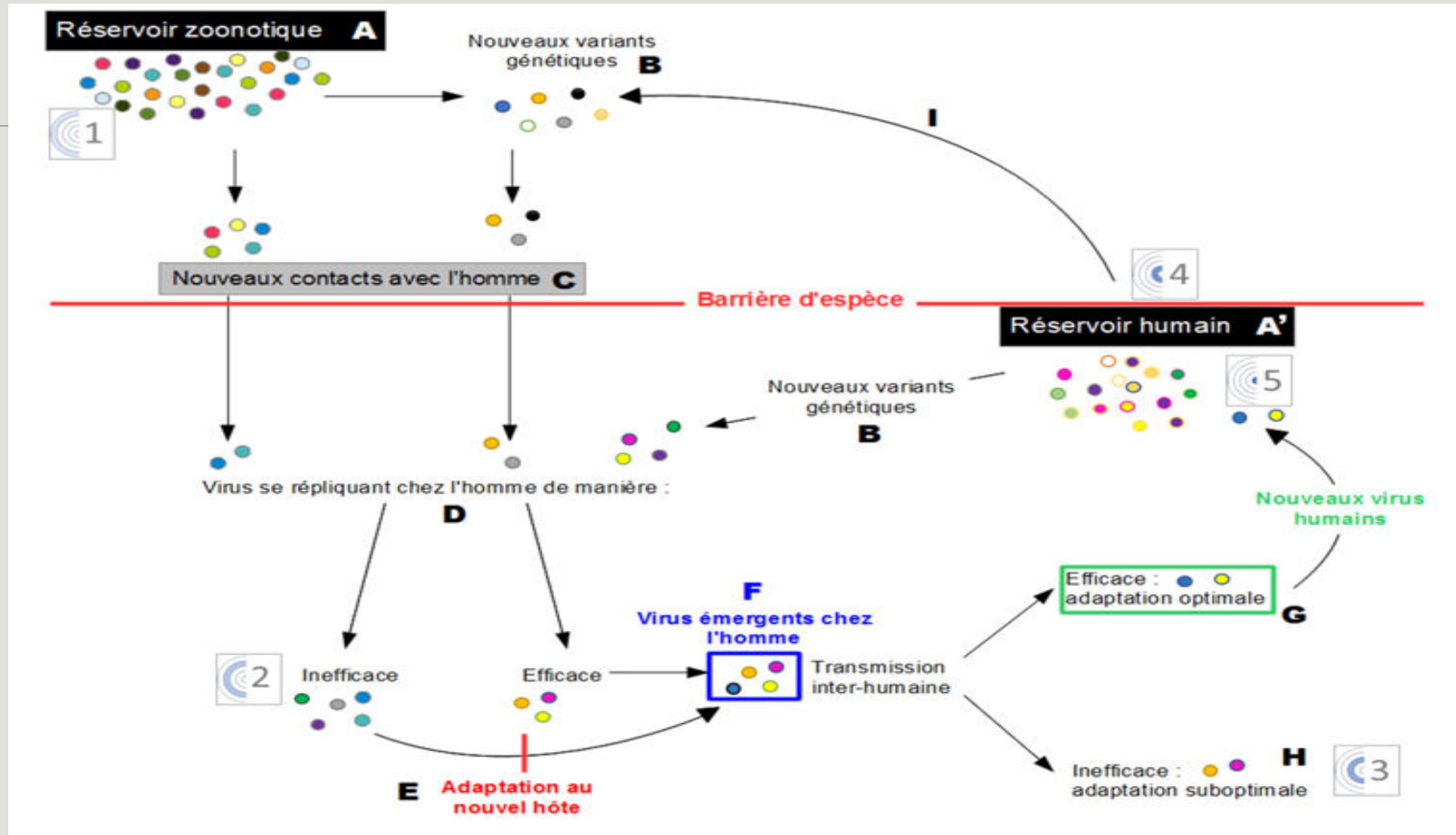
- Les origines des virus sont probablement le résultat de divers mécanismes au cours de l'histoire de la vie.
- Selon l'hypothèse du "**monde de l'ARN**", des ARN autoréplicateurs auraient existé, évoluant ultérieurement en organismes cellulaires.
- À cette époque, il est probable que des ARN parasites, tels que les viroïdes, aient également été présents. Certains virus peuvent également avoir émergé à partir d'éléments d'ADN intracellulaire, tels que les transposons, qui ont évolué vers une phase extracellulaire.

# 5. ORIGINE ET ÉVOLUTION DES VIRUS

---

- Par ailleurs, des virus comme les POXVIRUS pourraient avoir évolué régressivement à partir de micro-organismes.
- L'évolution du virus peut se produire au sein des hôtes individuels au cours de l'infection. Exemple : Chez de nombreux individus infectés par le VIH-1, la préférence pour les corécepteurs évolue de CCR5 pendant la phase aiguë à CXCR4 pendant la phase chronique ultérieure
- L'émergence d'un virus désigne l'apparition ou réapparition d'un virus au sein d'un hôte donné, créant alors une nouvelle interface hôte-pathogène.
- Elle peut dans certains cas conduire à une épidémie, voire à une pandémie, la plupart des virus émergents chez les humains sont d'origine zoonotique, circulant initialement dans un réservoir animal avant de se propager à l'homme.
- Les interactions entre les humains et les animaux, ainsi que le franchissement de la barrière d'espèces, jouent un rôle crucial dans la modulation de l'émergence de ces virus.

# Les grandes étapes et mécanismes de l'émergence virale chez l'Homme de virus issus du réservoir zoonotique ou humain (Biquand et al., 2018)



## Les grandes étapes et mécanismes de l'émergence virale chez l'Homme de virus issus du réservoir zoonotique ou humain (Biquand et al., 2018)

---

- Lorsque des virus zoonotiques (A) entrent en contact avec l'homme (C), ils font face à la barrière d'espèce constituée de facteurs cellulaires qui interfèrent avec le cycle viral, appelés facteurs de restriction.
- La réplication des virus dans le nouvel hôte peut varier en termes d'efficacité (D). Les virus se répliquant de manière inefficace peuvent subir des mutations, conduisant à leur adaptation à l'hôte humain (E). Ces virus sont alors qualifiés d'émergents chez les humains (F).
- Parmi eux, certains se transmettront efficacement dans la population humaine (G) et intégreront le réservoir humain (A'), tandis que d'autres, dont l'adaptation est sub-optimale, ne se propageront pas entre les humains. Que ce soit dans le réservoir zoonotique ou humain, la réplication virale entraîne l'apparition de mutations et, par conséquent, de nouveaux variants génétiques (B), qui seront sélectionnés en fonction de leur capacité à se répliquer dans l'hôte.

## Chapitre TROIS

---

# RÉPLICATION DE VIRUS

# 0. INTRODUCTION

---

- Le processus d'infection d'une cellule par un virus peut être subdivisé en trois grandes étapes distinctes :
- **L'attachement**, la **pénétration** et la **décapsidation** qui mènent à l'internalisation du matériel génétique viral dans la cellule hôte.
- **L'expression des gènes** et la **réplication** qui engendrent respectivement la synthèse des protéines codées par le génome viral et la multiplication de ce dernier.
- **L'assemblage** et la **libération** qui aboutissent à la production et à la libération de particules virales infectieuses, prêtes à propager l'infection vers d'autres cellules.

# 1. L'attachement

---

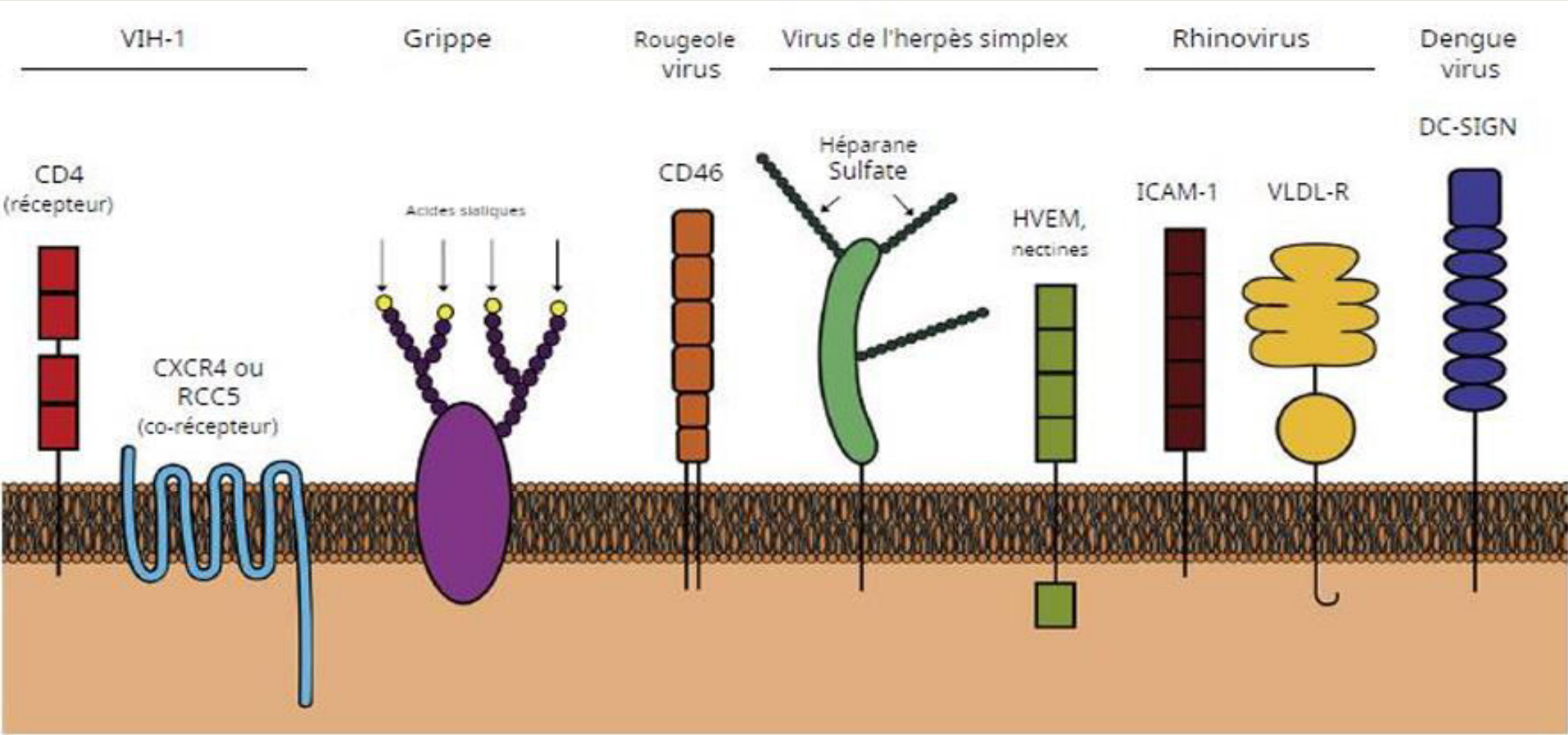
- Le début du processus d'infection commence par la rencontre entre le virus et la cellule cible, ce qui est appelé l'**adsorption**. Cela se produit lorsque le virus se lie à un récepteur spécifique situé à la surface de la cellule cible.
- Cette reconnaissance est généralement effectuée par une **protéine de surface** de la cellule hôte, dont l'expression est souvent restreinte à certains types de cellules ou de tissus. Il peut s'agir d'une protéine membranaire (le plus souvent), d'un glucide (souvent lié à une protéine), de protéoglycanes ou d'un glycosaminoglycane ,,,

# 1. L'attachement

---

- La reconnaissance du récepteur cellulaire est effectuée par un composant externe du **virion**. Pour les **virus enveloppés, ce sont les glycoprotéines** de l'enveloppe virale qui assurent cette reconnaissance du récepteur sur la cellule à infecter.
- Pour les **virus nus, cette interaction se produit par l'intermédiaire des protéines de la capsid**. L'interaction entre le virion et le récepteur constitue une liaison physique dont la formation de ponts hydrogènes, des liaisons électrostatiques et l'interaction de domaines hydrophobes.

# Exemples des récepteurs de surface cellulaire utilisés par des virus



## 2. Entrée virale dans la cellule hôte

---

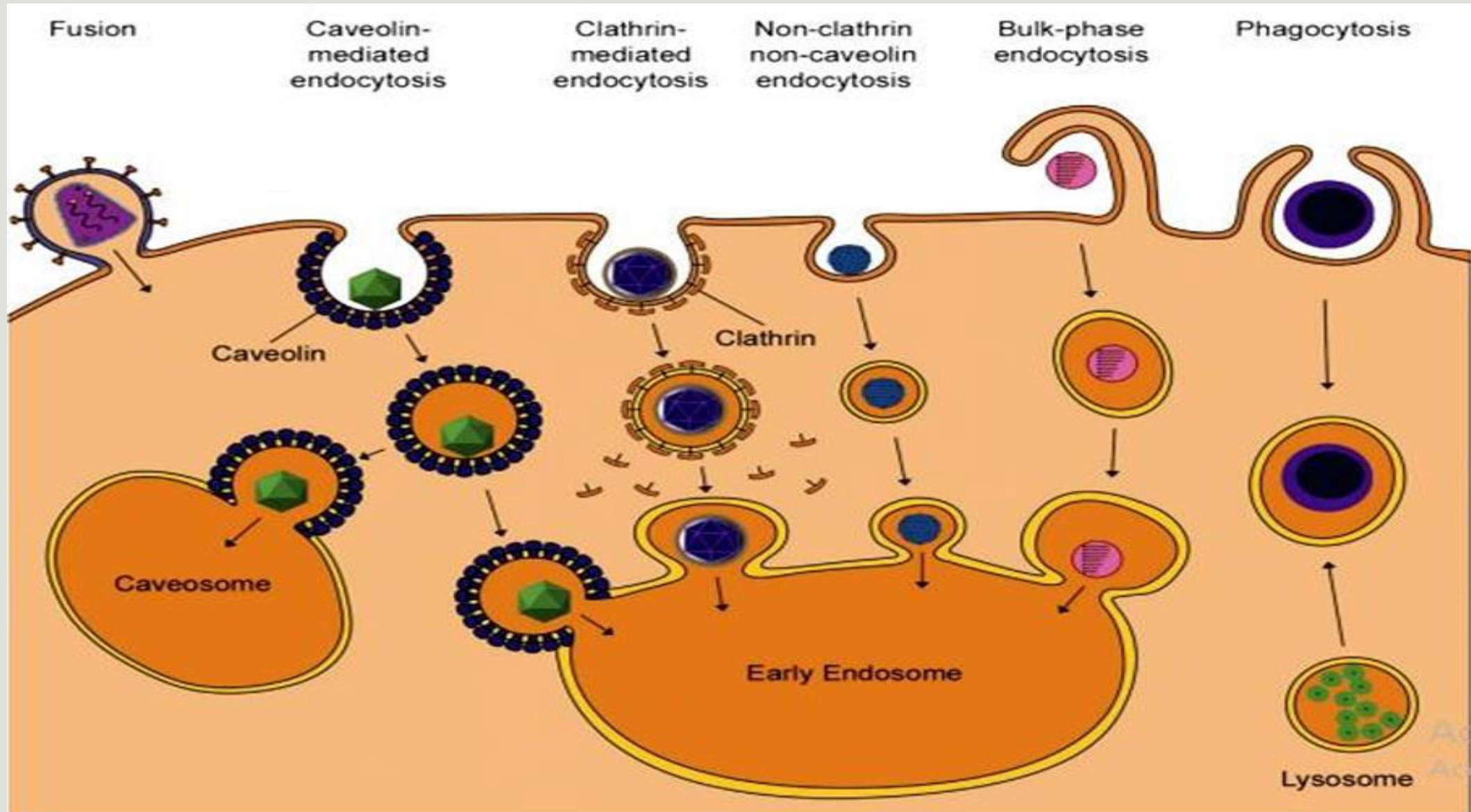
- L'attachement est suivi d'une pénétration rapide dans la cellule, pour éviter tous type de stress extracellulaire pouvant affecter le virion (exemple : flux de mucus), cette étape nécessite de l'énergie ; elle peut se faire selon plusieurs mécanismes :
- **a. Fusion** : utilisée exclusivement par les virus enveloppés : La fusion de l'enveloppe virale peut se produire au niveau de la membrane cellulaire ou dans des vésicules endocytosées.
- **b. Endocytose médiée par les récepteurs de surface** : les virus qui se lient par des ligands sont introduits dans des cavéoles recouvertes de clathrine ou bien de cavéoline et deviennent des vésicules endocytaires.
- Ces vésicules endocytaires vont par la suite perdre leur revêtement clathrine ou bien de cavéoline et fusionnent avec des « endosomes précoces » (vésicules acides de pH 6-6.5) et qui deviennent ensuite des « endosomes tardifs » (pH : 5-6). Ces dernières fournissent les matériaux aux lysosomes (riches en enzymes digestives).

## 2. Entrée virale dans la cellule hôte

---

- **c. Endocytose médiée** par les récepteurs de surface indépendante de clathrine cavéoline.
- **d. Endocytose en masse massive** : il y a une formation d'une vésicule qui engloutit toutes les molécules présentes dans le liquide extracellulaire y compris le virus
- **e. Phagocytose** : c'est une forme d'endocytose médiée par les récepteurs qui est utilisée par quelques cellules spécialisées pour engloutir des cellules entières (exemple du mimivirus).

# Mécanismes de pénétration des différents virus

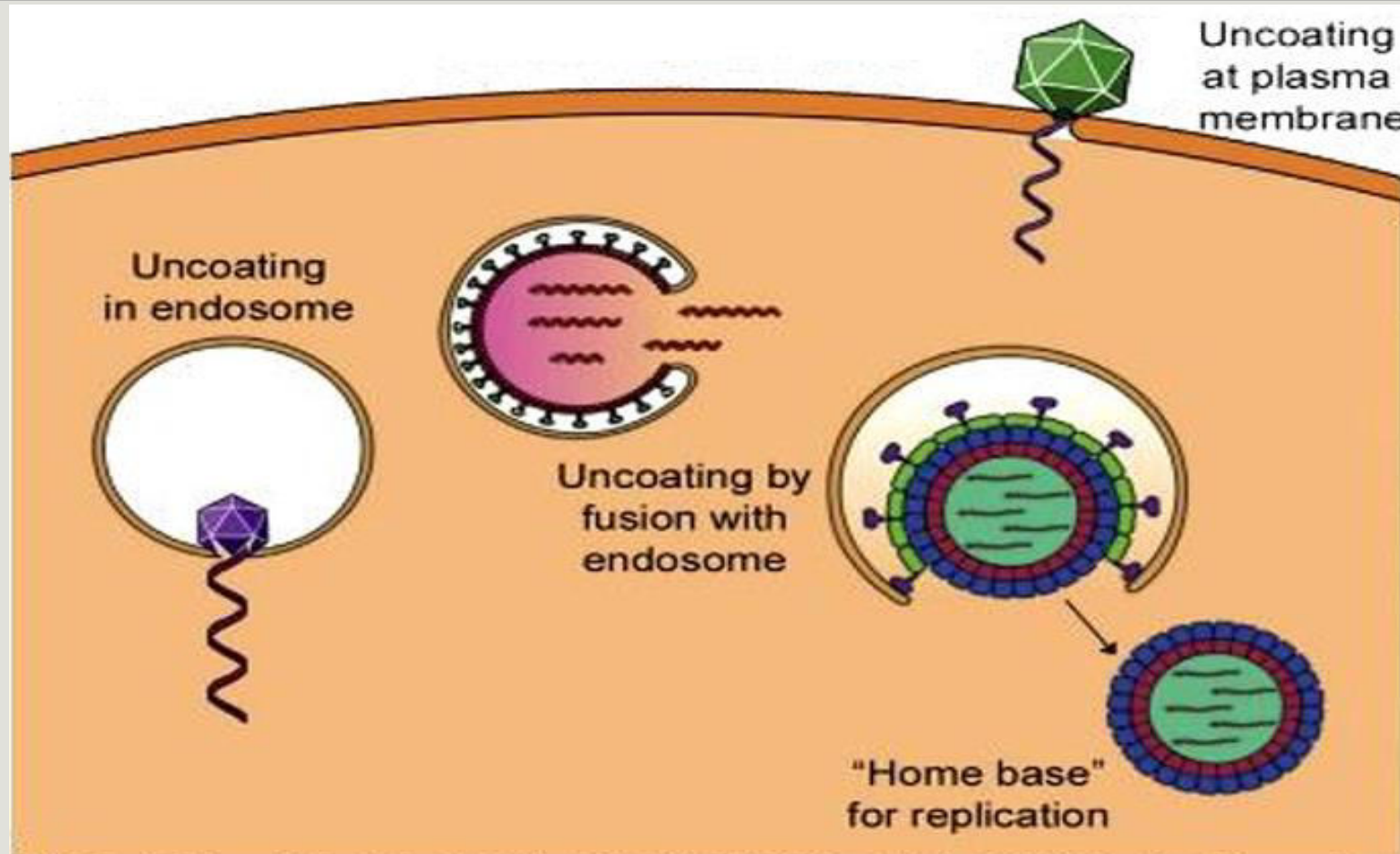


# 3. Désenveloppement - décapsidation

---

- Cette étape assure, après l'entrée du virus dans la cellule, la **libération du génome viral** par la perte de l'enveloppe (pour les virus enveloppés) et la dégradation de la capsid. Voici quelques exemples :
- Le rhinovirus entre par endocytose médiée par des récepteurs dans des vésicules recouvertes de clathrine, dans l'endosome acide, une protéine virale VP1 forme des pores dans l'endosome, ce qui mène à la libération du génome.

# Mécanismes de Désenveloppement - décapsidation



# 4. Transport viral dans la cellule hôte

---

- Le transport des virus à l'intérieur de la cellule hôte dépend de deux types de filaments protéiques du cytosquelette : **les microfilaments d'actine et les microtubules**.
- En effet, il existe une certaine polarité au sein de la cellule. le pôle positif du cytosquelette est situé à la périphérie cellulaire, tandis le pôle négatif est localisé au centrosome.
- Le transport viral est assuré par des protéines motrices spécifiques qui sont associées aux microtubules : les **kinésines** qui sont responsables du transport antérograde, et les **dynéines** qui prennent en charge le transport rétrograde (vers le centrosome). Les dynéines nécessitent la présence de la dynactine comme co-facteur

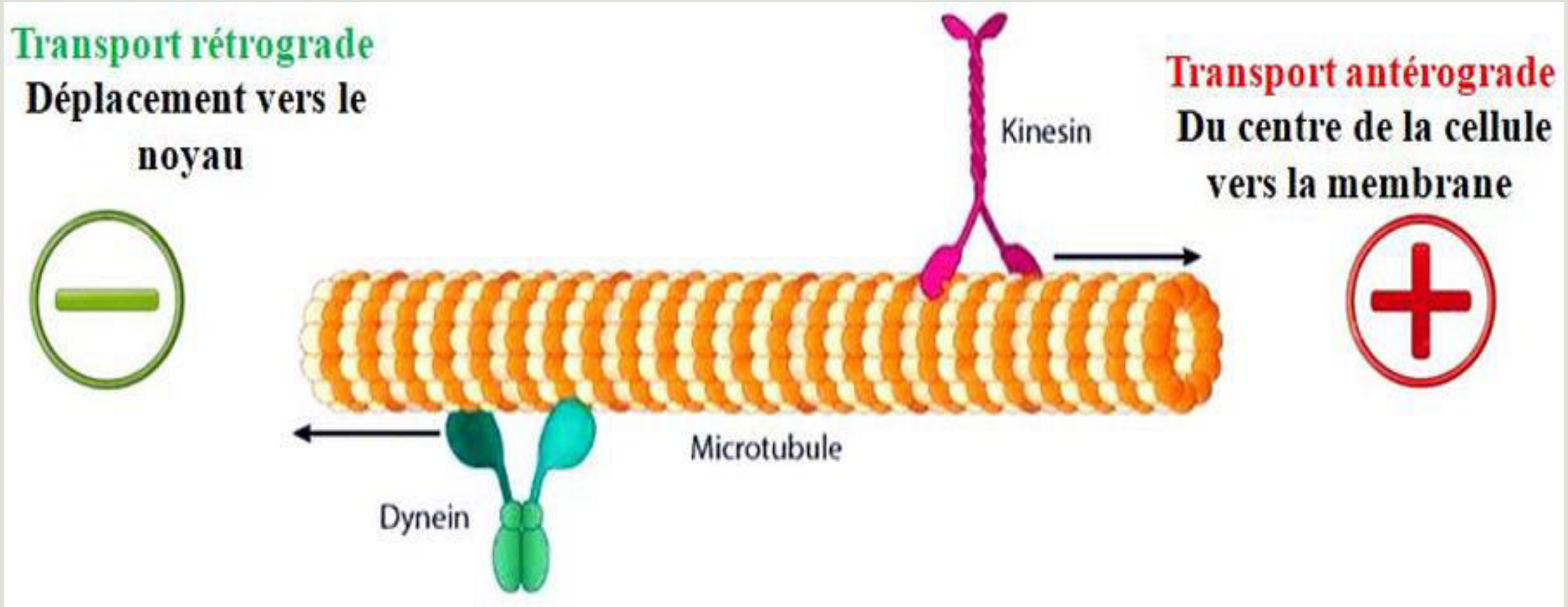
# 4. Transport viral dans la cellule hôte

---

5.1. **Transport viral rétrograde**: le virus introduit à la cellule (dans des vésicules endocytaires ou en tant que virus libre) traverse le cortex d'actine pour être transportés par la dynéine/dynactine le long des microtubules vers le centre organisateur microtubulaire de la cellule, puis les virus peuvent être acheminés vers le noyau.

5.2. **Transport viral antérograde**: Dans le cas du bourgeonnement viral à la membrane plasmique, le réseau microtubulaire reliant le centrosome à la périphérie est utilisé, grâce aux moteurs du transport antérograde de la famille des kinésines. le HIV et le SIV, utilisent la protéine structurale Gag pour se lier à des moteurs de type kinésine, permettant le transport le long des microtubules.

# Transport antérograde/rétrograde et protéines motrices

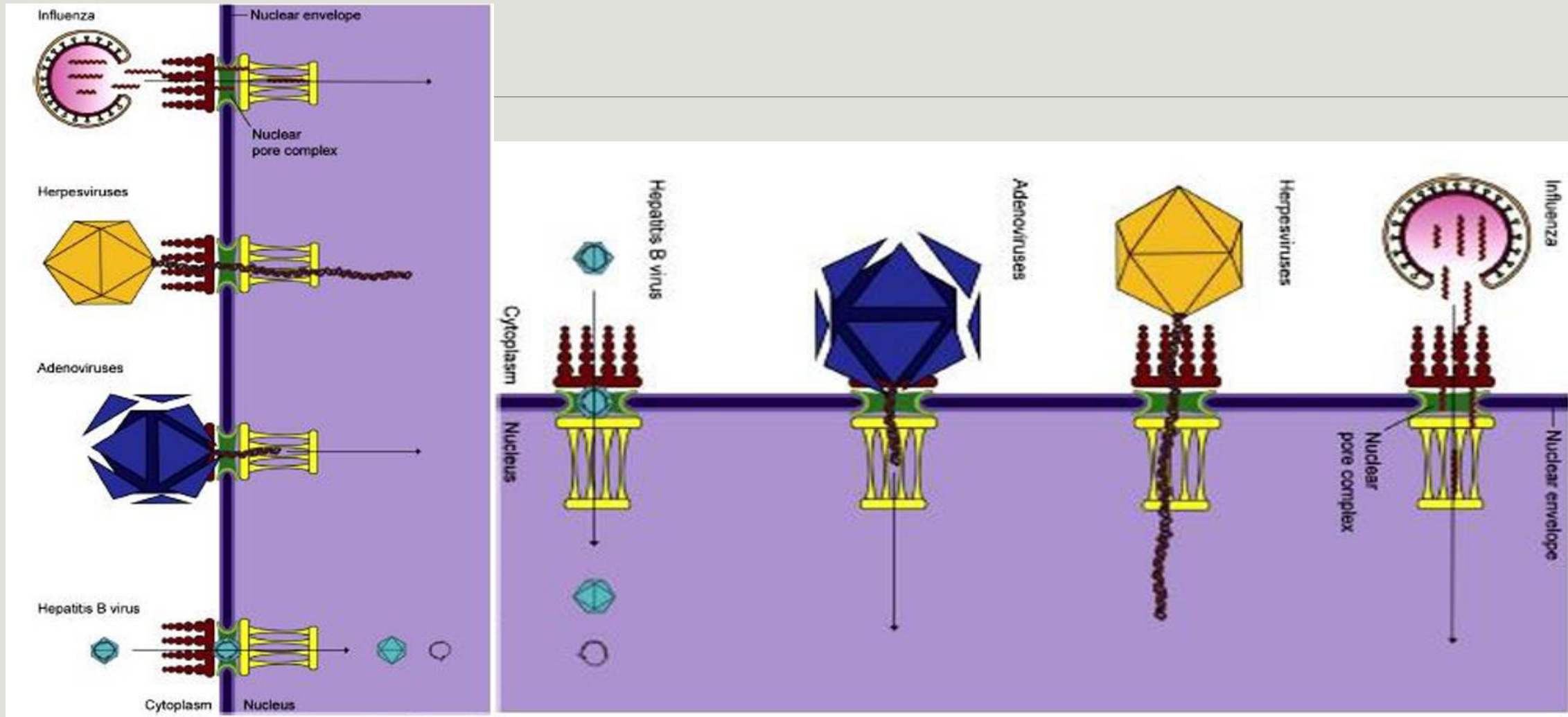


# 5. Entrée dans le noyau

---

- L'entrée du génome viral dans le noyau cellulaire est un processus complexe et hautement régulé qui varie en fonction du type de virus, voici quelques exemples:
- **Adénovirus** : la capsid de l'adénovirus se fixe au complexe de pores nucléaires, les moteurs moléculaires perturbent la capsid, libérant ainsi l'ADN viral dans le noyau.
- **Herpes virus** : la capsid atteint le complexe du pore nucléaire, après un changement de conformation et ouverture de l'anneau "portail" au sommet de la capsid, l'ADN est éjecté dans le noyau.
- **Hépadnavirus** : Les capsides pénètrent dans les pores nucléaires, mais en raison de leur taille volumineuse, elles ne peuvent traverser les filaments disposés en panier. Par conséquent, les capsides matures, contenant l'ADN, subissent un désassemblage dans le panier, libérant ainsi le génome viral circulaire dans le nucléoplasme.
- **Orthomyxovirus** : Les ribonucléoprotéides sont libérées de l'endosome dans le cytoplasme suite à la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane de l'endosome. Ces ribonucléoprotéides se dispersent en direction du complexe de pores nucléaires, pénétrant dans le noyau via un mécanisme de transport actif.

# Exemples d'entrée du génome viral de quelques virus dans le noyau cellulaire



# TD 2

---

## ➤ RÉPLICATION DE VIRUS :

➤ VIRUS A ADN                      GPE1

➤ VIRUS A ARN                     GPE2

## ➤ PICORNAVIRUS:

➤ ENTÉROVIRUS                    GPE3

➤ RHINOVIRUS                     GPE4

➤ Généralités – Classification – Structure – Cycle de Réplication – Diagnostic Biologique

➤ **ENVOYER LA SYNTHÈSE INDIVIDUELLEMENT VIA LE LIEN EN DESSOUS**

# Chapitre QUATRE

---

# EXPRESSION GÉNIQUE VIRALE

# 1. INTRODUCTION

---

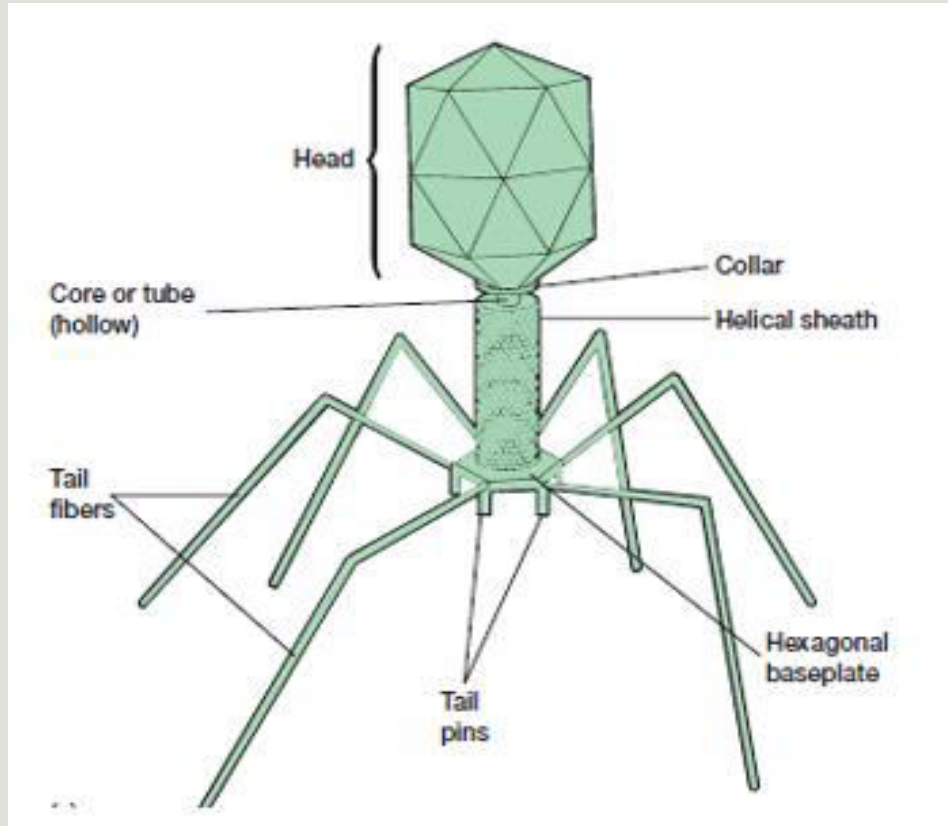
- L'expression virale chez les procaryotes, tels que les **bactéries**, est un processus fascinant qui révèle les mécanismes complexes par lesquels les virus interagissent avec leurs hôtes pour assurer leur propre réplication.
- Les procaryotes **sont des cibles des bactériophages**, le terme "phage" provient du grec "phagein", signifiant "manger", ils représentent les entités biologiques les plus abondantes de la terre.
- L'expression génique de ces derniers **implique des interactions complexes entre les composants viraux et ceux de la cellule hôte.**

# 1. INTRODUCTION

---

➤ Le processus débute généralement par **l'adsorption du virion** à la surface de la bactérie, suivie de l'injection de l'ADN viral dans la cellule hôte. Une fois à l'intérieur, l'ADN viral peut suivre différentes voies, soit s'engager dans la réplication immédiate et la synthèse des composants viraux, soit s'intégrer dans le génome bactérien pour établir un état lysogène.

## 2. Phages lytiques : exemple du phage T4

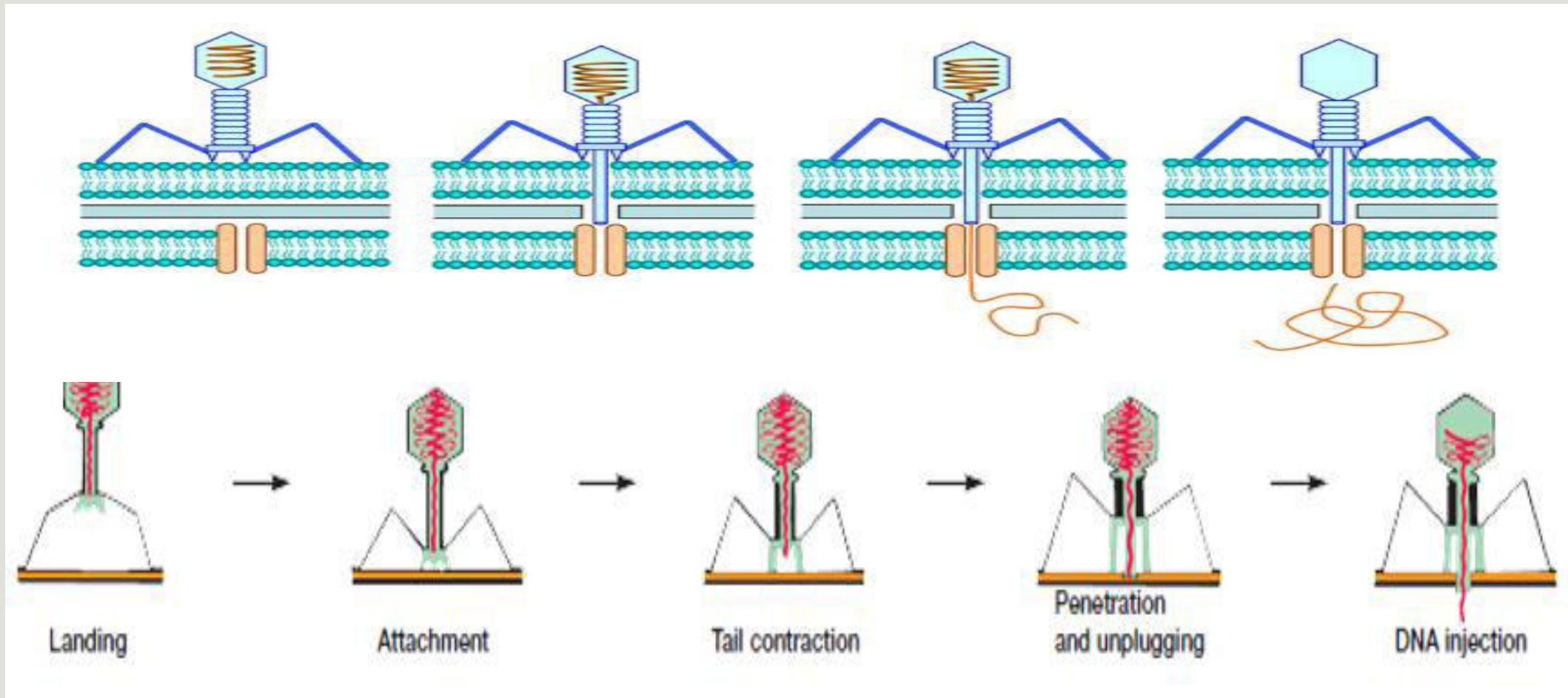


- Le phage T4, un bactériophage appartenant à la famille des Myoviridae, infectant spécifiquement l'E. coli, se distingue par sa structure complexe, il est doté d'une capsidie **icosaédrale** comportant un génome d'ADN double brin linéaire codant pour plus de 300 protéines, la plaque basale porte à la fois des fibres caudales longues et courtes.

# Cycle viral lytique

---

a. **Fixation** L'adsorption du phage T4 implique plusieurs structures de queue, qui commence lorsque la fibre de queue entre en contact avec le site récepteur (lipopolysaccharide) formant progressivement une plaque de base sur la surface cellulaire. La liaison est probablement due à des interactions électrostatiques et est influencée par le pH et la présence d'ions tels que  $Mg^{2+}$  et  $Ca^{2+}$ .



## Fixation du phage T4 et injection du génome

# Cycle viral lytique

---

## ➤ b. **Pénétration :**

- Après que la plaque de base se soit solidement fixée à la surface cellulaire, des changements conformationnels se produisent dans la plaque de base et la gaine
- L'ADN est ensuite extrudé de la tête, à travers le tube de queue, et dans la cellule hôte. Le tube peut interagir avec la membrane plasmique pour former un pore à travers lequel l'ADN passe.

# Cycle viral lytique

---

- c. **Synthèse des acides nucléiques et des protéines du phage :**
- Peu de temps après l'injection de l'ADN du phage, la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines de l'hôte est interrompue, et la cellule est contrainte de produire des constituants viraux.
- La polymérase ARN d'E. coli commence à synthétiser l'ARN messenger du phage en moins de 2 minutes. Cet ARN messenger dirige la synthèse des facteurs protéiques et des enzymes nécessaires pour prendre le contrôle de la cellule hôte et fabriquer les acides nucléiques viraux.
- Certains enzymes spécifiques du virus dégradent l'ADN de l'hôte en nucléotides, arrêtant ainsi simultanément l'expression génique de l'hôte et fournissant la matière première pour la synthèse de l'ADN viral.
- En moins de 5 minutes, la synthèse de l'ADN viral débute.

# Cycle viral lytique

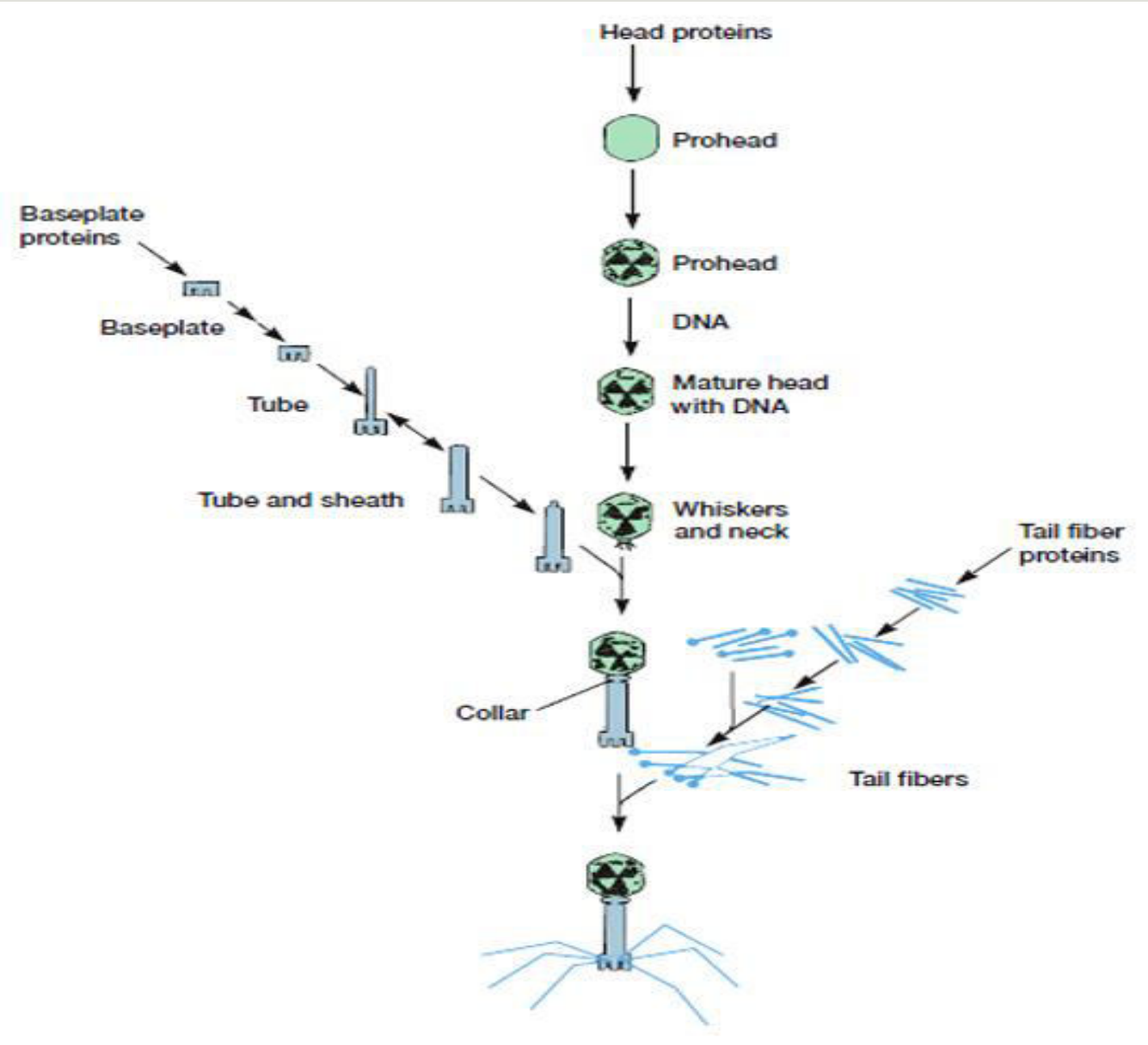
---

- d. **Assemblage** : L'ARN messenger produit après la réplication de l'ADN, dirige la synthèse de trois types de protéines : (1) les protéines structurales du phage, (2) les protéines qui aident à l'assemblage du phage sans devenir une partie de la structure du virion, et (3) les protéines impliquées dans la lyse cellulaire et la libération du phage.
- Les protéines nécessaires à l'assemblage du phage sont synthétisées simultanément puis utilisées dans quatre lignes de sous-assemblage relativement indépendantes.

# Cycle viral lytique

---

- Une fois la plaque de base terminée, le tube de queue est construit sur celle-ci et la gaine est assemblée autour du tube.
- La pro-tête ou procapside du phage est construite séparément à partir de plus de 10 protéines puis se combine spontanément avec l'assemblage de la queue. L
- La procapside est assemblée avec l'aide de protéines d'échafaudage qui sont dégradées ou éliminées après l'achèvement de la construction.
- Une protéine portail spéciale est située à la base de la procapside où elle se connecte à la queue. Les fibres de queue se fixent à la plaque de base après que la tête et la queue se soient réunies.

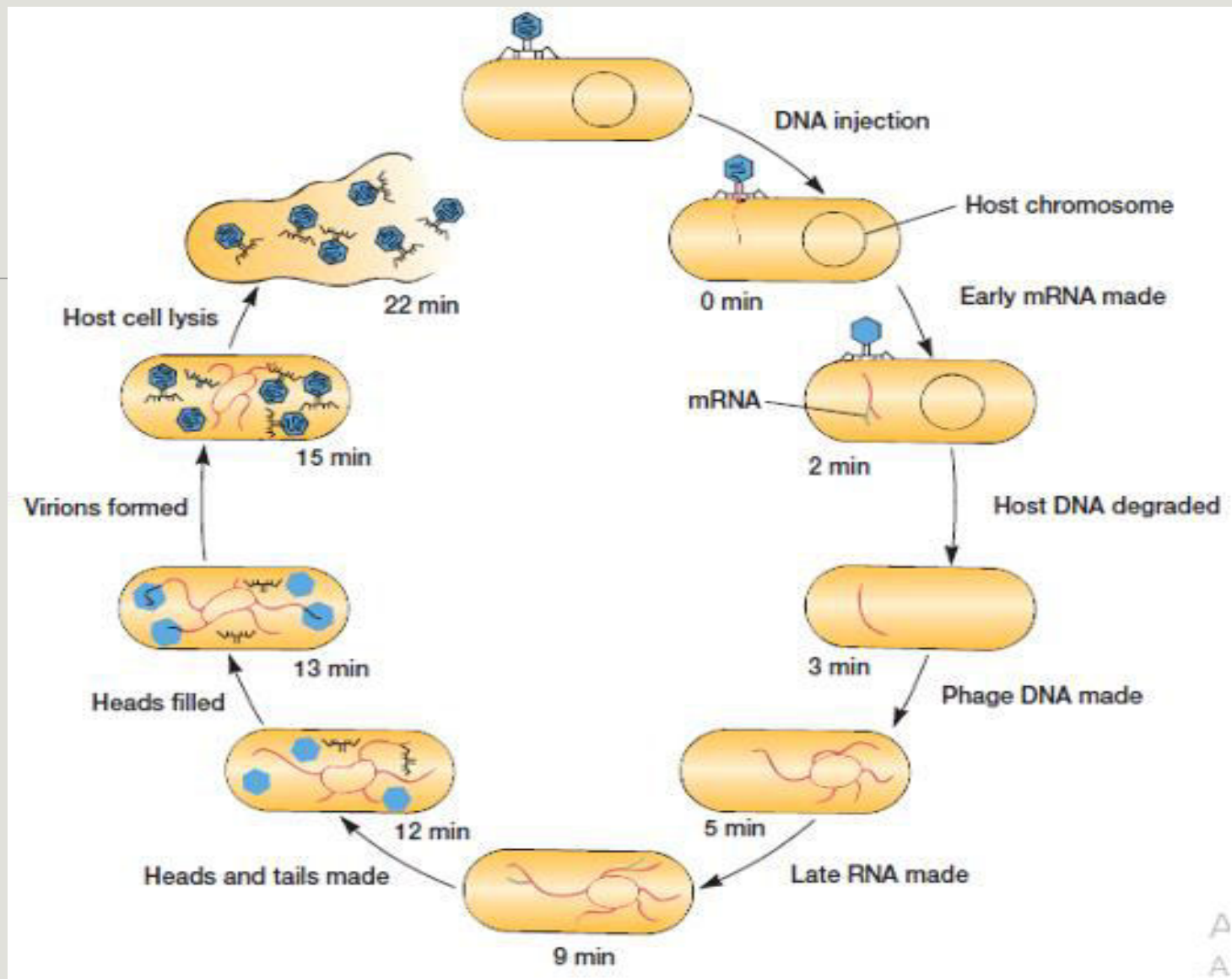


**Assemblage des nouveaux phages T4**

# Cycle viral lytique

---

➤ e. **Libération des phages** La lyse d'E. coli se produit après environ 22 minutes à 37 °C, et environ 300 particules de T4 sont libérées. Plusieurs gènes de T4 sont impliqués dans ce processus: l'un dirige la synthèse d'une endolysine qui attaque le peptidoglycane de la paroi cellulaire. Une autre protéine du phage appelée holine crée une lésion dans la membrane plasmique et permet à l'endolysine d'attaquer le peptidoglycane.



**Cycle viral du phage T4**

# Chapitre CINQ

---

# INTERACTIONS VIRUS-HÔTE

# 1. INTRODUCTION

---

- Les infections virales dépendent des interactions qui se produisent entre le virus et hôte. Les défenses mises en place par l'hôte peuvent agir directement sur le virus ou indirectement sur la réplication du virus en modifiant ou en tuant la cellule infectée.
- Les défenses non spécifiques de l'hôte fonctionnent au début de la rencontre avec le virus pour empêcher ou limiter l'infection pendant que les défenses spécifiques de l'hôte fonctionnent après l'infection l'immunité de récupération aux défis ultérieurs.
- Bien que les mécanismes de défense de l'hôte impliqués dans une infection virale particulière varient en fonction du virus, de la dose et du portail d'entrée, certains principes généraux des interactions virus-hôte sont résumés ci-dessous.

## 2. OBSTACLES À L'INFECTION: **Obstacles inhérents**

---

➤ L'hôte présente un certain nombre de barrières à l'infection qui sont inhérentes à l'organisme. Ceux-ci représentent la première ligne de défense qui a pour fonction de prévenir ou limiter l'infection.

### **a. Peau**

➤ La peau agit une barrière redoutable contre la plupart des virus et ce n'est qu'après que cette barrière que les virus seront en mesure d'infecter l'hôte. Quand les virus pénètrent dans les cellules hôtes en se liant d'abord à récepteurs spécifiques sur les cellules

# Quelques Récepteurs viraux

**Tableau 1**

<b>Virus</b>	<b>Récepteur</b>	<b>Type de cellule infecté</b>
VIH	CD4	Cellules T <sub>H</sub>
Virus d'Epstein-Barr	CR2 (récepteur du complément de type 2)	Lymphocytes B
Grippe A	Glycophorine A	De nombreux types de cellules
Virus du rhinocéros	ICAM-1	De nombreux types de cellules

# Dépendance du virus à la cellule hôte

---

- si un hôte n'a pas la valeur récepteur d'un virus ou si les cellules hôtes manquent d'un composant nécessaire pour la réplication d'un virus, l'hôte sera intrinsèquement résistant à ce virus.
- Par exemple, les souris manquent récepteurs des virus de la poliomyélite et sont donc résistants au virus de la poliomyélite. De même, les humains sont intrinsèquement résistants aux plantes et à de nombreux animaux. virus

## 2. OBSTACLES À L'INFECTION: **Obstacles inhérents**

---

### b. Mucus

- Le mucus recouvrement d'un épithélium agit comme une barrière pour prévenir l'infection des cellules hôtes.
- Dans certains cas, le mucus agit simplement comme une barrière, mais dans d'autres cas, Le mucus peut prévenir l'infection en entrant en compétition avec les récepteurs du virus Cellules.
- Par exemple, les familles d'orthomyxovirus et de paramyxovirus infectent les cellules hôtes en se liant aux récepteurs de l'acide sialique. Contenant de l'acide sialique, les glycoprotéines du mucus peuvent ainsi entrer en compétition avec les récepteurs cellulaires et diminuer ou empêcher la liaison du virus aux cellules.

## 2. OBSTACLES À L'INFECTION: **Obstacles inhérents**

---

### c. L'épithélium cilié:

- Entraîne l'élévateur mucociliaire, peut aider à diminuer l'infectiosité de certains virus.
- Il a été démontré que ce système est important dans les infections respiratoires puisque, lorsque l'activité de ce système est inhibé par des médicaments ou une infection, il y a une augmentation du taux d'infection avec un inoculum donné de virus.

### d. Ph:

- Le pH bas des sécrétions gastriques inactivent la plupart des virus.
- Cependant, les entérovirus sont résistants aux sécrétions gastriques et peuvent donc survivre et se répliquer dans l'intestin.

# Les Changements dans notre corps

---

- **LES Changements induits par les barrières** qui se produisent chez l'hôte en réponse à l'infection peuvent également aider à diminuer infectiosité virale. Nous pouvons cité par exemple:
- **Fièvre** peut aider à inhiber la réplication du virus en potentialisant d'autres défenses immunitaires et en diminuant la réplication du virus. La réplication de certains virus est réduit à des températures supérieures à 37 degrés C.
- **Les infiltrats inflammatoires** sont également de faibles pH et peuvent aider à limiter les infections virales en inactivant les virus.

# COMPOSANTES HUMORALES IMPLIQUÉES EN RÉSISTANCE AUX INFECTIONS VIRALES

---

## ➤ A. Non spécifique

➤ A nombre de composants humoraux du système immunitaire non spécifique résistance aux infections virales. Certaines d'entre elles sont constitutivement présentes tandis que d'autres sont induits par une infection.

1. IFN: est l'une des premières lignes de défense contre les virus car elle est induite tôt après le virus l'infection avant l'apparition de l'un des autres mécanismes de défense (par exemple, les anticorps, les cellules Tc, etc.). La période après laquelle l'IFN Les mises en place varieront en fonction de la dose de virus.

# Types et Propriétés des interférons

---

➤ Il existe trois types d'interféron, **IFN-alpha** (aussi connu sous le nom d'interféron leucocytaire), **IFN-bêta** (également connu sous le nom d'interféron de fibroblastes) et d'**IFN-gamma** (également connu sous le nom de interféron immunitaire). L'**IFN-alpha** et l'IFN-bêta sont également appelés l'interféron de type I et l'IFN-gamma de type II. Il y a environ 20 sous-types d'IFN-alpha, mais seulement un IFN-bêta et un IFN-gamma.

# Types et Propriétés des interférons

<b>Types et Propriétés de l'interféron</b>			
<b>Propriété</b>	<b>Alpha</b>	<b>Bêta</b>	<b>Gamma</b>
Désignations précédentes	IFN leucocytaire Type I	IFN des fibroblastes Type I	IFN immunitaire Type II
Gènes	>20	1	1
stabilité du pH2	Étable	Étable	Labile
Inducteurs	Virus (ARN>ADN) ARNdb	Virus (ARN>ADN) ARNdb	Antigènes, Mitogènes
Source principale	Leucocytes, épithélium	Fibroblastes	Lymphocytes
Propriété	Alpha	Bêta	Gamma

# Inducteurs de Interférons

---

- Les cellules normales ne contiennent pas d'IFN préformé et n'en contiennent pas. Elles sécrètent d'interféron de manière constitutive. C'est parce que l'interféron Les gènes ne sont pas transcrits dans les cellules normales.
- Transcription de l'IFN ne se produit qu'après l'exposition des cellules à un inducteur approprié.
- Les inducteurs de l'IFN-alpha et de l'IFN-bêta comprennent l'infection virale, le double ARN brin
- Les inducteurs de l'IFN-gamma comprennent les mitogènes et les antigènes (*c'est-à-dire* les choses qui activent les lymphocytes).
- Parmi les virus, l'ARN les virus sont les meilleurs inducteurs tandis que les virus à ADN sont de mauvais inducteurs d'IFN, à l'exception des poxvirus.

# Événements cellulaires dans l'induction d'interférons

---

- Les gènes des IFN ne sont pas exprimés dans les cellules normales parce que les cellules produisent une protéine répressive labile qui se lie à la région promotrice en amont du gène et inhibe transcription.

# Utilisations cliniques des interférons

Interféron	Usage thérapeutique
IFN-alpha, IFN-bêta	Hépatite B (chronique) Hépatite C Zona Virus du papillome Rhinovirus (à titre prophylactique seulement) Verrues
IFN-gamma	Lèpre lépromateuse Leshmaniose Toxoplasmose Granulomatose chronique (CGD)

# COMPOSANTES HUMORALES IMPLIQUÉES EN RÉSISTANCE AUX INFECTIONS VIRALES

---

## Complément

- Les virus ne corrigent pas le complément par la voie alternative.
- Cependant, l'interaction d'un anticorps fixateur du complément avec une cellule infectée par un virus, ou avec un virus enveloppé peut entraîner la lyse de la cellule ou du virus.
- Ainsi, en s'interfaçant avec le système immunitaire spécifique, complétez également joue un rôle dans la résistance aux infections virales.

# COMPOSANTES HUMORALES IMPLIQUÉES EN RÉSISTANCE AUX INFECTIONS VIRALES

---

## Cytokines Les cytokines

Autres que l'IFN peuvent également jouer un rôle dans la résistance au virus Infection. Facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ), interleukine-1 (IL-1) et l'IL-6 ont montré des activités antivirales *in vitro*. Ces cytokines sont produites par des macrophages activés, mais leur La contribution à la résistance *in vivo* n'a pas été entièrement élucidée.

# Effets antiviraux des anticorps

Cible	Agent	Mécanisme
<b>Virus gratuit</b>	Anticorps seuls	Blocs se liant à la cellule Bloque l'entrée dans la cellule Blocs d'enrobage du virus
	Anticorps + Complément	Dommmages à l'enveloppe du virus Opsonisation du virus
<b>Cellule infectée par le virus</b>	Anticorps + Complément	Lyse de la cellule infectée Opsonisation de la cellule infectée
	anticorps liés aux cellules infectées	ADCC par des cellules K, des cellules NK et/ou macrophages

# COMPOSANTS CELLULAIRES

---

➤ En plus des obstacles et des composants humoraux impliqués dans la résistance et la récupération des infections virales, Il existe plusieurs cellules différentes qui jouent un rôle dans nos défenses antivirales.

➤ A. **NON SPECIFIQUES:**

1. **Macrophages**: par vertu de l'emplacement à divers endroits dans le corps, les macrophages sont l'un des premières cellules à rencontrer des virus. Des preuves expérimentales suggèrent que ces cellules jouent un rôle important dans la résistance aux infections virales.

# 1. Macrophages:

---

- De plus, les animaux chez lesquels les macrophages ont été appauvris sont plus sensibles à l'infection par une variété de virus. Les macrophages contribuent aux défenses antivirales de plusieurs façons.
- ✓ *Intrinsèque activité antivirale - Les macrophages peuvent être infectés par des virus. Mais de nombreux virus sont incapables de se répliquer dans les macrophages. Les macrophages qui sont activés (par exemple par l'IFN- $\gamma$ ) sont encore plus capables de résister à la réplication virale. Ainsi, les macrophages aident à limiter les infections virales en raison de leur capacité intrinsèque à prévenir la réplication de virus.*

# 1. Macrophages:

---

- *Extrinsèque activité antivirale - Les macrophages sont également capables de reconnaître cellules infectées par le virus et de les tuer. Ainsi, les macrophages contribuent également aux défenses antivirales en raison de leur activité cytotoxique.*
- *Production d'IFN - Les macrophages sont une source d'IFN.*

# 2. Cellules NK

- Des preuves expérimentales suggèrent également que les cellules NK jouent également un rôle dans résistance aux infections virales.
- De plus, les patients présentant un faible taux de NK l'activité cellulaire sont plus sensibles aux récives avec l'herpès simplex virus de type 1. Les cellules NK agissent en reconnaissant et en tuant le virus infecté Cellules. Les activités des cellules NK peuvent être renforcé par l'IFN- $\gamma$  et l'Il-2

# B. SPÉCIFIQUE

---

Les Lymphocytes:

- Lymphocytes T jouent un rôle majeur dans la guérison des infections virales.
- Lymphocytes T cytotoxiques (CTL) générés en réponse à des antigènes viraux sur des cellules infectées peut tuer cellules infectées, empêchant ainsi la propagation de l'infection.
- Lymphocytes T auxiliaires participent à la génération de CTL et aident les lymphocytes B à anticorps.
- De plus, les lymphokines sécrétées par les lymphocytes T peuvent recruter et activer les macrophages et les cellules NK, mobilisant ainsi une attaque concertée dans le virus.

## Chapitre SIX

---

# DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

# INTRODUCTION

---

- La majorité des infections virales présentent un tableau clinique très évocateur et régressent d'elles-mêmes sans que le clinicien ait recours au diagnostic virologique.
- Par contre, dans certaines situations, le diagnostic précis d'un virus responsable de la pathologie observée est nécessaire et il faut faire appel au laboratoire de Virologie pour:
  - ✓ *Apporter la preuve de l'origine virale des signes cliniques observés et diagnostiquer le virus en cause (ex : hépatites, herpès) suivre l'évolution biologique de l'infection (ex : quantification du virus dans le sang : VIH, VHB, VHC),*

# INTRODUCTION

---

- ✓ *Suivre une évolution biologique de l'infection (ex : VIH, Hépatite B),*
- ✓ *Permettre une décision thérapeutique et juger de l'efficacité des traitements antiviraux (ex : traitement d'une infection à cytomégalovirus par ganciclovir),*
- ✓ *Prévenir la transmission d'infections virales à l'occasion du don de sang, d'organes et de tissus,*
- ✓ *Apprécier l'état immunitaire (ex : rubéole),*
- ✓ *Etudier les marqueurs sériques en population (ex : enquêtes de prévalence, études épidémiologiques)*

# INTRODUCTION

---

➤ Le diagnostic virologique doit se faire uniquement dans des conditions précises, Les infections virales fréquentes chez les sujets immunodéprimés nécessitent tout particulièrement des diagnostics rapides et le suivi des traitements antiviraux. Virus oncogènes,

➤ Il existe 02 méthodes:

1- Diagnostic direct: détection du virus lui même ou un de ses composants (génomme, antigènes)

2- Diagnostic indirect: la mise en évidence de la réaction immunitaire spécifique contre le virus (anticorps Ac)

# 1-DIAGNOSTIC DIRECT

---

- Recherche de Virus et de ses constituants
- Les virus ne sont pas visibles en microscopie optique. Plusieurs approches sont possibles pour montrer la présence d'un virus responsable d'une infection :
  - ✓ *L'identification directe des cellules infectées au sein des prélèvements des patients*
  - ✓ *L'amplification du virus par inoculation des prélèvements aux cultures cellulaires*
  - ✓ *L'amplification du génome virale (ex : particules virales présentes dans le plasma).*
- Les méthodes avec amplification sont les plus sensibles, cependant tout dépend de la charge virale du prélèvement laquelle est variable selon le moment (primo-infection) selon l'état immunitaire du sujet (risque élevé chez les sujets immunodéprimés).

# Les prélèvements

---

- Différents types de prélèvements peuvent être utilisés pour la recherche de virus. On peut utiliser le sang (virémie), les selles, les sécrétions nasales, les urines, les prélèvements cutanés (vésicules, ulcérations), les prélèvements génitaux, les liquides de lavage broncho-alvéolaire (LBA), les liquides céphalo-rachidien (LCR).
- Les virus sont fragiles, ils sont présents dans les cellules infectées qui elles mêmes survivent dans des conditions particulières.
- Plusieurs éléments conditionnent la réussite d'un bon prélèvement et l'aboutissement au diagnostic d'une infection virale:
  - ✓ Sang: virémie: plusieurs virus

# Les prélèvements

---

- ✓ Selles: entérovirus, virus polio, rotavirus
- ✓ Prélèvements respiratoires: écouvillonnage nasal, aspiration bronchique, lavage broncho-alvéolaire Paramyxovirus, adénovirus
- ✓ Urines: CMV, rubéole
- ✓ Prélèvements cutanés: vésicules (HSV, VZV)
- ✓ LCR: HSV
- ✓ Prélèvement oculaire: par écouvillonnage conjonctival, conjonctivite (adénovirus), kératite (HSV, VZV)
- ✓ Liquide amniotique (CMV, VZV)

# Les prélèvements

---

- Le prélèvement doit être bien fait (quantité suffisante, bonnes conditions de transport, transfert rapide vers le laboratoire),
- Le choix du site de prélèvement doit être fait selon les signes cliniques, selon les virus recherchés et en fonction de la physiopathologie de l'infection virale,
- L'identification du nom, prénom date de prélèvement et lieu de prélèvement sont indispensables; les principaux signes cliniques peuvent aider et orienter la recherche des virus (feuille de prescription systématiquement associée aux tubes).
- Il faut souligner le caractère infectieux des prélèvements (Hépatite B, VIH) qui imposent un conditionnement protégé.
- Le transport vers le labo, tjrs respecter les conditions de transport : 4° dans des carboglace, doit être rapide ne dépasse pas 36 heures ,sinon il faut congelé à -80°,
- règles de sécurité +++ +/- traitement pour décontamination

# La recherche de virus par cultures cellulaires

---

- les techniques d'isolements de virus en cultures cellulaires étaient les plus utilisées, elles sont de plus en plus abandonnées au profit des techniques de détection des antigènes viraux et surtout de celles d'acides nucléiques (PCR).
- Cependant, il peut être utile de faire des isolements de virus pour préparer des stocks importants de virus complets vivants et infectieux (caractérisation des types de souches virales : épidémies, recherche de mutations de résistance au traitement : HIV, CMV, HBV).

# La recherche de virus par cultures cellulaires

---

- Les cultures cellulaires utilisent des lignées de cellules d'origine humaine ou animale. On citera les cellules épithélioïdes humaines en lignée continue (Hela, Hep, KB) ou les cellules fibroblastiques humaines (MRC5 : pour les CMV).
- Chaque virus a un tropisme cellulaire propre
- Les signes de multiplication virale induisent l'apparition de l'effet cytopathogène (ECP) défini par un changement de l'aspect des cellules, visible en microscopie optique (accumulation des virus produits ou des antigènes dans le noyau, ou dans le cytoplasme des ce
- La confirmation fait appel à des méthodes immunologiques:
  - ✓ IF ou ELISA: par des Ac monoclonaux spécifiques
  - ✓ Séroneutralisation avec des antisérums:
    - *inhibition de l'ECP virus cytopathogènes*
    - *inhibition de l'hémagglutination virus hémmagglutinantsllules infectées)..*

# La recherche des génomes viraux

---

- Les techniques de **PCR** sont les plus utilisées. **Elles sont sensibles**, elles sont **spécifiques de chaque type de virus**. Les appareils de PCR en temps réel constituent un progrès important puisqu'ils permettent des diagnostics rapides. L'application de ces techniques permet le diagnostic de divers virus nuisibles à l'homme
- Elles sont **quantitatives** et permettent de **suivre l'efficacité d'un traitement antiviral**. L'exemple du VIH est intéressant car il a permis le développement de techniques différentes pour la quantification de l'ARN VIH plasmatique (technique de DNA branché et RT-PCR).

# La Recherche des antigènes viraux

---

- La recherche des **antigènes viraux** consiste **à identifier l'infection virale** directement au sein des cellules infectées présentes dans les prélèvements des patients. Le meilleur exemple est celui du diagnostic des infections respiratoires. A partir des prélèvements naso-pharyngés, on peut rechercher les antigènes viraux dans les cellules du nez ou de la gorge et dans les LBA.
- Les virus grippaux, le virus respiratoire syncytial (VRS), les virus parainfluenzae s'accumulent dans le cytoplasme des cellules infectées.

# La Recherche des antigènes viraux

---

- Les antigènes viraux peuvent être visualisés par technique d'immunofluorescence, en utilisant des anticorps spécifiques de chaque virus marqués par la fluoréscéine.
- On utilise des anticorps monoclonaux. Cette technique est simple et rapide (une à deux heures), elle permet de rechercher simultanément plusieurs virus sur un même prélèvement.

## Autres Méthodes:

- ELISA
- Agglutination: +++ rapidité exp: rotavirus dans les selles

# La Recherche de virus résistants

---

- La technique la plus utilisée est celle du séquençage des gènes cibles (ex : reverse-transcriptase, protéase du HIV). L'analyse des séquences obtenues permet d'identifier les mutations induites par la réplication virale en présence d'antiviral

# Microscopie électronique

---

- Moyen de diagnostic possible
- Morphologie du virus par image caractéristique
- Exp: rotavirus ( forme de roue) coronavirus (forme de couronne)
- +++ nouveaux virus

## 2- DIAGNOSTIC INDIRECT RECHERCHE DES ANTICORPS, SÉROLOGIES VIRALES

---

- L'infection virale est le plus souvent suivie par une réponse immunitaire humorale traduite par la production d'anticorps spécifiques des antigènes du virus (immunoglobulines IgG et IgM).
- La connaissance d'un statut sérologique présente différents intérêts :
  - ✓ Elle permet de **connaître l'état immunitaire** du sujet : un titre positif permet d'affirmer que le sujet est immunisé et a rencontré une fois le virus dans sa vie (CMV, HIV, Rubéole) ou bien qu'il est vacciné (hépatite B).
  - ✓ Elle permet aussi de **suivre l'évolution** de l'infection virale (EX. Ac anti HBc et HBs).

# 2- DIAGNOSTIC INDIRECT RECHERCHE DES ANTICORPS, SÉROLOGIES VIRALES

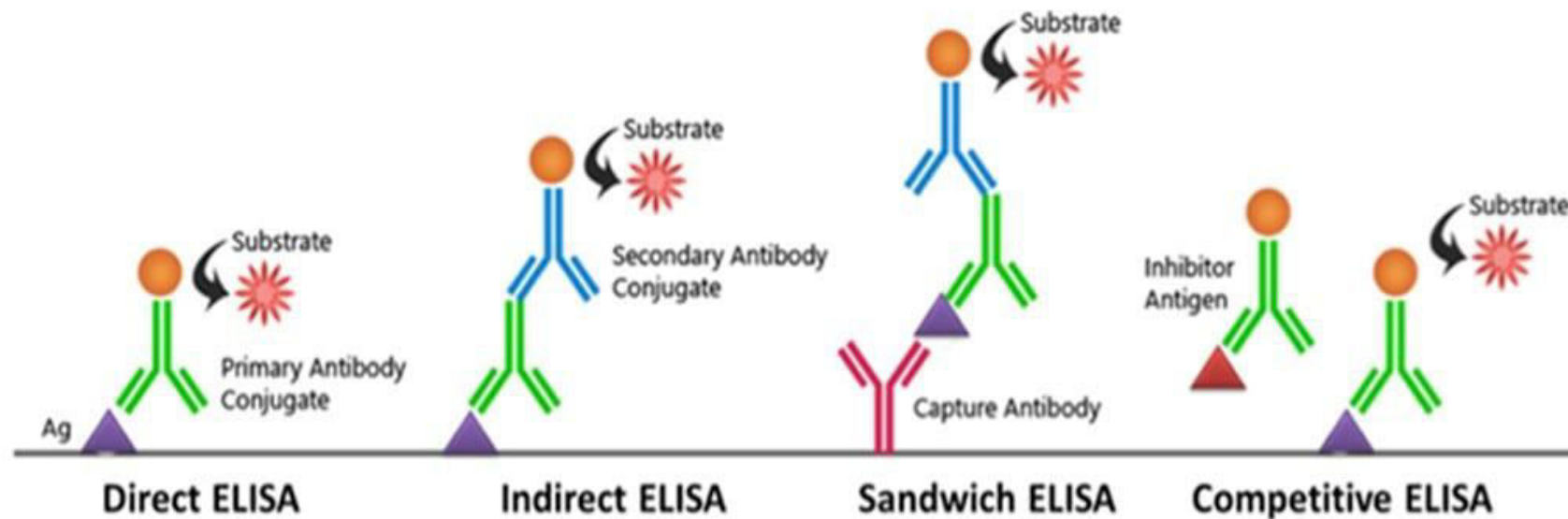
---

## Prélèvements

- Les anticorps sont présents dans les différents liquides biologiques de l'organisme et notamment dans le sang.
- Différentes techniques sont utilisées : ELISA, agglutination, Western blot et immunoblot.
- L'ELISA est devenue la technique la plus utilisée car elle est **rapide, simple spécifique** et **adaptable sur automate**.
- Elle permet **d'utiliser différents types** d'antigènes : **lysats** de virus, **protéines** virales natives, protéines de recombinaison génétique ou peptides de synthèse.
- Ceci permet des sérologies analytiques selon les antigènes utilisés (exemple suivi de l'infection par le virus de l'hépatite B)

# ELISA

## Enzyme-Linked Immunosorbent Assays



## 2- DIAGNOSTIC INDIRECT RECHERCHE DES ANTICORPS, SÉROLOGIES VIRALES

---

- **Immuno fluorescence** . m.e.e du complexe (Ac-Ag) par des Ig humaines \* par un fluorochrome fluoresceine
- **Inhibition de l'hémagglutination**: pour les virus possédant une hémagglutinine  
**Principe**: inhiber une fonction propre du virus ( hémagglutination) Ag (utilisé) + sérum du patient + GR: Réaction - : Ag-GR: hémagglutination Réaction +: Ag-Ac-GR: sédimentation Il y'a des tests rapides utilisent des réactions « témoin » .

# 3- INTERPRÉTATION DES RÉSULTAT

---

- Le plus souvent, **l'isolement, l'identification** d'un virus ou la quantification d'un des constituants dans un produit pathologique tel qu'un LCR, une aspiration nasale, un prélèvement de gorge est en faveur de l'étiologie virale de l'infection.
- Il faut se souvenir que **la présence d'un virus est la traduction de la réplication virale** dans les tissus pouvant aboutir à une **cytolyse** dont découlent en partie les signes cliniques. Il peut aussi exister des portages à l'état latent de certains virus.
- Chaque cas doit donc **être analysé** et **interprété** selon le contexte clinique, l'âge et le terrain

# 3- INTERPRÉTATION DES RÉSULTAT

---

- L'interprétation des sérologies virales n'est pas toujours facile.
- il faut garder à l'esprit que la réponse immune est différente d'un sujet à l'autre (ex : vaccination contre la rubéole) qu'il n'y a pas de relation directe entre le titre d'anticorps et la symptomatologie clinique.
- La quantification du titre d'anticorps est intéressante pour effectuer le suivi clinique en primo infection notamment. Par contre, **les sérologies virales sont peu informatives chez les sujets immunodéprimés.**
- Chez le nouveau-né, la présence d'anticorps IgG maternels gêne l'interprétation des sérologies pendant six à douze mois.

# 3- INTERPRÉTATION DES RÉSULTAT

---

- La **recherche des IgM**, qui sont produites par l'enfant et ne passent pas la barrière placentaire, peut être contributive (rubéole), la recherche directe du virus peut aussi permettre un diagnostic rapide (infection congénitale à cytomégalovirus).
- Délai d'apparition des anticorps (variable /virus)
- État immunitaire du sujet (immunodéprimé, nouveau-né)
- Interprétation: 02 sérums: précoce (début des signes cliniques) et tardif ( 15 à 20j )  
Séroconversion ou ascension significative du taux d'Anticorps IgM +++ parfois indicateur de primo-infection

# 3- INTERPRÉTATION DES RÉSULTAT

---

La négativité des résultats des examens virologiques peut les faire apparaître souvent comme des examens peu contributifs. En fait, ils sont souvent prescrits trop tardivement (après avoir éliminé un problème bactérien ou parasitaire), ou ont été acheminés tard, dans de mauvaises conditions. Enfin, la demande mal formulée, ou sans orientation clinique peut aussi être à l'origine d'un échec de diagnostic.

# CONCLUSION

---

- Les examens virologiques deviennent particulièrement **contributifs** grâce au développement de nouvelles techniques rapides sensibles et spécifiques pour la détection des virus.
- Elles permettent le **diagnostic** et le **suivi thérapeutique** d'infections chroniques (HIV, HBV;....) ou d'infections sévères chez les sujets immunodéprimés.
- Il faut souligner la **nécessité de contacts** entre **cliniciens** et **biologistes** pour orienter le choix des examens, cibler les recherches selon chaque pathologie observée et adapter les traitements.

# TD-3

---

## ➤ VIRUS ONCOGÉNIQUES

- TUMORAUX À ADN **Gpe 1**
- TUMORAUX À ARN (Rétrovirus) **Gpe 2**

## ➤ VIRUS RESPIRATOIRE

- SYNCYTIAL ET ADÉNOVIRUS, **Gpe3**
- PARAINFLUENZA, **Gpe4**

➤ Généralités – Classification – Structure – Cycle de Réplication – Diagnostic Biologique

➤ **ENVOYER LA SYNTHÈSE INDIVIDUELLEMENT VIA LE LIEN EN DESSOUS**

## Chapitre SEPT

---

# PATHOGÉNÈSE DES INFECTIONS VIRALES

# 1- INTRODUCTION

---

- La pathogénèse des infections virales fait **référence au processus par lequel les virus envahissent**, se **multiplient** et **provoquent des maladies** dans un organisme hôte.
- À l'intérieur de la cellule hôte, le **matériel génétique viral prend le contrôle des mécanismes cellulaires**, ses copies virales peuvent infecter d'autres cellules ou être libérées pour infecter de nouveaux hôtes.
- Pendant ce processus, la cellule hôte peut être gravement endommagée voire détruite.

# 1- INTRODUCTION

---

- La pathogénèse **peut varier en fonction du type de virus**, de l'hôte infecté et de facteurs environnementaux. Certains virus provoquent des infections aiguës, tandis que d'autres peuvent persister de manière chronique. Les **conséquences de l'infection virale** peuvent aller de maladies bénignes à des conditions graves, voire mortelles.
- En réponse à cette infection, **l'organisme active une réponse immunitaire** pour **identifier** et **détruire** les particules virales et les cellules infectées.
- Cependant, certains virus ont développé des mécanismes d'évasion immunitaire pour échapper à la détection et à la destruction par le système immunitaire.

# 2- INFECTION VIRALE

---

Pour que le processus d'infection puisse être initié avec succès, trois conditions préalables doivent être satisfaites :

➤ Il est nécessaire **d'avoir un inoculum** contenant une quantité suffisante de virus viable pour établir une infection. Cependant, les particules virales entrantes sont souvent non infectieuses en raison d'assemblages défectueux, d'erreurs génétiques, ou d'une inactivation causée par des conditions environnementales. De plus, la plupart des interactions entre les particules infectieuses et les cellules ne conduisent pas à une infection productive au niveau des tissus, des organes ou de l'organisme.

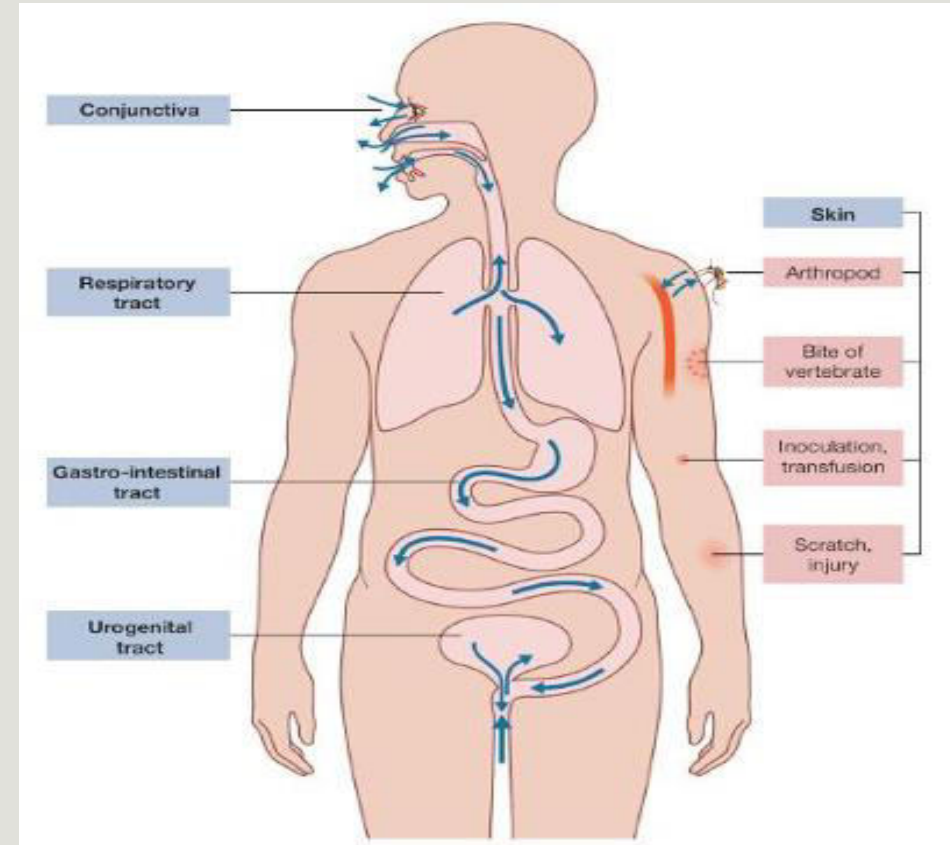
## 2- INFECTION VIRALE

---

- Le virus doit **atteindre** et **interagir** avec des cellules sensibles capables de soutenir sa réplication. Cette étape critique nécessite une rencontre réussie entre le virus et les cellules hôtes appropriées.
- L'immunité **innée de l'hôte** et **l'immunité adaptative** préexistante doivent être insuffisantes pour interrompre immédiatement l'infection. En d'autres termes, l'organisme hôte ne doit pas être en mesure de contrer rapidement et efficacement l'envahissement viral.

# 3- VOIES D'ENTRÉE VIRALE À L'ORGANISME

➤ Chaque voie d'entrée présente des mécanismes spécifiques de protection et de susceptibilité aux infections virales, soulignant la diversité des stratégies adoptées par les virus pour envahir l'organisme.



# 3\_1. Entrée par les voies respiratoires

---

- Les cellules des **voies respiratoires facilitent** la réplication de nombreux virus.
- Les voies respiratoires sont protégées par le mucus des cellules caliciformes et les cils des cellules épithéliales.
- Le mucus et l'action ciliaire forment un "**escalier roulant mucociliaire**" transportant les particules virales vers le pharynx.
- L'infection peut rester localisée (exemple : rhinovirus, les virus de la grippe...), tandis que d'autres deviennent systémiques (exemple : rougeole, varicelle-zona...).

## 3\_2. Entrée par le tractus gastro-intestinal

---

- Les virus peuvent **être ingérés**, atteignant directement l'estomac et l'intestin, ou infecter d'abord les cellules de l'oropharynx.
- Le tractus intestinal est protégé par du mucus mais peut être traversé par des particules virales.
- De nombreux virus sont inactivés par l'acidité de l'estomac, soit par l'action détergente de la bile et des enzymes protéolytiques présentes dans l'intestin grêle.

## 3\_2. Entrée par le tractus gastro-intestinal

---

- Généralement, les virus responsables d'infections intestinales, tels que les rotavirus, les calicivirus et les entérovirus, démontrent une résistance à l'acidité et à la bile.
- Il est à noter que le potentiel infectieux de certains virus (rotavirus et certains coronavirus) peut être renforcé par cette l'exposition aux protéases intestinales qui assurent le clivage d'une protéine de la capsid externe virale facilitant ainsi la décapsidation.

## 3\_3. Entrée par la peau

---

- La peau est normalement imperméable aux virus, sauf en cas de violation mécanique.
- La réplication virale peut rester locale dans l'épiderme ou se propager via la circulation sanguine, les lymphatiques ou les nerfs.

## 3\_4. Entrée par le tractus génito-urinaire :

- La muqueuse, le mucus et le faible pH protègent le tractus génito-urinaire, mais des lésions facilitent l'entrée du virus.
- Des virus tels que l'herpès simplex 2 et les papillomavirus peuvent causer des lésions locales.

## 3\_5. Entrée par les yeux

---

- La conjonctive est nettoyée par les larmes mais peut être infectée en cas d'abrasion. Certains adénovirus peuvent causer la conjonctivite, et l'infection peut parfois devenir systémique.

## 3\_6. Transmission verticale

- La transmission de l'ADN viral intégré dans la lignée germinale (rétrovirus endogènes).
- La propagation transplacentaire de l'infection de la mère au fœtus, pouvant entraîner des malformations congénitales.
- La transmission périnatale par contact avec des sécrétions génitales ou du contenu intestinal infectés lors de l'accouchement.

## 4- MÉCANISMES DE PROPAGATION DU VIRUS VERS DES ORGANES CIBLES ÉLOIGNÉS

---

- Les voies de dissémination du virus peuvent être des Capillaires sanguins, macrophages, cellules dendritiques, et voies lymphatiques sont les principales voies de dissémination vers les organes cibles.
- Le virus peut accéder aux tissus via divers mécanismes, dépendant des jonctions sang-tissu.

# 4\_1. Invasion virale sous-épithéliale et réseau lymphatique :

---

- Les virus peuvent **envahir le réseau lymphatique** sous les épithéliums cutanés et muqueux, suivis d'un transport vers les ganglions lymphatiques locaux. Là, les particules virales entrent en contact avec des macrophages et des cellules dendritiques, déclenchant une réponse immunitaire adaptative.
- Certains virus se répliquent dans les monocytes/macrophages et les lymphocytes.
- Certains traversent les ganglions lymphatiques pour atteindre la circulation sanguine, permettant une dissémination dans tout l'organisme grâce à la recirculation des cellules immunitaires.

## 4\_2. Circulation sanguine et virémie

---

- Le sang représente le **moyen le plus rapide** et **efficace** de propager les virus dans l'organisme.
- Une fois qu'un virus a pénétré dans la circulation sanguine, souvent par le biais du système lymphatique, **il peut rapidement se localiser dans n'importe quelle partie** du corps en quelques minutes.
- La première introduction du virus dans la circulation sanguine est appelée **virémie primaire**.

## 4\_2. Circulation sanguine et virémie

---

- Cette phase initiale peut passer inaperçue sur le plan clinique, La multiplication virale dans les organes cibles initiaux entraîne une production continue de concentrations beaucoup plus élevées de virus, engendrant ainsi une **virémie secondaire**
- Celle-ci peut à son tour favoriser l'établissement d'une infection dans d'autres régions du corps.
- Les virions peuvent circuler librement dans le plasma ou être contenus ou adsorbés dans les leucocytes, les plaquettes ou les érythrocytes.

## 4\_3. Interactions avec les macrophages

---

- Les macrophages, présents dans divers tissus, sont des phagocytes essentiels.
- Le transport des virus à l'intérieur des macrophages, agissant comme un « **Cheval de Troie** », est crucial dans certaines infections.
- Les rétrovirus sont capables de se répliquer dans les macrophages.

# Tropisme virale

---

- Le concept de « **tropisme** », désigne **la prédilection d'un virus pour infecter un type de cellule** ou un **organe spécifique**.
- Les facteurs physiopathologiques, moléculaires et anatomiques déterminant le tropisme ont été partiellement élucidés pour certains virus, tandis que d'autres restent inconnus.
- Par exemple, la température optimale de réplication pour la plupart des virus humains est de 37°C, mais certains virus respiratoires, comme les rhinovirus, préfèrent une température de 33°C, correspondant à celle des voies respiratoires supérieures.

# 5-MÉCANISMES DE PATHOGÉNÈSE VIRALE

---

➤ La pathogenèse virale **implique plusieurs processus**, tels que l'arrêt des processus de synthèse cellulaire, des effets cytotoxiques provoqués par des protéines virales, la formation de **syncytium** (cellules comprenant plusieurs noyaux) par fusion membranaire, et même l'induction d'un processus d'apoptose

# 5\_1. Lyse cellulaire directe

---

- Certains virus suivent un **cycle de réplication lytique**, ainsi, l'infection d'un tissu par un tel virus entraîne directement des dommages, tels que la destruction partielle d'un épithélium respiratoire par un Rhinovirus, par exemple.

## 5\_2. Apoptose

---

- En réaction à une infection virale, **la cellule peut déclencher sa propre destruction par apoptose**, éventuellement après avoir initié un processus d'autophagie.
- Cette situation entraîne la destruction de la cellule infectée tout en limitant la propagation de l'infection virale.

## 5-3. Destruction par la réponse immunitaire cellulaire

---

- Divers mécanismes de destruction des cellules infectées par un virus existent.
- Un antigène viral de surface, tel que la glycoprotéine d'enveloppe, peut être reconnu par un anticorps, conduisant à la destruction de la cellule infectée par divers types de cellules (NK, lymphocytes T, macrophages).
- Les lymphocytes T cytotoxiques, généralement CD8+, peuvent détruire les cellules présentant des peptides dérivés de protéines virales intracellulaires.

## 5-3. Destruction par la réponse immunitaire cellulaire

---

➤ La destruction cellulaire peut également se faire de manière indirecte par la réponse immunitaire lors des réponses inflammatoires, ou certains médiateurs libérés par les cellules inflammatoires peuvent devenir toxiques pour les cellules, particulièrement à des concentrations élevées.

# 6-ONCOGENÈSE VIRALE

---

- Les virus oncogènes sont des agents viraux capables de causer la transformation cellulaire conduisant au développement de tumeurs.
- Contrairement aux virus qui peuvent causer des infections aiguës et être éliminés par le système immunitaire, les virus oncogènes ont la capacité de perturber le cycle de vie cellulaire de manière à favoriser la croissance et la survie des cellules hôtes.
- L'étude des virus oncogènes a profondément influencé notre compréhension du cancer et de ses mécanismes sous-jacents.



# 6-ONCOGENÈSE VIRALE

---

- Ces virus peuvent introduire des gènes spécifiques, appelés **oncogènes**, dans le génome des cellules hôtes, provoquant des changements moléculaires qui favorisent la prolifération cellulaire incontrôlée.
- Certains de ces virus peuvent également interférer avec les mécanismes de régulation normaux de la croissance cellulaire et de la mort cellulaire programmée (apoptose).

# 6-ONCOGENÈSE VIRALE

---

- L'impact des **virus oncogènes sur la santé** humaine est significatif, et plusieurs d'entre eux sont associés à des types spécifiques de cancer.
- Par exemple, le virus de l'hépatite B et C est lié au cancer du foie, le virus du papillome humain (VPH) est impliqué dans le cancer du col de l'utérus, et le virus d'Epstein-Barr est associé à certains lymphomes.

# Exemple de l'oncogenèse virale induite par les papillomavirus (HPV)

---

- Ce sont des **virus à ADN double brin qui ont la capacité de déclencher la formation de tumeurs**, provoquant diverses anomalies dans la croissance cellulaire chez l'homme ou l'animal.
- Il existe plus de 100 types de Papillomavirus humains (HPV), Notamment, les virus des types HPV-16 et HPV-18 représentent à eux seuls plus de 70% des cas de cancers du col de l'utérus, du vagin ou de l'anus.

# Exemple de l'oncogenèse virale induite par les papillomavirus (HPV)

---

- Les HPV induisent l'oncogenèse en perturbant la régulation de la prolifération cellulaire.
- L'intégration du génome viral dans celui de la cellule hôte, survenant au cours d'une infection persistante par un HPV à haut risque oncogène conduisant à son intégration dans l'ADN de la cellule hôte.
- Cette intégration engendre l'expression continue et simultanée des oncoprotéines E6 et E7, ces dernières présentent une forte affinité avec les protéines suppresseurs de tumeurs pRb et p53.

# Effet de l'expression de l'E7

---

Dans une cellule normale :

- L'E2F est un facteur de transcription qui agit comme un régulateur en activant l'expression des gènes impliqués dans la progression du cycle cellulaire.
- Le facteur de transcription E2F forme un complexe avec la protéine pRb (suppresseur de tumeur) dans les cellules en phase G1.
- Ce complexe E2F/pRb inhibe l'activité transcriptionnelle d'E2F, bloquant ainsi l'expression des gènes nécessaires à la progression du cycle cellulaire.

# Effet de l'expression de l'E7

---

- Lorsque la cellule reçoit des signaux appropriés, tels que des signaux de croissance ou des signaux liés à la réparation de l'ADN, pRb est phosphorylée, conduisant à la libération d'E2F.
- La libération d'E2F active la transcription des gènes responsables de la progression vers la phase S, favorisant ainsi la réplication de l'ADN.
- Dans une cellule infectée par le papillomavirus humain (HPV)
- Le virus intègre son génome exprimant ainsi sa protéine E7
- La protéine E7 se lie à pRb et la dégrade.
- L'E2F est alors libéré et permet la transcription des gènes associés à la progression incontrôlée du cycle cellulaire aboutissant à la formation de tumeurs.

# Effet de l'expression de l'E6 :

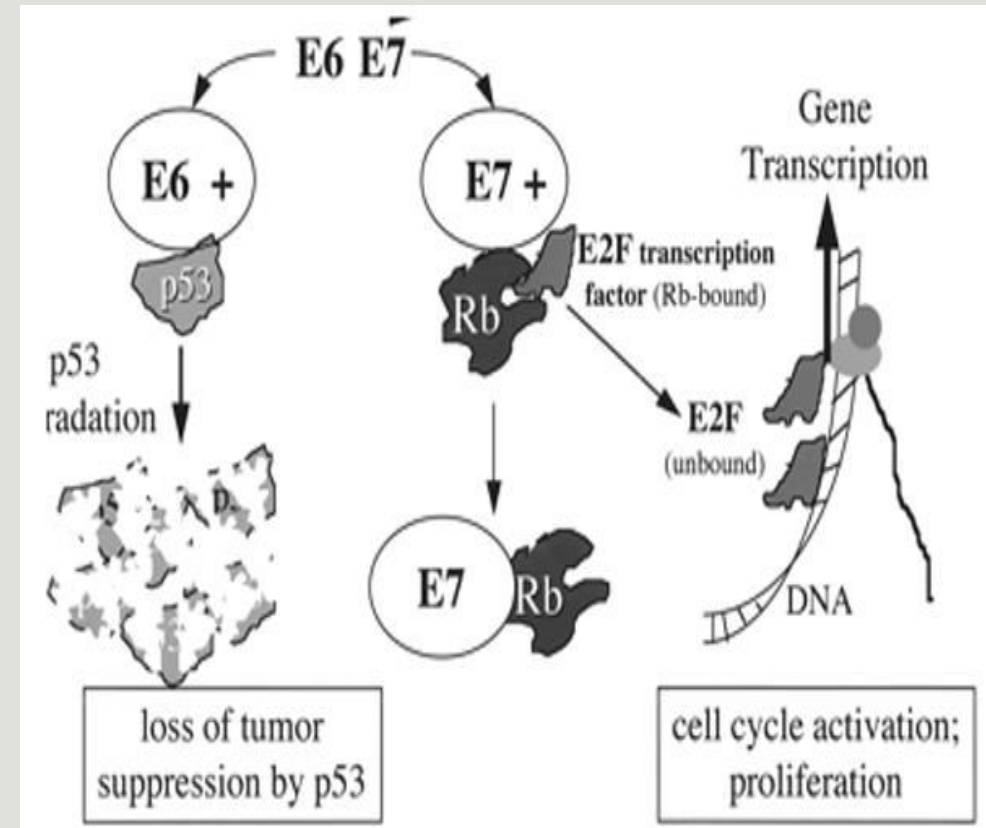
---

La p53, souvent appelée "**gardien du génome**", joue un rôle crucial dans la régulation de la croissance cellulaire et la prévention de la formation de tumeurs :

- Elle agit comme un **régulateur** du cycle cellulaire, en arrêtant la progression du cycle cellulaire pour permettre la réparation de l'ADN en cas de dommages, et stimulant l'expression de gènes impliqués dans la réparation de l'ADN
- Si les dommages à l'ADN sont trop importants et irréparables, la p53 peut déclencher l'apoptose, un processus programmé de mort cellulaire. Cela aide à éliminer les cellules endommagées avant qu'elles ne deviennent potentiellement cancéreuses.

# Effet de l'expression de l'E7

➤ Dans le cas de l'infection par le papillomavirus humain (HPV), la protéine E6 du virus interfère avec la p53 et la dégrade, inhibant ainsi les réponses normales de la p53 aux dommages à l'ADN (réparation ou apoptose). Cette inactivation de la p53 par le virus HPV contribue à la transformation des cellules hôtes et à la progression du cancer.



**Mécanisme d'action de l'E6 et L47**

## Chapitre HUIT

---

# LES VIRUS DES HEPATITES

# 1- INTRODUCTION

---

- Le terme hépatite virale désigne tout processus inflammatoire du foie provoqué par des virus, particulièrement les virus **A, B, C, D, E**.
- Une particularité remarquable des virus **B, C** et **D** est leur aptitude à donner une **hépatite chronique**, grevée des complications à long terme que sont la cirrhose et le cancer primitif du foie, alors que les hépatites **A** et **E** se limitent à une hépatite aiguë.
- On dispose de deux vaccins, efficaces et bien tolérés : le vaccin contre l'hépatite B et le vaccin contre l'hépatite A.

# 2- LE VIRUS DE L'HEPATITE A (VHA)

---

## 1- Caractéristiques virologiques

- Le virus de l'hépatite A (VHA) est un virus à ARN de 27 nm, sans enveloppe, appartenant au genre des Hépatovirus.
- Son génome est un ARN simple brin de polarité positive.
- Le VHA est excrété dans les selles et transmis par voie féco-orale, habituellement par l'eau contaminée.
- Le VHA n'est pas directement cytopathogène : les lésions histologiques semblent être dues à la réponse immunitaire cellulaire vis-à-vis des hépatocytes infectés.

## 2- LE VIRUS DE L'HEPATITE A (VHA)

---

- Pendant la maladie, la présence du VHA, de son ARN ou de ses antigènes peut être mise en évidence dans le sang ou les selles.
- La virémie est faible et brève, des particules virales sont éliminées dans les selles pendant une dizaine de jours.
- Il n'existe pas d'infection chronique par le VHA. Les formes fulminantes sont exceptionnelles. Un vaccin inactivé protège contre le VHA.

# 2- LE VIRUS DE L'HEPATITE A (VHA)

---

## 2- Epidémiologie

- L'infection par le VHA est une cause fréquente d'hépatite aiguë. La transmission se fait par voie féco-orale, habituellement par l'eau contaminée.
- Il existe un large réservoir dans les pays en développement. L'hépatite A survient habituellement au cours de l'enfance ou chez l'adulte jeune.
- Des épidémies surviennent parfois dans des collectivités. En raison de l'amélioration de l'hygiène, la population des pays développés est moins souvent en contact avec le virus ce qui explique les hépatites A survenant chez les sujets âgés. Elle reste par contre fréquente dans les pays où les mesures d'hygiène laissent à désirer.

## 2- LE VIRUS DE L'HEPATITE A (VHA)

---

### 3- Diagnostic biologique

- L'examen biologique repose sur le dosage sérique des transaminases dont les chiffres sont alors habituellement supérieurs à 10- 20 fois la normale.
- Sur le plan virologique, le diagnostic virologique d'hépatite A repose sur la détection dans le sérum d'anticorps spécifiques de classe IgM par technique ELISA.

## 2- LE VIRUS DE L'HEPATITE A (VHA)

---

### 4-Prophylaxie- Vaccination

- La prophylaxie repose sur les mesures d'hygiène liées aux maladies du péril oro fécal. Le vaccin inactivé (« tué ») est recommandé aux voyageurs, aux adultes non immunisés et enfants au-dessus de 1 an voyageant en zone d'endémie, jeunes des internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées, et les personnes exposées à des risques particuliers (personnes atteintes de maladie chronique du foie, qui peut se décompenser par survenue d'une hépatite A).

# 3- LE VIRUS DE L'HÉPATITE E (VHE)

---

- 2 . L'hépatite causée par le VHE a été décrite pour la première fois en 1983.
- Comme pour d'autres virus des hépatites, la cible du VHE est l'hépatocyte.
- Sa multiplication dans les cellules du foie entraîne leur destruction et mène à une hépatite aiguë

## A. Caractéristiques du virus:

- le virus de l'hépatite E est classé dans la famille des Hepeviridae, genre hepevirus dont il est actuellement le seul représentant.
- Il s'agit d'un virus sphérique, non enveloppé de 27 à 33 nm de diamètre. Le génome est de type **ARN simple brin de polarité positive**.

## B. Épidémiologie

---

- L'épidémiologie de l'hépatite E rejoint par certains aspects celle de l'hépatite A : transmission oro-fécale, favorisée par des conditions socio-économiques et un niveau d'hygiène faibles.
- En revanche, par d'autres aspects, elle en diffère. Le VHE n'est pas un virus ubiquitaire. Il est endémique en zone tropicale où des épidémies ont été décrites, touchant majoritairement la tranche d'âge 15-40 ans. Il a été suggéré que, contrairement à l'hépatite A, une immunité contre le VHE acquise dans l'enfance puisse disparaître au fil des années, rendant possible une nouvelle infection à un âge où la maladie peut être plus sévère.

## c. Clinique

---

➤ La symptomatologie de l'hépatite E est semblable à celle de l'hépatite A. Un risque plus élevé de formes fulminantes chez la femme enceinte au troisième trimestre de la grossesse est classiquement rapporté. Comme pour l'hépatite A, il semble qu'il existe un risque de maladie plus sévère chez le sujet âgé

## D. Diagnostic biologique

---

- La cytolyse hépatique est marquée dès le début de la symptomatologie avec des taux d'ALAT (TGP) pouvant dépasser 2000 UI/l.
- Le retour à des taux normaux est observé dans un délai de 2 à 3 mois au cours de la phase de guérison.
- Le diagnostic virologique d'hépatite E repose sur la détection du virus par amplification génique (RT-PCR) et sur la détection des anticorps anti-VHE IgM/IgG dans le sang (sérologie)

# E. Prévention

---

➤ La prévention repose sur les recommandations classiques pour les maladies transmission féco-orale, alimentaire ou zoonotique :

1. *hygiène : lavage des mains à la sortie des toilettes, avant de préparer les repas, après contact avec des animaux vivants ou les produits d'origine animale*
2. *non consommation d'eau non traitée (eau d'un puits, de torrents etc.)*
3. *cuisson à cœur des aliments destinés à être consommés cuits*
4. *respect des consignes de cuisson et de consommation indiquées sur l'étiquette des produits*

# 4- LE VIRUS DE L'HEPATITE B (VHB)

---

## a. Introduction

- L'OMS estime que sur une population mondiale de 7 milliards d'habitants, 2 milliards ont été contaminés par le VHB 257 millions de personnes vivent avec une infection chronique.
- En 2015, 887 000 personnes sont décédées des suites d'une infection par l'hépatite B notamment de cirrhose ou de cancer du foie.

## b. Caractéristiques virologiques

---

### 1-Levirus

- Le VHB est un virus enveloppé de 42 nm qui appartient à la famille des Hépadnavirus.
- Son génome est un ADN, ce génome contient quatre gènes appelés S, C, P et X.
- Le gène S code la « protéine majeure » de l'enveloppe et porte l'antigénicité HBs.
- La région P code l'enzyme ADN polymérase nécessaire à la réplication de l'ADN viral.
- La fonction du gène X semble avoir un rôle oncogène..
- La région C code pour un polypeptide portant les déterminants antigéniques HBc et HBe.

## 2-Les génotypes

---

- Les génotypes diffèrent entre eux de plus de 8% en considérant la séquence du génome complet ou de plus de 4% en considérant l'AgHBs.
- Il existe 10 génotypes décrits, désignés par les lettres (A, B, C, D, E, F, G, H, I et J) et ont une distribution géographique ubiquitaire.
- Dans le nord algérien, prédomine le génotype D (> à 90%).

# c- Épidémiologie

---

Il existe 4 principaux modes de contamination par le VHB :

- – la transmission verticale de la mère à l'enfant lors de l'accouchement ;
- – les relations sexuelles, hétérosexuelles ou homosexuelles (infection sexuellement transmissible) ;
- – les contacts avec du sang ou des dérivés du sang lors d'actes médicaux (transfusion sanguine, chirurgie, hémodialyse, actes invasifs, acupuncture, soins dentaires, etc.) ou de toxicomanie intraveineuse, ou tatouages ou piercing ;

# 3- Épidémiologie

---

➤ – les contacts dans la famille ou dans une collectivité. La transmission se fait le plus souvent par le partage d'objets de toilette ou par lésions cutanées. Dans les zones de haute prévalence (8 % à 20 %) (Asie du Sud-Est, Afrique subsaharienne, Chine et Amazonie), la contamination a généralement lieu à la naissance (transmission verticale) ou au cours des premières années de vie (transmission horizontale). Dans les zones de faible prévalence (moins de 2 %) (Europe de l'Ouest et du Nord, Amérique du Nord, Australie), la contamination survient surtout à l'âge adulte, essentiellement par voie sexuelle ou parentérale.

# d- Clinique

---

## 4-1-Hépatite aiguë B

➤ L'incubation est longue, de 6 semaines à 4 mois. L'infection par le VHB peut entraîner une **hépatite aiguë** plus ou moins sévère, voire fulminante, une hépatite chronique qui peut être active avec un risque d'évoluer vers une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire (CHC). L'hépatite fulminante est rare (entre 1 % et 0,1 % des cas symptomatiques). Une fois le diagnostic d'hépatite fait, l'infection par le VHB est évoquée sur la notion de contagio ou de groupe à risque.

## 4-2-Hépatite chronique B

---

- L'infection chronique par le VHB est en règle générale asymptomatique (jusqu'au stade de cirrhose décompensée) ; cela explique que la plupart des porteurs chroniques du VHB ne sont pas diagnostiqués et donc non pris en charge ni traités.
- Ainsi, la maladie évolue le plus souvent silencieusement et est découverte tardivement soit de manière fortuite soit au stade de cirrhose à l'occasion d'une première complication. L'infection chronique est définie par un antigène HBs positif persistant plus de 6 mois.

# e. Diagnostic biologique

---

## 1-Marqueurs de l'infection

- Les tests de détection des marqueurs de l'hépatite virale B font appel aux techniques ELISA ou d'immuno-enzymologie (MEIA).
- **Antigène HBs (AgHBs)** Appelé aussi antigène de surface ou d'enveloppe, il constitue le marqueur sérologique essentiel au diagnostic d'une infection par le VHB. Sa persistance peut conduire à une chronicité.
- **Anticorps anti-HBs** Ils apparaissent après guérison d'une hépatite aiguë ou vaccination.
- **Antigène HBc (AgHBc)** ne peut être mis en évidence dans le sérum en pratique courante

## e. Diagnostic biologique

---

- **Anticorps anti-HBc totaux** : C'est l'anticorps dirigé contre l'AgHBc. Il est le meilleur marqueur sérologique d'une infection récente ou ancienne par le VHB. Il peut être le seul marqueur détectable juste après la disparition de l'AgHBs et avant l'apparition des anticorps anti-HBs.
- **Anticorps anti-HBc IgM** : Leur présence assure à priori le diagnostic d'hépatite aigue.
- **Antigène HBe (AgHBe)** : Il n'est retrouvé que dans les sérums positifs en AgHBs. C'est un bon marqueur de la réplication virale. Sa présence dans le sérum est traduit une forte inféctiosité.
- **Anticorps anti-HBe** : Il apparaît secondairement après la disparition de l'AgHBe.

## 2- Recherche de l'ADN du VHB

---

La recherche de cet ADN se fait actuellement par des techniques de PCR en temps réel.

# f .Traitement

---

- Le principal objectif du traitement chez les patients infectés par le VHB chronique est **d'améliorer la survie et la qualité de vie** en prévenant la progression de la maladie et, partant, le développement du CHC.
- La thérapie **antivirale vise également à prévenir la transmission mère-enfant**, la **réactivation de l'hépatite B** et la prévention et le traitement des manifestations extra hépatiques associées au VHB.
- Actuellement, il existe deux options de traitement principales pour les patients CHB: un traitement avec un analogue de nucléotides (AN) ou avec de l'IFN $\alpha$ , actuellement pégylé (PegIFN $\alpha$ ).

# g-La Prévention

## 1-Les immunoglobulines

---

- Il existe des globulines **spéciales à titre élevé d'anticorps HBs** préparées à partir de donneurs sélectionnés.
- Elles ont deux indications : une **indication d'urgence** en cas **de contamination** précise d'un sujet non vacciné à partir de produit sanguin provenant de sujet infecté.
- Qu'il s'agisse de **piqûre** avec du matériel souillé de sang, d'**ingestion** ou même de **projection** dans l'oeil ou sur le visage.
- Il y a urgence à injecter ces globulines spéciales qu'on se procure au Centre de Transfusion le plus proche. Simultanément, on commence une vaccination. la protection de la greffe de foie pour éviter la reprise de l'hépatite B.

## 2-Lavaccination

---

- Le **gène de l'antigène HBs ayant été cloné dans une levure**, c'est sur un vaccin de génie génétique à base d'antigène HBs recombinant que repose désormais la vaccination.
- **L'efficacité du vaccin et son innocuité sont certaines.** Le vaccin se donne en 3 injections à 1 mois d'intervalle avec rappel 1 an plus tard.
- Il existe aussi un protocole avec 2 injections à un mois d'intervalle, protocole recommandé actuellement, puis rappel à 6 mois. Il donne des anticorps HBs (qui sont neutralisants, protecteurs) mais sans anticorps HBc.

## 2-Lavaccination

---

- La vaccination contre l'hépatite B est **impérative pour les sujets des groupes à risques** : étudiants des métiers de la santé, drogués par voie intraveineuse, partenaires sexuels et proches d'un sujet infecté aigu ou chronique, sujets à partenaires sexuels multiples, coopérants partant en zone d'endémie et bien sûr nouveau-nés de mère dépistée porteuse d'antigène HBs

# 5- LE VIRUS DE L'HEPATITE DELTA (VHD)

---

## 1- Introduction

- Le VHD est un virus défectif qui a **besoin du VHB** pour se répliquer.
- L'infection par le VHD ne peut être qu'une co-infection simultanée avec le VHB ou une surinfection.
- Le VHD est un agent infectieux très spécial car il est « **nu** », sans enveloppe composé d'un **ARN circulaire en simple brin** et d'un antigène delta, fixé au génome du virus. Il a le plus petit génome de virus connu.

## 2-Épidémiologie

---

- On estime que, dans le monde, environ 5% des sujets porteurs d'une **infection chronique à VHB sont également infectés par le VHD**, ce qui donne un total de 15 à 20 millions de personnes infectées par le VHD.
- La transmission est essentiellement parentérale mais elle peut s'effectuer aussi par voie sexuelle et de la mère à l'enfant.

# 3- Traitement

---

- Actuellement il n'y a **aucune thérapie antivirale spécifique** efficace disponible pour le traitement de l'hépatite aigue ou chronique D.
- Les options thérapeutiques pour l'hépatite D chronique restent limitées, souvent à l'interféron... Les analogues nucléosidiques et nucléotidiques **contre le VHB ne sont pas actifs contre le VHD**, mais la réponse du VHB aux traitements divers joue un rôle dans son « avenir ».

# 4- Prévention

- Vaccination anti-VHB

# 6- LE VIRUS DE L'HEPATITE C (VHC)

---

## 1- Introduction

- Selon, l'OMS, environ 71 millions d'individus sont porteurs chroniques de l'hépatite C.
- Pour un nombre important des personnes atteintes par la forme chronique de la maladie, l'infection évolue vers la **cirrhose** ou le **cancer du foie**.
- Environ **399 000 personnes meurent** chaque année de l'hépatite C, la plupart du temps par **cirrhose** ou **carcinome hépatocellulaire**.

## 2- Caractéristiques du virus

---

- Le VHC est un virus à **ARN monocaténaire linéaire** de polarité positive, doté d'une capsidie **icosaédrique** et d'une **enveloppe** qui appartient à la famille des Flavivirus. La variabilité génétique de ce virus est considérable.
- Il existe 7 génotypes, eux-mêmes subdivisés en sous-types (1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b...) et, chez un même individu, on trouve souvent simultanément une myriade de variants d'un même sous-type définissant une quasi-espèce.
- Le génotype le plus fréquent en Algérie est le 1b (75%).

### 3- Épidémiologie— Histoire naturelle

---

- Le VHC est **strictement humain**. Il se transmet surtout par voie parentérale.
- Dans les pays pauvres, c'est par **transfusion de sang** sans dépistage des donneurs ou par utilisation d'aiguilles non stérilisées.
- Dans les pays industrialisés, c'est surtout par **partage de seringue** chez les utilisateurs de drogue par voie veineuse.
- Les contacts **sexuels ou la transmission materno-foetale** (risque dans ce dernier cas d'environ 5 %) et **l'allaitement** interviennent très peu.
- Dans les couples sérodiscordants (l'un avec, l'autre sans anticorps HCV), l'usage du préservatif n'est pas formellement recommandé, contrairement à ce qu'il en serait pour le VIH.

### 3- Épidémiologie— Histoire naturelle

---

- La transmission **nosocomiale** se fait principalement aux dépens des malades mais parfois aussi aux dépens des soignants : un chirurgien aurait, pour toute la durée de sa carrière un risque d'infection estimé entre 1 à 10 %.
- L'incubation déterminée dans le cas des hépatites C post-transfusionnelles peut être de durée très variable (2 semaines à 6 mois) mais est en général de 2 mois.
- La prévalence de l'infection dans le monde, jugée d'après la prévalence des anticorps est d'environ 1 % dans les pays occidentaux, alors qu'elle peut approcher les 10 % en Afrique, avec 170 millions de personnes infectées dans le monde.

## 4-Diagnostic

---

- Le diagnostic de l'infection repose sur la recherche des **anticorps en ELISA**.
- Les anticorps se positivent au cours du 2 mois, ce qui est encore bien long.
- En cas **d'ELISA positif**, un second sérum est analysé par une technique sérologique pour se mettre à l'abri de toute erreur intervenue sur le premier sérum (étiquetage notamment).
- Devant des AC Positifs, une recherche directe de l'ARN génomique par technique d'amplification génomique peut-être faite.
- On utilise généralement une **PCR qualitative**. Le génotypage par séquençage est indispensable avant tout traitement pour déterminer le génotype.

## 5-Traitement

---

- Le traitement de l'hépatite C chronique a été révolutionné par l'introduction de nouveaux antiviraux.
- Ces inhibiteurs de protéase, de la protéine NS5A et de la polymérase peuvent être associés dans des traitements oraux hautement efficaces et bien tolérés sans interféron.
- Il n'y a pas de vaccins.

# CONCLUSION

---

Les meilleurs moyens de lutte contre la transmission des virus B et C reste :

- - Port de gants, de bavette et de lunette protectrice par le personnel dentiste soignant.
- - La vaccination du personnel médical et paramédical contre le VHB.
- - Respecter les mesures de stérilisation et de désinfection des matériels médicaux destinés aux soins dentaires.
- - Pour rappel, les fours à micro-ondes ne peuvent constituer en aucun cas un moyen de stérilisation.
- - Utiliser si possible du matériel à usage unique

# TD-4

---

## ➤ **VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAIN « VIH »** INDIVIDUEL

➤ **Généralités – Classification – Structure – Cycle de Réplication – Diagnostic Biologique**

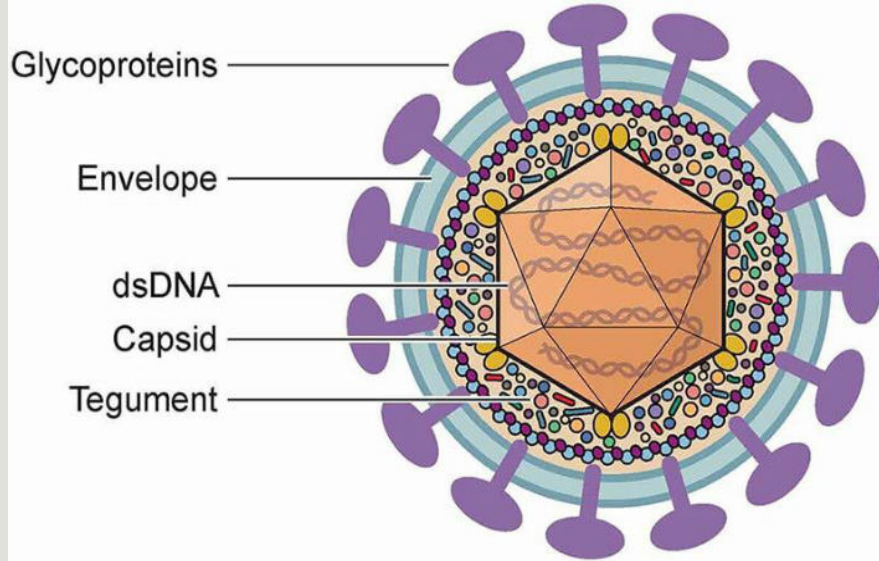
➤ **ENVOYER LA SYNTHÈSE INDIVIDUELLEMENT VIA LE LIEN EN DESSOUS**

# Chapitre NEUF

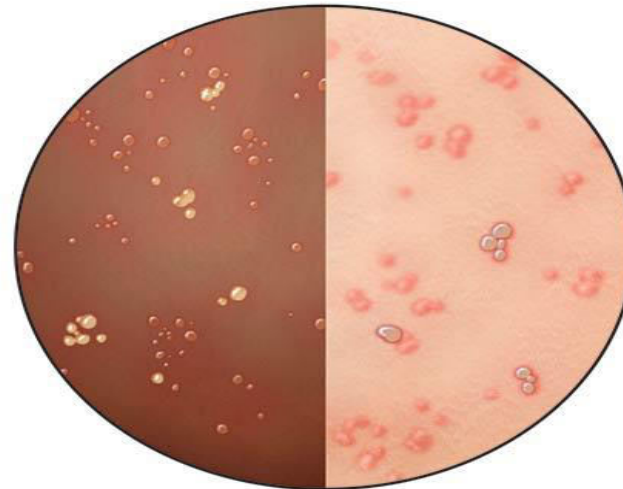
---

# HERPES VIRUS

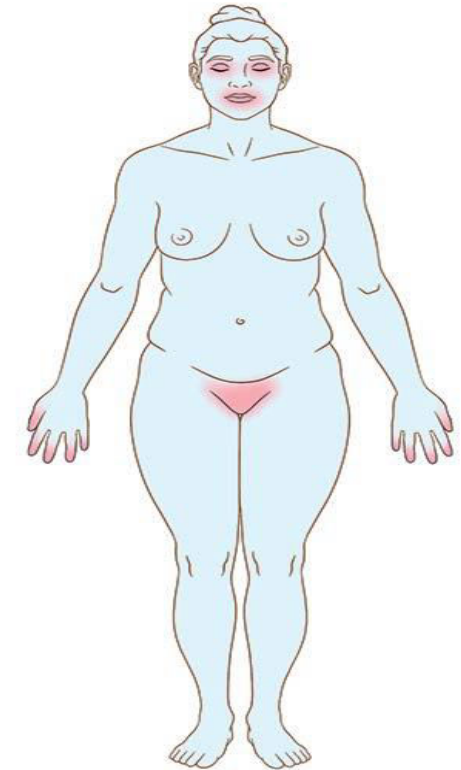
# 1. PRESENTATION



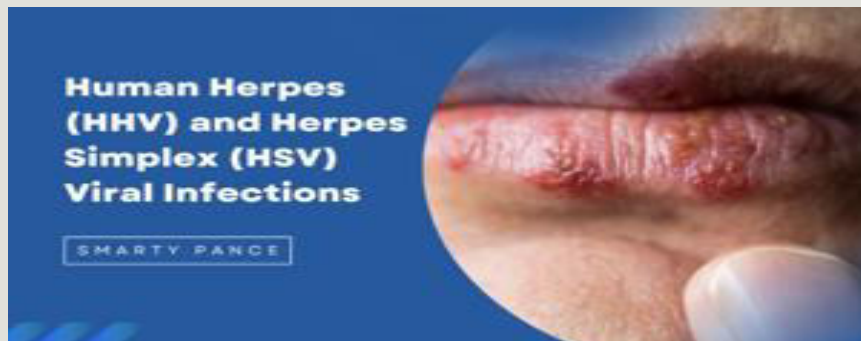
## Herpes simplex virus (HSV)



Red bumps and fluid filled blisters



Common locations



Cleveland Clinic © 2024

## 2. GENERALITE

---

- Le virus de l'herpès, appelé **Herpes Simplex Virus** (HSV), est un virus à ADN de la famille des Herpesviridae responsable d'infections fréquentes chez l'humain.
- Il existe deux types principaux : HSV-1 et HSV-2. Le **HSV-1 est généralement associé aux infections orofaciales**, provoquant notamment les boutons de fièvre autour de la bouche, mais peut aussi causer des herpès génitaux. **Le HSV-2 est principalement responsable de l'herpès génital**
- L'infection par le virus herpès simplex se manifeste par l'apparition de vésicules douloureuses remplies de liquide sur la peau ou les muqueuses, notamment la bouche, les lèvres, les organes génitaux, et parfois les yeux ou le cerveau. Lors de la première infection, des symptômes comme la fièvre et une sensation de malaise peuvent survenir. Le virus peut se réactiver plusieurs fois au cours de la vie, provoquant des récurrences souvent moins sévères

- Le virus est très contagieux, se transmettant principalement par contact direct avec les lésions ou avec des zones infectées même en l'absence de lésions visibles, notamment par des rapports sexuels, des baisers ou d'autres contacts peau à peau. La transmission peut se produire lors de la primo-infection, lors de réactivations, ou même en l'absence de symptômes apparents (excrétion virale asymptomatique)
- L'herpès est une infection incurable car le virus reste latent dans les ganglions nerveux toute la vie, mais des traitements antiviraux permettent de réduire la durée et la gravité des symptômes. Chez les personnes immunodéprimées, les nouveau-nés ou les femmes enceintes, l'infection peut être plus grave et entraîner des complications sévères

**En résumé**, l'herpès est une infection virale très répandue, causée par deux types de virus HSV, provoquant des lésions cutanées ou muqueuses récurrentes, transmissible par contact direct et traitable mais non éradicable.

# Chapitre DIX

---

# **VIRUS DE LA GRIPPE**

# GENERALITE

---

Le virus de la grippe, ou virus influenza, est un **virus à ARN simple brin négatif** segmenté appartenant à la famille des Orthomyxoviridae. Il existe quatre types antigéniques principaux : A, B, C et D

- Les virus de la **grippe A et B** sont responsables des épidémies saisonnières chez l'humain, le type A étant le plus virulent et à l'origine des pandémies.
- Le virus de la grippe A infecte aussi plusieurs espèces animales (oiseaux, porcs, chevaux, chauves-souris), tandis que le **type B** infecte quasi-exclusivement l'humain (et parfois les phoques).

Les virus de **type C** provoquent des infections généralement bénignes et sporadiques, surtout chez les enfants, et **le type D** infecte principalement les bovins et porcs, sans infection humaine connue

- Le virus de la grippe A est subdivisé en sous-types selon les combinaisons des protéines de surface hémagglutinine (H1 à H18) et neuraminidase (N1 à N11), comme H1N1 ou H3N2, qui déterminent la virulence et la transmissibilité. Ces sous-types ont été responsables de grandes pandémies historiques, telles que la grippe espagnole (H1N1 en 1918) ou la grippe asiatique (H2N2 en 1957).
- La variabilité antigénique des virus de la grippe, par mutation (glissement antigénique) ou réassortiment génétique (cassure antigénique), explique la survenue régulière d'épidémies saisonnières et la nécessité d'adapter chaque année les vaccins antigrippaux.

**En résumé, le virus de la grippe est un virus à ARN segmenté, avec quatre types principaux (A, B, C, D), dont les types A et B causent les épidémies saisonnières humaines, le type A étant le plus dangereux et variable, responsable aussi des pandémies majeures**

## Chapitre ONZE

---

# VIRUS DES OREILLONS

# 1. GENERALITE

---

- Le virus des oreillons est un **paramyxovirus à ARN** responsable d'une maladie virale très contagieuse appelée oreillons.
- Ce virus infecte principalement les glandes parotides, qui sont des glandes salivaires situées en arrière des mâchoires, sous et devant les oreilles

# 2. TRANSMISSION

- Le virus se transmet par contact direct avec des gouttelettes de salive émises lors de la toux, des éternuements, ou par contact étroit avec une personne infectée.
- La contagiosité débute environ 2 à 6 jours avant l'apparition des symptômes et peut durer jusqu'à 9 à 10 jours après

## 3. PÉRIODE D'INCUBATION

---

- La période d'incubation est généralement de 14 à 18 jours, pouvant aller jusqu'à 25 jours. Durant cette phase, la personne infectée ne présente pas encore de symptômes mais peut déjà transmettre le virus

## 4. SYMPTÔMES

Les symptômes apparaissent généralement 2 à 3 semaines après la contamination. Ils peuvent être absents dans 20 à 30 % des cas. Quand ils sont présents, on observe :

- *Un gonflement douloureux et visible d'une ou des deux glandes parotides, donnant un aspect caractéristique en forme de poire au visage. Ce gonflement peut être unilatéral puis bilatéral dans environ 60 à 70 % des cas*
- *Douleur à la mastication ou à la déglutition, en particulier des liquides acides.*
- *Fièvre modérée à élevée (38-40 °C), maux de tête, fatigue, perte d'appétit.*
- *Parfois, douleurs musculaires et malaise général*

# 5. COMPLICATIONS

---

Chez les adolescents et les adultes, surtout non vaccinés, les oreillons peuvent entraîner des complications rares mais graves telles que :

- Orchite (inflammation des testicules) chez les garçons à partir de la puberté, pouvant provoquer douleur, fièvre élevée et parfois atrophie testiculaire.
- Méningite, encéphalite, surdité, inflammation du pancréas ou des ovaires (exceptionnellement)

## IMMUNITÉ ET PRÉVENTION

- La maladie ne survient qu'une fois dans la vie, conférant une immunité durable. La vaccination ROR (Rougeole-Oreillons-Rubéole) a considérablement réduit la fréquence des oreillons chez les enfants

***En résumé,** le virus des oreillons est un paramyxovirus très contagieux qui provoque une inflammation douloureuse des glandes parotides, avec une incubation longue et une contagiosité importante avant et après les symptômes. La vaccination reste la meilleure prévention contre cette maladie et ses complications.*

## Chapitre DOUZE

---

# **VIRUS DE LA ROUGEOLE**

# INTRODUCTION

- Le virus de la rougeole est un **paramyxovirus** du genre morbillivirus, à ARN monocaténaire enveloppé, responsable d'une maladie virale très contagieuse
- 

# TRANSMISSION

- La rougeole se transmet principalement par **voie aérienne**, via des gouttelettes respiratoires émises lors de la toux, des éternuements ou la respiration d'une personne infectée.
- Le virus peut rester actif et contagieux dans l'air ou sur des surfaces pendant environ deux heures, ce qui facilite sa propagation.
- La contagiosité débute environ 4 à 5 jours avant l'apparition de l'éruption cutanée et dure jusqu'à 4 à 5 jours après

# SYMPTÔMES ET ÉVOLUTION

- La maladie dure en moyenne de 7 à 10 jours. Après une incubation d'environ 10 jours, la phase d'invasion se manifeste par une forte fièvre (39-40 °C), une toux, un écoulement nasal, une conjonctivite et parfois le signe de Koplick (petites taches blanches-bleuâtres à l'intérieur des joues).
- Ensuite, survient une éruption cutanée maculopapuleuse, non prurigineuse, qui débute sur le visage et le cou puis descend vers le tronc et les membres. L'éruption disparaît en quelques jours, suivie d'une desquamation

# COMPLICATIONS

- La rougeole peut entraîner de graves complications, notamment chez les jeunes enfants malnutris, pouvant aller jusqu'au décès.
- Les complications incluent des infections bactériennes secondaires, une pneumonie, une encéphalite, et d'autres manifestations sévères.

# IMMUNITÉ ET PRÉVENTION

- La rougeole confère une immunité durable après infection.
- La vaccination est le moyen le plus efficace de prévention, ayant permis de réduire drastiquement les cas et les épidémies depuis son introduction en 1963.
- Le vaccin est sûr et aide l'organisme à combattre le virus.

**En résumé, *le virus de la rougeole est un virus très contagieux transmis par voie aérienne, provoquant une maladie caractérisée par fièvre, symptômes respiratoires et une éruption cutanée typique, avec un risque important de complications graves. La vaccination reste la meilleure protection contre cette maladie***

# Chapitre TREIZE

---

# **VIRUS DE LA RUBEOLE**

# 1. GENERALITE

- Le virus de la rubéole est un virus à ARN de la famille des Matonaviridae, unique espèce du genre Rubivirus.
- Il est responsable de la rubéole, une maladie virale contagieuse qui se transmet principalement par voie respiratoire, via les gouttelettes de salive émises lors de la toux, des éternuements, ou par contact avec des objets contaminés par des sécrétions nasales ou de la gorge

# 2. TRANSMISSION ET CONTAGIOSITÉ

- La contagiosité débute environ une semaine avant l'apparition de l'éruption cutanée et peut durer jusqu'à deux semaines après.
- Le virus peut aussi se transmettre par contact étroit avec une personne infectée ou par l'air ambiant d'une pièce. Les nourrissons atteints de rubéole congénitale peuvent rester contagieux plusieurs mois après la naissance

### 3. SYMPTÔMES

- Chez la plupart des enfants et adultes, la rubéole se manifeste par une fièvre modérée, une éruption cutanée rosée (éruption rubéoliforme) débutant sur le visage puis s'étendant au tronc et aux membres, un gonflement des ganglions lymphatiques au niveau du cou et des oreilles, des maux de gorge, et parfois une conjonctivite.
- Chez l'adulte, des arthralgies peuvent aussi survenir. Certains cas peuvent être asymptomatiques mais contagieux

### 4. RISQUES ET COMPLICATIONS

- La rubéole est généralement bénigne chez l'enfant et l'adulte, mais elle présente un risque majeur en cas d'infection chez la femme enceinte, surtout durant le premier trimestre.
- La transmission materno-fœtale peut entraîner des avortements spontanés, une mort fœtale, ou des malformations congénitales graves regroupées sous le terme de syndrome de rubéole congénitale (SRC), incluant des anomalies cérébrales, cardiaques, surdité, cécité, retard de croissance, etc

# 5. PRÉVENTION ET TRAITEMENT

---

- La vaccination par le vaccin trivalent ROR (rougeole-oreillons-rubéole) est le moyen le plus efficace de prévention, avec une protection d'environ 95% après deux doses administrées dans l'enfance.
- La vaccination est contre-indiquée pendant la grossesse mais recommandée avant la conception ou après l'accouchement si la femme n'est pas immunisée.
- Aucun traitement spécifique n'existe, la prise en charge étant symptomatique

**En résumé, le virus de la rubéole est un virus respiratoire très contagieux, responsable d'une maladie généralement bénigne mais à risque majeur pour le fœtus en cas d'infection maternelle précoce. La vaccination systématique est la principale mesure de prévention**

# Chapitre QUATORZE

---

# **VIRUS DE LA RAGE**

# 1. INTRODUCTION

- Le virus de la rage est un virus neurotrope du genre *Lyssavirus* qui infecte le système nerveux des mammifères, y compris l'humain. Il se transmet principalement par la salive d'un animal infecté, généralement via une morsure, une griffure ou un léchage sur une plaie, une muqueuse ou une lésion cutanée

# 2. SYMPTÔMES

- Après une période d'incubation variable, généralement de 1 à 3 mois mais pouvant aller de quelques jours à plus d'un an selon la localisation et la charge virale, les premiers symptômes sont aspécifiques : fièvre, maux de tête, fatigue, anxiété, douleurs ou picotements au site de la morsure
- Lorsque le virus atteint le système nerveux central, apparaissent des symptômes neurologiques graves tels que : agitation, confusion, hallucinations, comportements agressifs; hydrophobie (spasmes douloureux à la vue ou à la tentative de boire de l'eau); hypersalivation, difficulté à avaler, spasmes musculaires; paralysie progressive (forme paralytique chez environ 20 % des cas); coma, puis décès en quelques jours à semaines après l'apparition des symptômes

### 3. PREVENTION & TRAITEMENT

- Le traitement post-exposition est crucial et doit être initié immédiatement après un contact suspect avec un animal potentiellement enragé.
- Il comprend un nettoyage rigoureux de la plaie, l'administration d'un vaccin antirabique et d'anticorps spécifiques pour neutraliser le virus avant qu'il n'atteigne le système nerveux.
- La vaccination préventive est recommandée pour les personnes à risque élevé (vétérinaires, voyageurs dans des zones endémiques, etc.).

**En résumé:** *Le virus de la rage est un virus mortel qui attaque le système nerveux central. La transmission se fait par la salive d'animaux infectés via morsures ou griffures. Après une incubation variable, la maladie évolue vers une encéphalite sévère avec symptômes neurologiques, hydrophobie, paralysie et décès. La prévention repose sur la vaccination et le traitement rapide post-exposition*

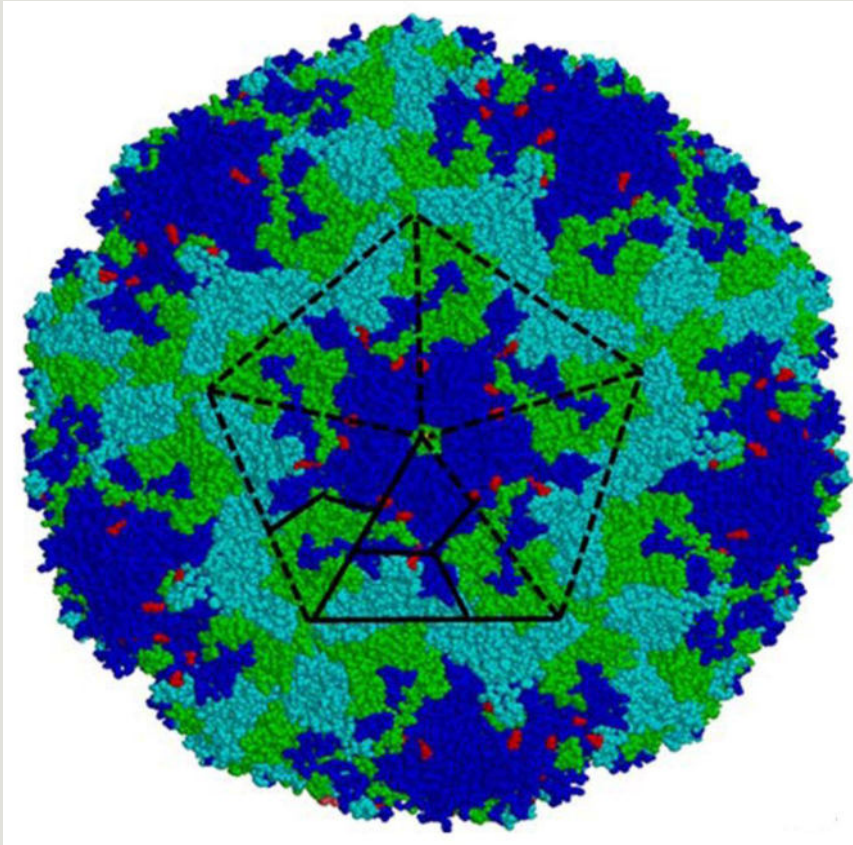
# Chapitre Quinze

---

# LES ENTÉROVIRUS

# 1. Présentation

---



## 2. Généralité

---

- Les entérovirus sont des virus nus à **ARN monocaténaire à polarité positive**,
- Ils sont de la famille des Picornaviridae, comprenant plus de 100 sérotypes comme les ***Coxsackie, le poliovirus et les échovirus***, responsables d'infections affectant principalement le tube digestif mais aussi le système nerveux, le cœur et la peau.
- L'ARN est contenu dans une capsidie icosaédrique et protégé à son extrémité 5' par la protéine VPg et est également flanqué de deux régions non codantes extrémités aux 5' et 3'.

## 2. Structure du Génome et de la Capside

---

- **Type d'acide nucléique** : ARN monocaténaire de polarité positive avec environ 8 000 nucléotides.
- Le **Génome** est Linéaire, avec une protéine VPg attachée à l'extrémité 5' et une file poly(A) à l'extrémité 3' (via des régions non codantes).
- La **Capside** est composée de quatre protéines structurales (VP1, VP2, VP3 et VP4) et est de la forme Icosaédrique,
- **Disposition** : 60 copies de chaque protéine de capsidite sont assemblées pour former la coque qui entoure le génome. La protéine VP4 est à l'intérieur de la capsidite, tandis que VP1, VP2 et VP3 sont en surface

# 3. Clivage et fonction des protéines

---

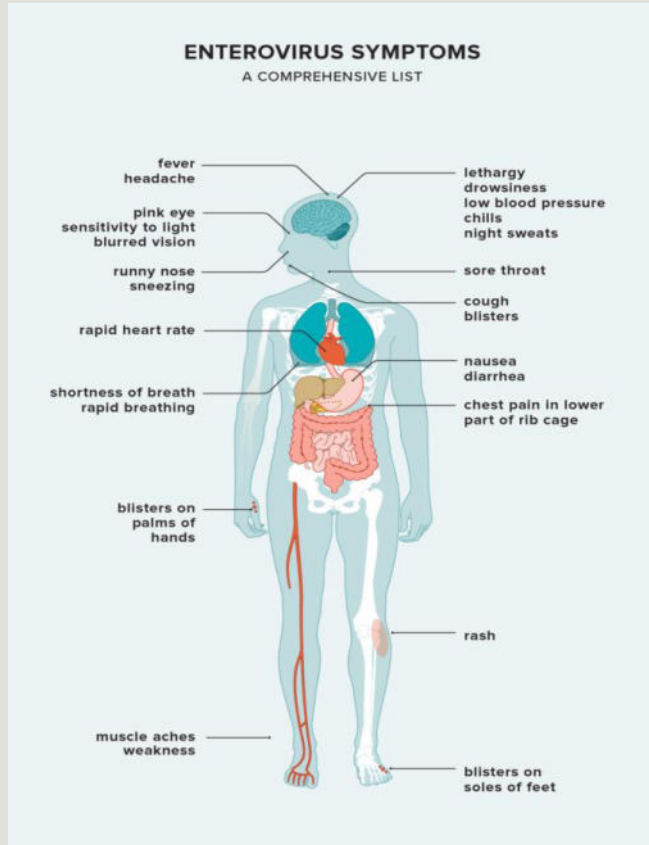
- **Polyprotéine** : L'ARN est directement traduit par la machinerie cellulaire en une seule longue polyprotéine.
- **Protéines structurales** : La région P1 de la polyprotéine code pour les protéines de capsid (VP1, VP2, VP3, VP4).
- **Protéines non structurales** : Les régions P2 et P3 codent pour des protéines nécessaires à la réplication du virus (comme l'ARN polymérase et les protéases).

# 4. Epidémiologie et Transmission

---

- Les entérovirus sont cosmopolites, très résistants et peuvent survivre des semaines dans l'environnement.
- Ils sont la première cause de méningite virale chez l'enfant et l'adulte et peuvent toucher tous les groupes d'âge mais le risque est supérieur chez les jeunes enfants
- La contagion se produit par voie **féco-orale** via selles, eau ou aliments contaminés, contact avec salive, gouttelettes respiratoires, ou surfaces souillées ;
- La période d'incubation est de 3 à 6 jours et celle de contagiosité maximale en phase aiguë.

# 5. Symptômes



- Les infections à entérovirus provoquent souvent des symptômes légers ou asymptomatiques, tels que fièvre, céphalées, infections respiratoires supérieures, maux de gorge, diarrhée, conjonctivite ou éruption cutanée non prurigineuse. Des ulcérations buccales (aphtes) ou cloques dans la bouche sont également courantes
- Les symptômes les plus courants sont les écoulements nasaux, éternuements, toux semblable à un rhume, douleurs musculaires et irritabilité (surtout chez les enfants) rougeur cutanée ou yeux rouges.

# 6. Complications

---

- Les entérovirus peuvent entraîner des complications graves, surtout chez les nouveau-nés, les nourrissons, les immunodéprimés ou lors d'épidémies spécifiques comme l'Echovirus 11 ou D68
- Des Complications neurologiques : Méningite aseptique (raideur de la nuque, photophobie), encéphalite ou paralysie flasque aiguë (faiblesse musculaire); Chez les nouveau-nés, sepsis sévère avec défaillance multiviscérale et séquelles neurologiques fréquentes.
- Des Complication cardiaques et respiratoire: Myocardite, péricardite ou pleurodynie (douleurs thoraciques intenses); Détresse respiratoire aiguë, notamment chez les enfants asthmatiques avec EV-D68.

# 7. Complications chez les vulnérables

---

- Les risques augmentent avec l'âge jeune (<4 ans), l'immunosuppression ou infections materno-fœtales, pouvant mener à l'insuffisance hépatique, un œdème pulmonaire ou la mort (mortalité jusqu'à 78% chez les nouveau-nés dans certains cas).
- La déshydratation due à refus alimentaire est courante en cas d'herpangine ou maladie main-pied-bouche.

# 8. Diagnostic et Traitement

---

- Le diagnostic est avant tout les symptomatique, examen physique ;
- Le diagnostic Biologiques des infections à entérovirus repose sur des méthodes moléculaires comme la RT-PCR en temps réel, qui détecte rapidement le génome viral dans divers prélèvements, surpassant la culture virale en vitesse et sensibilité.
- RT-PCR sur liquide céphalorachidien (LCR) pour méningites, ou sur selles, gorge, écouillons respiratoires, sang et lésions cutanéomuqueuses
- La PCR permet un génotypage pour surveillance épidémiologique et exclut méningites bactériennes en urgence
- La recherche d'anticorps sériques est moins indicative

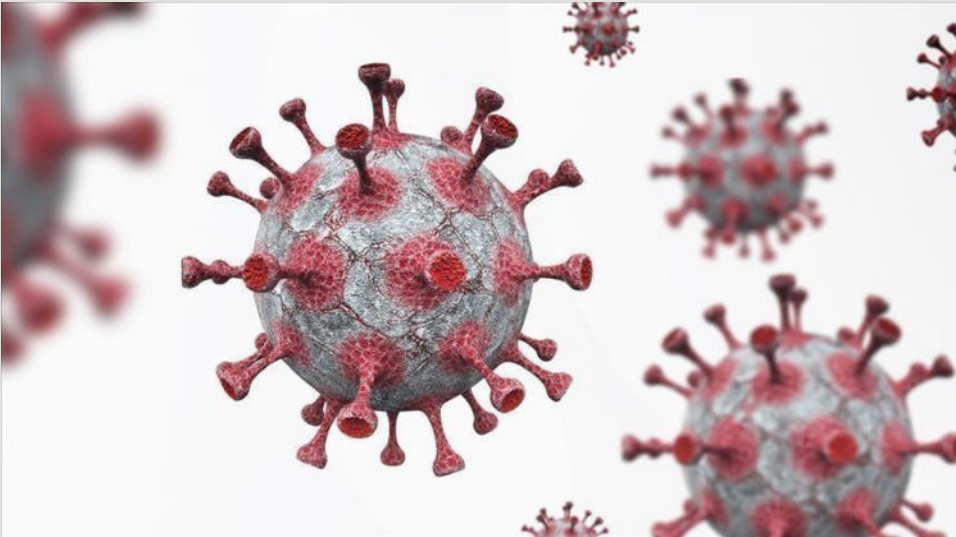
Chapitre Seize

---

# **LES VIRUS HEMORRAGIQUES**

# 1. Généralités

---



- Les virus hémorragiques sont des agents infectieux responsables des fièvres hémorragiques virales (FHV)
- Ces virus à ARN appartiennent à plusieurs familles comme les Filoviridae (Ebola, Marburg), Arenaviridae (Lassa), Flaviviridae (dengue, fièvre jaune) et Bunyaviridae (Crimée-Congo, vallée du Rift)

# 1. Généralités

---

- La symptomatologie générale est caractérisée par une fièvre élevée, fatigue, maux de tête, douleurs musculaires et articulaires, nausées, vomissements; Douleurs abdominales, diarrhée; épuisement, toux, mal de gorge.
- Dans les cas sévères, les manifestations se caractérisent par des Hémorragies (pétéchies, ecchymoses, saignements muqueux, internes), choc, convulsions, délire, défaillance rénale/hépatique/pulmonaire; Surdité (Lassa), raideur nucale, troubles vasculaires, mortalité 30-80% avec dégradation rapide dès le 5e jour

# 1. Généralités

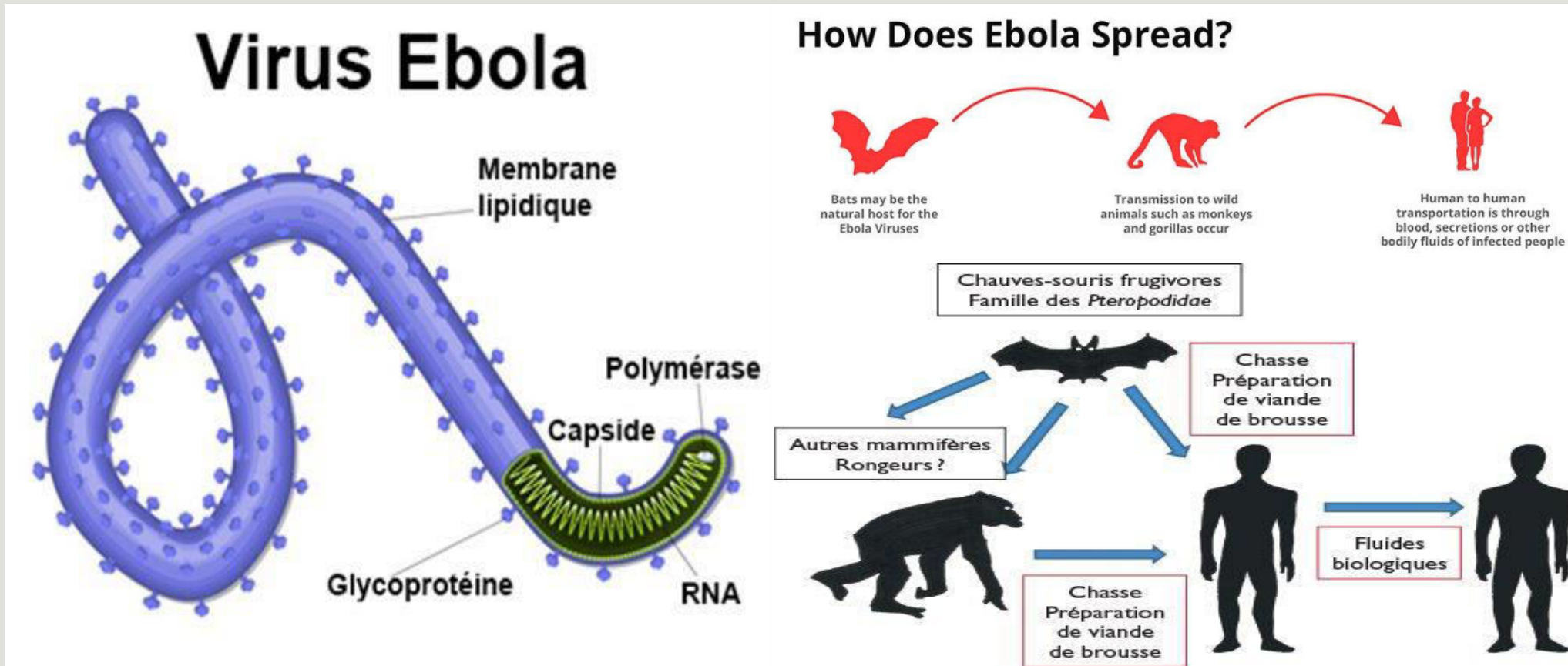
---

La plupart sont des zoonoses transmises par arthropodes (moustiques, tiques), rongeurs ou chauves-souris, mais certaines comme Ebola, Marburg ou Lassa se propagent par contact direct avec fluides corporels infectés entre humains.

**Les Principaux virus hémorragiques qui feront l'objet de notre étude sont:**

- Ebola et Marburg (Filoviridae) : Épidémies en Afrique, haut taux de létalité.
- Lassa (Arenaviridae) : Transmission par rongeurs en Afrique de l'Ouest.
- Dengue et fièvre jaune (Flaviviridae) : Via moustiques, formes hémorragiques sévères.
- Crimée-Congo et vallée du Rift (Bunyaviridae) : Tiques ou moustiques.

# 2. LE VIRUS EBOLA



# Généralité

---

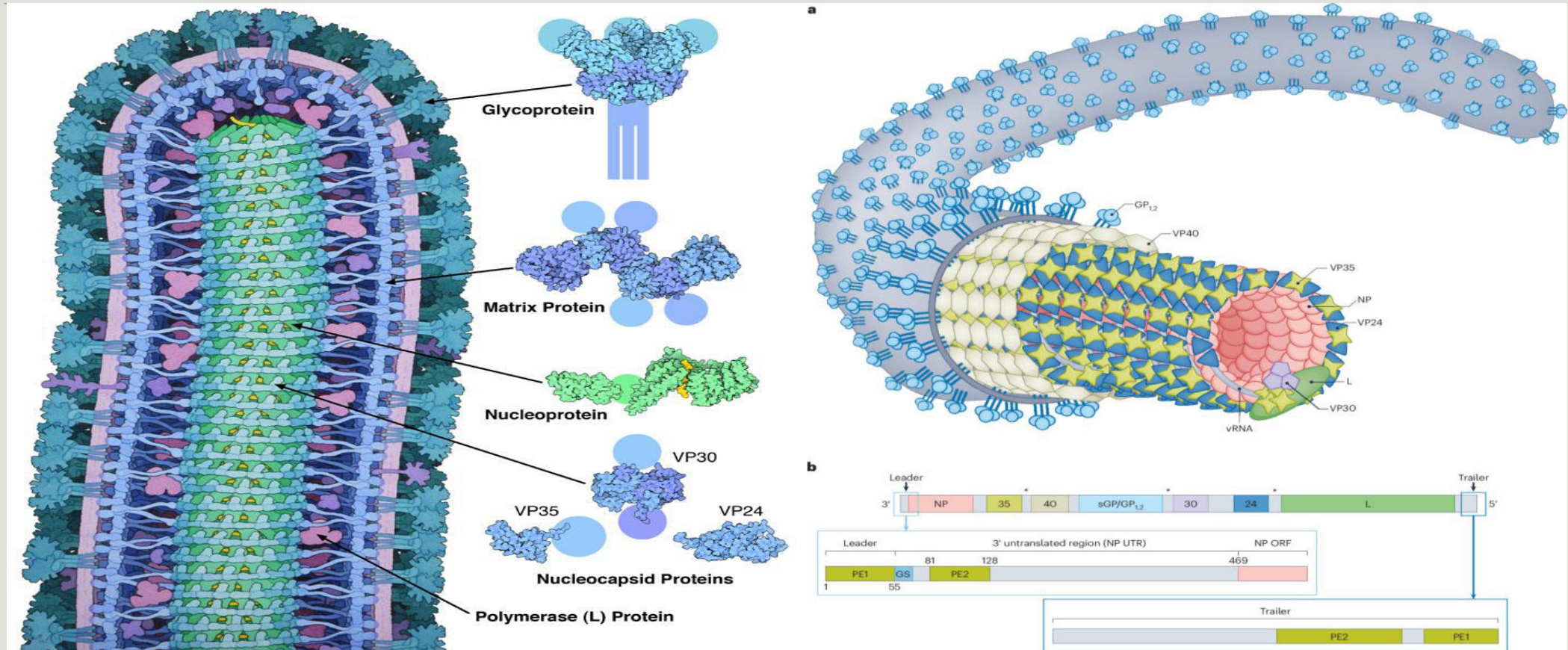
- Le virus Ebola est un filovirus responsable d'une maladie grave et souvent mortelle chez l'humain, avec un taux de létalité moyen d'environ 50%, pouvant atteindre 90% lors d'épidémies.
- Découvert en 1976 au Soudan et en République démocratique du Congo, il provoque une fièvre hémorragique virale aiguë.
- Il se transmet principalement par contact direct avec les fluides corporels de personnes infectées symptomatiques ou de dépouilles, et non par voie aérienne

# Origine – Transmission - Symptômes

---

- Le réservoir naturel est probablement la chauve-souris, avec transmission initiale à l'homme via animaux sauvages infectés.
- Chez l'humain, la contagion se fait par contacts directs avec fluides biologiques de cas symptomatiques.
- Les premiers signes incluent une fièvre soudaine, fatigue, douleurs musculaires, céphalées et maux de gorge, suivis de diarrhée sanglante, vomissements, éruptions cutanées et hémorragies internes ou externes.
- En phase terminale, surviennent insuffisance rénale, lésions hépatiques, choc et défaillance multiviscérale.
- La période d'incubation varie de 2 à 21 jours, généralement 4 à 9 jours.

# Composition Génétique



# Composition Génétique

---

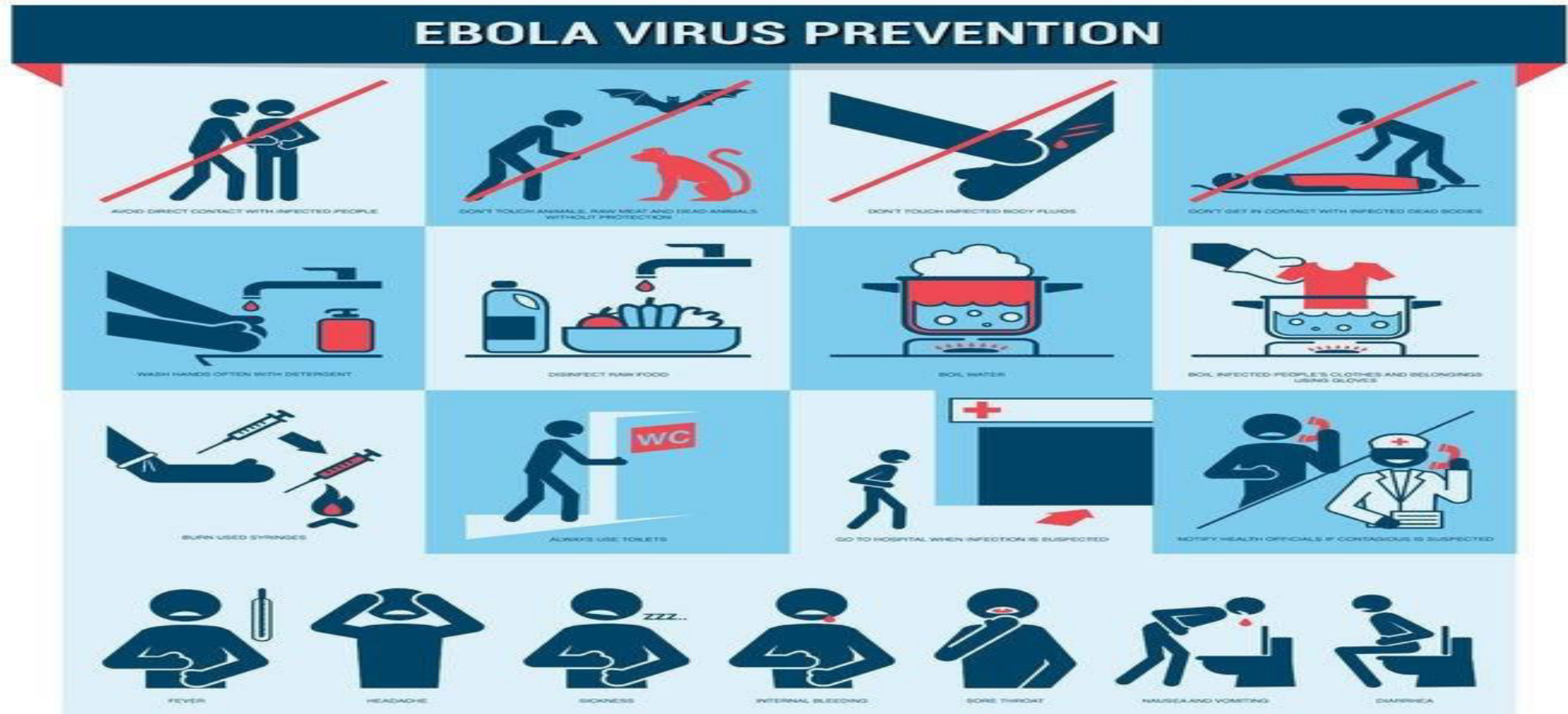
- Le virus Ebola possède un génome ARN monocaténaire négatif non segmenté, enveloppée d'une matrice VP24/VP40 et d'une membrane lipidique portant les GP.
- Il code pour sept gènes principaux qui produisent neuf protéines : NP (nucléoprotéine), VP35 (cofacteur polymérase), VP40 (matrice majeure), GP (glycoprotéine et formes sécrétées sGP/ssGP), VP30 (nucléoprotéine mineure), VP24 (matrice mineure) et L (polymérase ARN-dépendante).
- Cette organisation génétique est caractéristique des filovirus, avec une capsidie hélicoïdale formée de NP et VP30,
- Des séquences spécifiques absentes du génome humain, comme RAW1 (dans NP), RAW2 et RAW3 (dans L), servent de signatures pour la détection

# Diagnostic

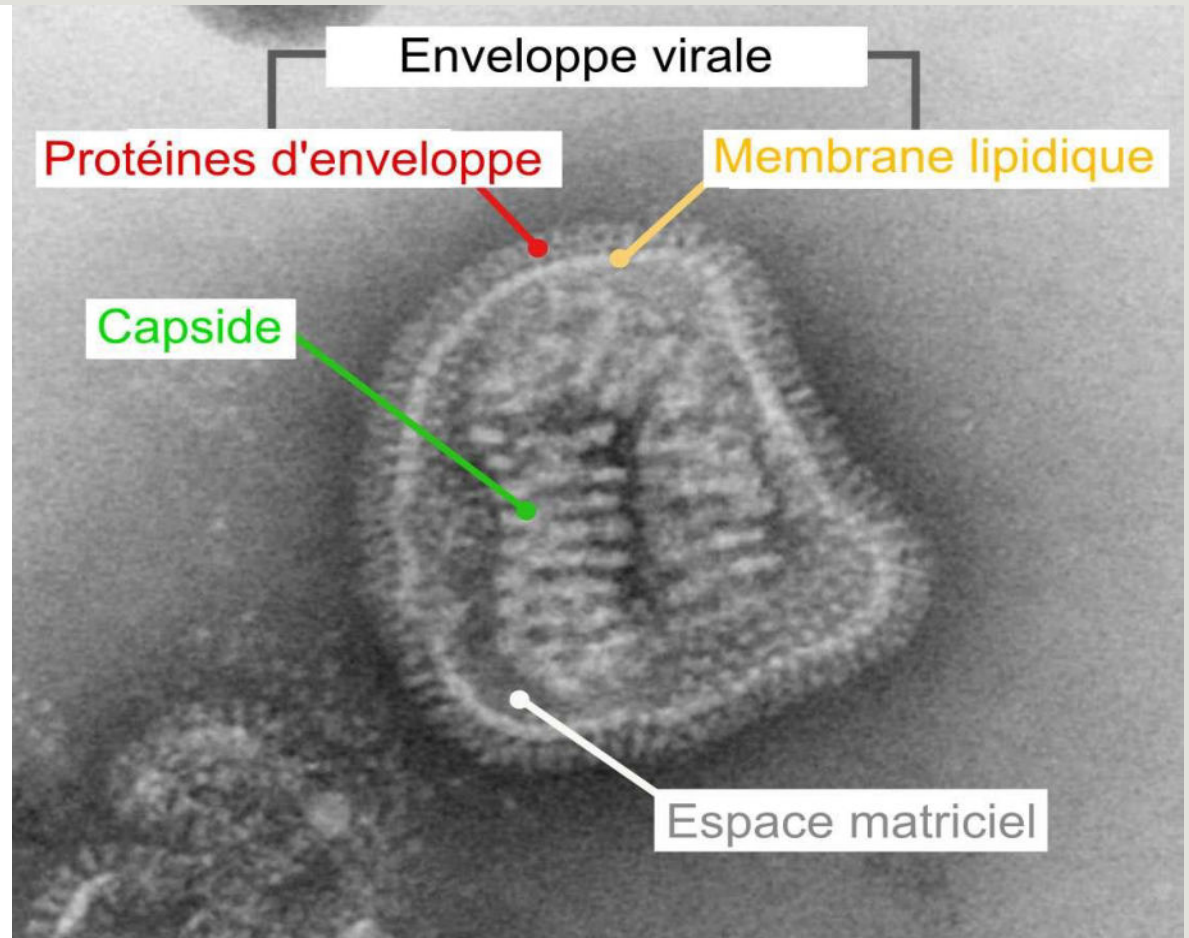
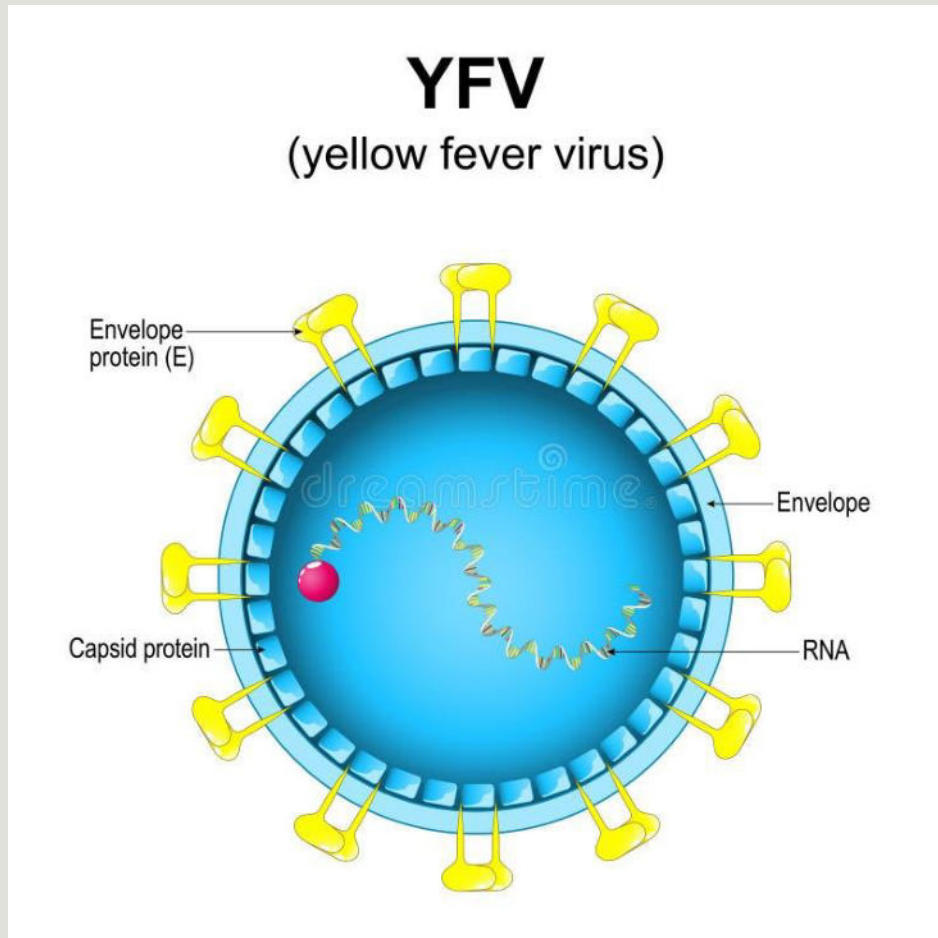
---

- Le diagnostic repose sur la détection de l'ARN viral par RT-PCR en temps réel, réalisée sur sang, sérum ou tissus dès les premiers symptômes, avec une sensibilité élevée dès 1-3 jours post-infection.
- Des tests antigéniques rapides (comme ReEbov RDT) et sérologiques (IgM/IgG) complètent pour les cas confirmés ou contacts ; l'isolement viral en culture est réservé aux laboratoires de haute sécurité.
- Le séquençage génomique permet la surveillance épidémiologique et la différenciation des souches (ex. Zaire ebolavirus)

# Prévention



## 2. LE VIRUS DE LA FIEVRE JAUNE



# Généralité

---

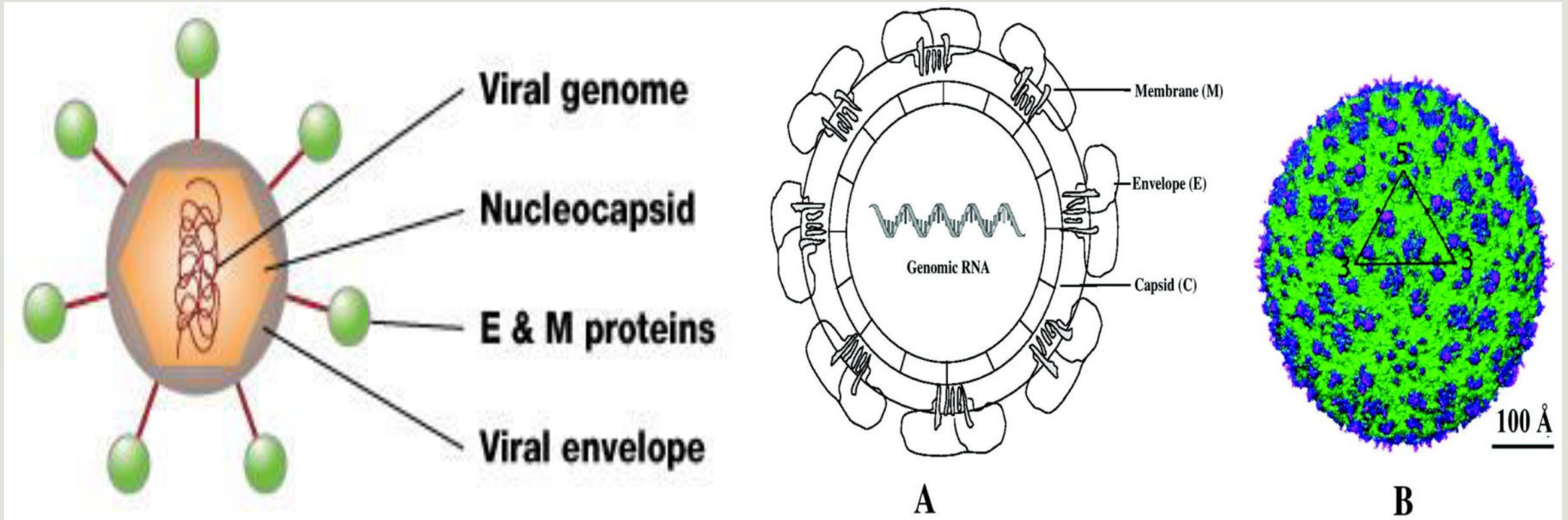
- Le virus de la fièvre jaune, ou virus Amaril, est un flavivirus enveloppé sphérique d'environ 40-50 nm de diamètre, avec un génome ARN monocaténaire de polarité positive d'environ 11 kb, coiffé en 5' et polyadénylé en 3'.
- Ce génome code une polyprotéine clivée en trois protéines structurales (C pour capsidie icosaédrique, prM/M pour membrane, E pour enveloppe) et sept protéines non structurales (NS1 à NS5) impliquées dans la réplication cytoplasmique.
- Transmis par moustiques *Aedes* et *Haemagogus*, il circule en cycles sylvatiques (primates-humains) ou urbains (humain-humain) en Afrique et Amérique tropicale.

# Symptômes – Diagnostic - Prévention

---

- La plupart des infections sont asymptomatiques ou grippales (fièvre, maux de tête, douleurs musculaires), mais 15-25% évoluent vers une forme grave avec hépatite jaune, hémorragies, insuffisance rénale et mortalité de 20-50%.
- La période d'incubation est de 3-6 jours. Le diagnostic repose sur RT-PCR, antigénémie NS1 ou sérologie IgM.
- Un vaccin vivant atténué (17D) confère une immunité à vie après une dose unique, recommandé pour voyageurs et populations à risque ; obligatoire pour certains pays.
- Contrôler les moustiques par désinsectisation, éviter piqûres (répulsifs, vêtements) prévient la transmission. Aucun traitement antiviral spécifique n'existe ; soins symptomatiques.

# 3. LE VIRUS DE LA DINGUE



# Généralité

---

- Le virus de la dengue (DENV), ou Orthoflavivirus denguei, est un flavivirus enveloppé sphérique
- un génome ARN monocaténaire de polarité positive qui code une polyprotéine clivée en trois protéines structurales (C pour capside, prM/M pour membrane, E pour enveloppe) et sept non structurales (NS1-NS5) essentielles à la réplication.
- Transmis par moustiques Aèdes (principalement *Aedes aegypti*), il existe en quatre sérotypes (DENV-1 à 4), expliquant les infections secondaires graves.

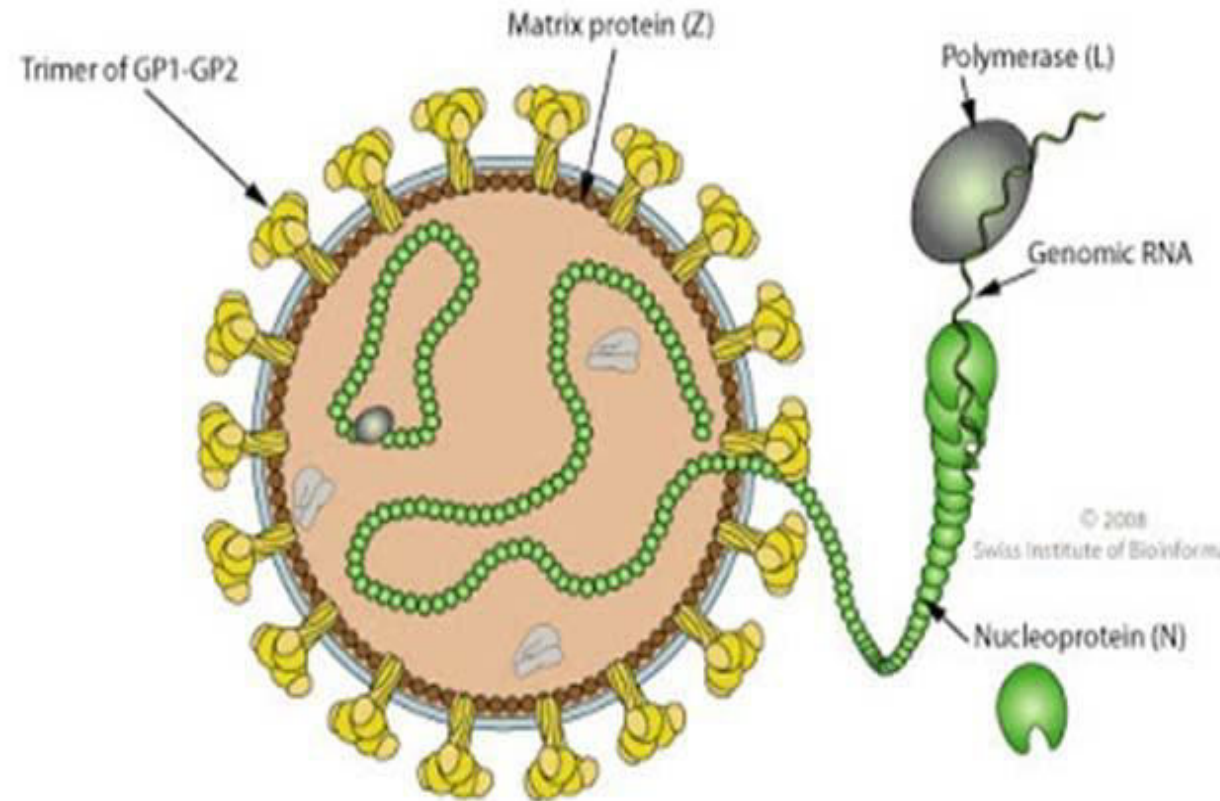
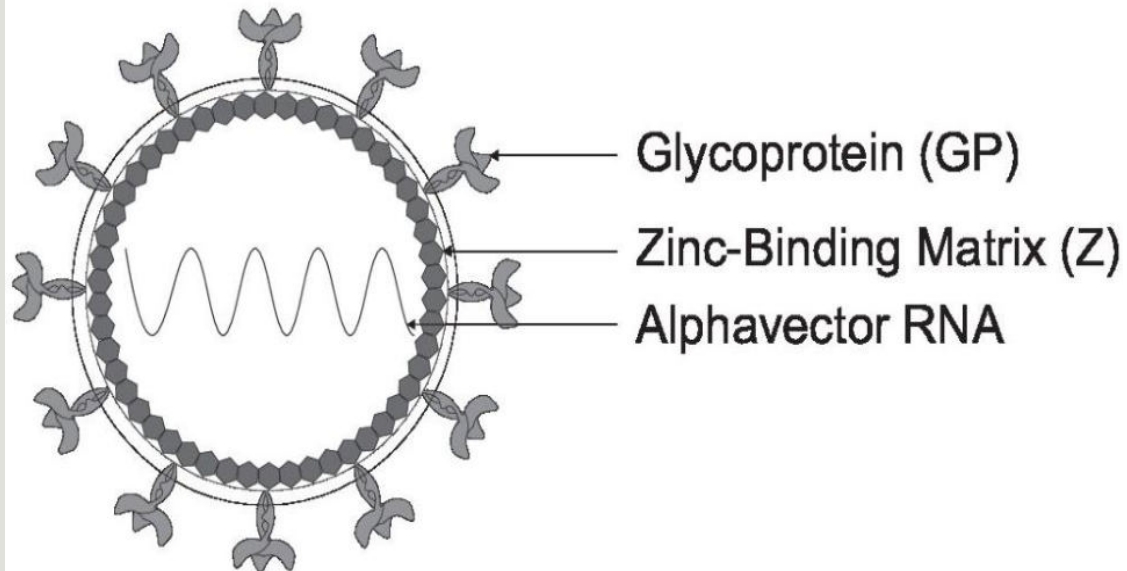
# Symptômes – Diagnostic - Prévention

---

- La dengue se manifeste par fièvre élevée, céphalées, douleurs rétrobulbaires/orbitales ("fièvre cassante"), rash et arthralgies ; la plupart des cas sont bénins mais 5% évoluent en dengue sévère (hémorragies, choc, mortalité 20%) lors de réinfections.
- La période d'incubation varie entre 4-10 jours et le Diagnostic biologique est la RT-PCR, antigène NS1 ou sérologie IgM.
- La prévention repose sur lutte anti moustique; la vaccination par deux vaccins (Dengvaxia, Qdenga) pour séropositifs ou en zones endémiques.
- Pas de traitement antiviral spécifique ; hydratation et antalgiques (paracétamol, éviter aspirine). Surveillance épidémique cruciale en zones tropicales (Asie, Amérique, Afrique)

# 4. LE VIRUS DE LASSA

Alpha-Pseudovirus  
for Arenaviruses



# Généralité

---

- Le virus de Lassa (LASV) est de virus à ARN monocaténaire ambisens bisegmenté, enveloppé, de la famille des Arenaviridae (genre Mammarenavirus),
- Le segment grand (L, 7 kb) code la protéine Z (régulation transcription/réplication) et la polymérase L ; le segment petit (S, 3,4 kb) code la nucléoprotéine NP et le précurseur GP clivé en GP1/GP2 pour l'entrée cellulaire via  $\alpha$ -dystroglycane.
- Le réservoir principal est le rongeur *Mastomys natalensis* et la transmission humaine par contact avec excréta ou poussières contaminées.

# Symptômes – Diagnostic - Prévention

---

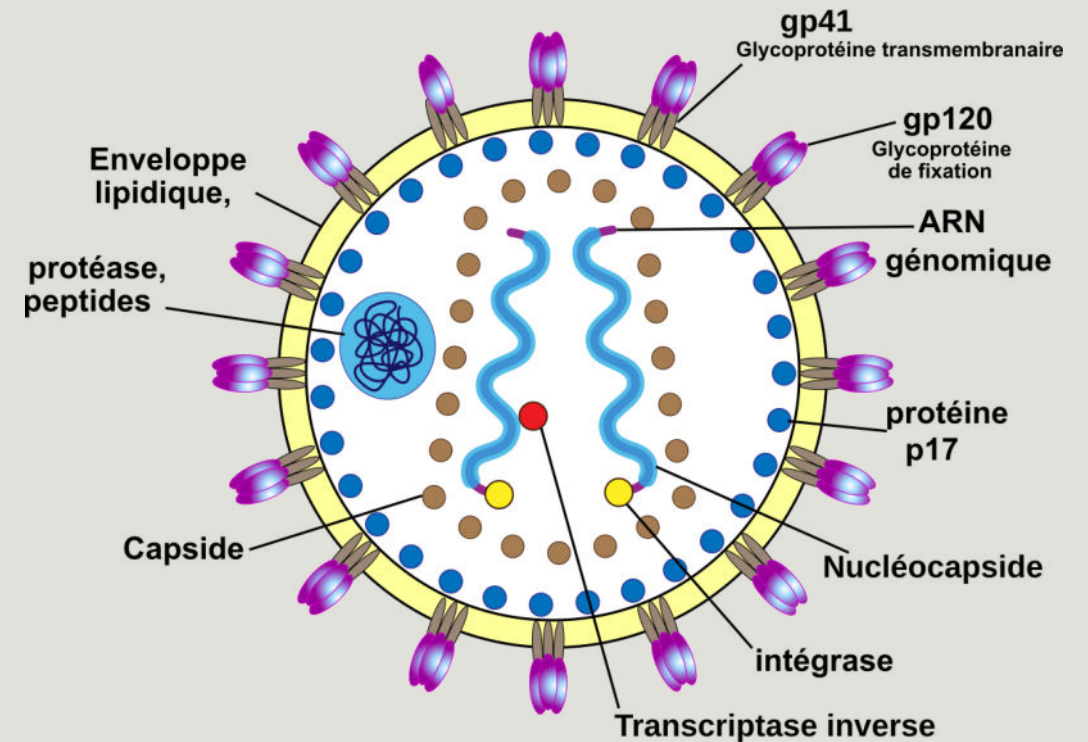
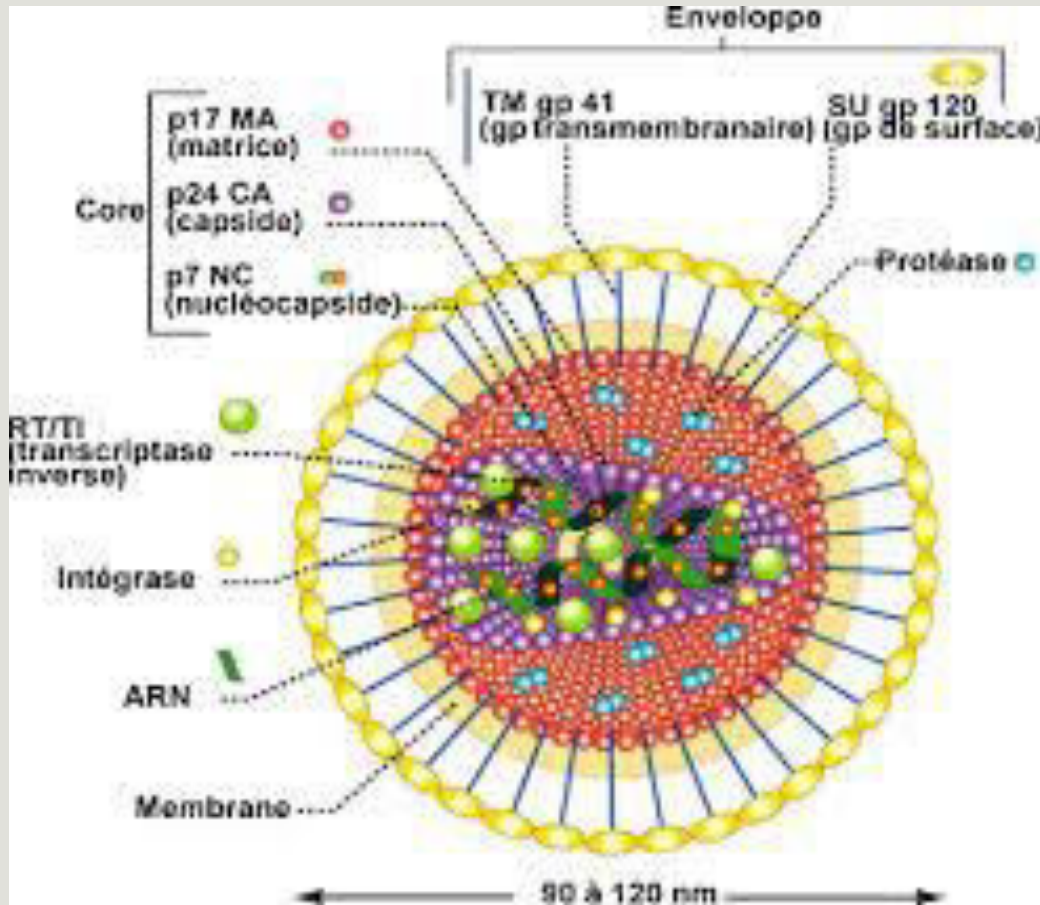
- La fièvre de Lassa débute par fièvre, fatigue, pharyngite, myalgies et céphalées (80% des cas bénins) ; formes graves (20%) incluent œdème facial, hémorragies, atteinte hépatique/rénale, surdité et létalité 1-15%. Incubation : 6-21 jours.
- La phase critique est caractérisée par choc, œdème pulmonaire, saignements.
- Le Diagnostic biologique repose sur RT-PCR sur sang/sérum, antigénémie ou sérologie IgM/IgG ; NP inhibe réponse immunitaire innée.
- La prévention repose sur le contrôle rongeurs (hygiène domicile), EPI pour soignants, ribavirine précoce réduit mortalité ;
- Aucun vaccin approuvé; l' Isolement cas suspects en zones endémiques (Afrique de l'Ouest) aide à limiter la propagation de la maladie

Chapitre Dix-sept

---

**LE VIRUS DE  
L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE  
(VIH)**

# 1. Présentation



# Généralité

---

- Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), rétrovirus de la famille des Retroviridae (genre Lentivirus), est enveloppé sphérique de 100-120 nm, avec un génome diploïde ARN monocaténaire de polarité positive d'environ 9,7 kb flanqué de LTR (répétitions terminales longues).
- Ce génome code neuf gènes : trois structuraux principaux (gag pour capsid p24 et matrice p17, pol pour transcriptase inverse RT, intégrase IN et protéase PR, env pour gp120/gp41 d'enveloppe) et six régulateurs (tat, rev, nef, vif, vpr, vpu).
- Il cible les lymphocytes CD4+ via gp120 liant CD4 et co-récepteurs CCR5/CXCR4, intègre son provirus dans l'ADN hôte et cause progressivement le sida.

# Cycle de réplication - Transmission

---

- La RT rétrotranscrit l'ARN en ADN double brin, transporté au noyau par un complexe pré-intégration ; l'IN l'intègre aléatoirement dans le génome cellulaire, formant un provirus dormant ou productif.
- La protéase clive les précurseurs Gag-Pol pour assembler de nouveaux virions à la membrane plasmique. Haute variabilité due à RT erronée et recombinaisons génère quasi-espèces, compliquant vaccins et évasion immunitaire.
- Le VIH se transmet exclusivement par trois modes principaux: **voie sexuelle** lors de rapports non protégés (pénétration vaginale, anale ou, plus rarement, buccale), **voie sanguine** par contact direct avec du sang infecté (partage de matériel d'injection, accidents percutanés chez les soignants) et **transmission mère-enfant** pendant la grossesse, l'accouchement ou l'allaitement.

# Diagnostic et Prévention - Traitement

---

- Le diagnostic biologique se fait par la détection par charge virale (RT-PCR quantitative), antigène p24, sérologie (ELISA puis Western blot pour anticorps) ou tests rapides combinés.
- La prophylaxie vise à éviter la transmission sexuelle, sanguine, périnatale ; prévention par préservatifs, dépistage, circoncision
- Trithérapie antirétrovirale (TARV) cible RT (inhibiteurs nucléosidiques/nucleotidiques, non nucléosidiques), IN, PR et gp120, supprimant la réplication et restaurant CD4 ;

---

**MERCI POUR VOTRE ATTENTION**