

# L'essentiel en virologie

PAGE FACEBOOK ; DOMAINE SNV : BIOLOGIE, AGRONOMIE, SCIENCE ALIMENTAIRE, ECOLOGIE

## CARACTERES PAR FAMILLE

### A. VIRUS DES HEPATITES

- Le virus de l'hépatite A appartient à la famille des picornavirus ; c'est un entérovirus à ADN. Son génome est un ARN monocaténaire, non segmenté. Sa capsid est icosaédrique, sans enveloppe. L'effet cytopathogène n'est pas perceptible.
- Le virus de l'hépatite B : il appartient à la famille des hépadnavirus ; virus enveloppé à DAN (forme complète : particule de Dane). Il est apparenté aux rétrovirus car il possède une transcriptase reverse. Il a une activité ADN polymérase et une thymidine kinase. Il n'y a pas de système de culture cellulaire capable de propager le virus. Toutefois des cultures d'hépatocarcinome humain produisent de l'HBs mais pas de l'HBc.
- Le virus de l'hépatite C : famille de togavirus ; sous-famille des flavivirus (fièvre jaune). Génome : ARN simple brin

### B. HERPESVIRUS

- Six herpesvirus infectent l'homme : HSV-1 et HSV-2 ; VZV ; EBV ; CMV ; HHV6. Ce sont des virus à ADN bicaténaire enveloppés (donc fragiles) ; capsid icosaédrique. La structure de l'ADN est différente pour chacun des 6 virus. On ne rencontre pas donc, d'Ag spécifique du groupe des Herpesvirus.
- HSV-1 et 2 : la récurrence se localise dans le même territoire que la primo-infection ; tropisme ectodermique (muqueuse buccale ou génitale) ; après infection le virus se masque dans un ganglion nerveux sensitif (trijumeau, ganglions sacrés). La coloration des produits de grattage de la base des vésicules permet d'observer des cellules ballonisées, une margination de la chromatine et des inclusions éosinophiles intranucléaires (on retrouve le même aspect avec VZ et CMV). Les virus cultivent facilement ;
- ECP : inclusion intranucléaire, remplissant le noyau avec disparition du nucléole ; la chromatine se rassemble en motte le long de la membrane nucléaire.
- Aciclovir (Zovirax®) : il s'agit d'un analogue nucléosidique de la guanine qui est inhibiteur de l'ADN polymérase mais n'agit que dans les cellules où l'HSV est en réplication → la thymidine kinase virale active l'aciclovir en le phosphorylant (l'aciclovir n'est actif que sous la forme phosphorylée). Les mutants HSV déficient en thymidine kinase résistent à l'action de l'aciclovir.
- Effet cytopathogène du CMV : cellules géantes (sédiments urinaire, sécrétions bronchiques, liquide amniotique, biopsie d'organe). Après coloration : noyau qui contient une vaste inclusion en œil de chouette. L'isolement du virus est difficile et ne peut se tenter que sur les cellules fibroblastiques humaines.

### C. RETROVIRUS

- Il n'existe qu'une seule famille de virus d'ARN dans laquelle on peut trouver des virus oncogènes (Oncornavirus). Ces virus possèdent une enzyme qui transcrit l'ARN viral en ADN bicaténaire : l'enzyme inverse (transcriptase reverse ou rétrotranscriptase).
- La rétrotranscriptase transcrit le génome viral en ADN bicaténaire (appelé provirus), celui-ci migre dans le noyau avec une intégrase virale qui l'insère dans le génome de la cellule infectée.
- Classification : 1/ Oncovirus (HTLV-1 → leucémie). 2/ Lentivirus (VIH).
- VIH : la gp120 se fixe au récepteur cellulaire ; la gp41 est responsable de la fusion de l'enveloppe avec la membrane cellulaire. la capsid est en forme de tronc de cône. Le génome est diploïde (2 ARN monocaténaires).
- VIH : La protéine P24 est la protéine majeure de la capsid. Sa détection peut être intéressante chez les sujets qui présentent une primo-infection symptomatique. Elle est positive avec la séroconversion. Mais se négative dès la séroconversion. Il réapparaît au stade de SIDA avéré. Autrefois considéré comme un marqueur de la réplication virale, est devenu inutile et déconseillé.
- VIH : l'isolement du virus est réservé pour le diagnostic de l'infection chez un nouveau-né de mère infectée. En effets tous ces enfants sont séropositifs (Ac maternels) ; sinon on peut doser l'ARN viral plasmatique.
- VIH : Le seul paramètre immunologique utile pour surveiller et prendre en charge les patients infectés par le VIH est le nombre absolu de CD4+. Il y a normalement 600 à 1200 CD4+/mm<sup>3</sup>. la charge virale est le paramètre le plus précis et le plus précoce pour définir l'évolution clinique ultérieure.

## MULTIPLICATION VIRALE

#### ● VIRUS A ADN

- La réplication des virus à ADN s'effectue généralement dans le noyau (sauf le Poxvirus)
- La réplication est assurée, soit par les ADN polymérases cellulaires, soit par une ADN polymérase virale qui synthétisent les génomes des futurs virions.
- Pour ces virus, une première transcription conduit à la synthèse des « protéines précoces » qui interviennent dans la réplication du génome viral (ce sont des protéines non structurales). L'ADN se réplique selon le mode semi-conservateur
- Après la réplication de l'ADN viral, il y a transcription de « protéines tardives » → ce sont des protéines de structure (capsid et enveloppe).
- Cas particulier (virus de l'hépatite B) : ce virus est un virus à ADN qui possède une transcriptase reverse ; cette enzyme est une ADN-polymérase virale va répliquer l'ARN pré-génomique en un brin d'ADN.... (mais c'est compliqué : ADN → ARN → ARN).

#### ● VIRUS A ARN

### D. PARAMYXOVIRUS

- Cette famille comprend 3 genres : Parainfluenzae (virus des Oreillons) ; Morbillivirus (virus de la rougeole) ; Pneumovirus (VRS).
- Les paramyxovirus sont des virus enveloppés de forme plus ou moins sphérique ; le génome est un ARN non segmenté monocaténaire. Capsid de symétrie hélicoïdale. Ces virus possèdent une hémagglutinine.
- ECP : les paramyxovirus provoquent en culture cellulaire la formation de syncytiums qui sont des placards cellulaires multinucléés (fusion des cellules par la protéine F).

### E. ADENOVIRUS

- Les adénovirus sont des virus non enveloppés (donc ils résistent au solvants lipidiques et aux variations de pH ou de température) à ADN et à capsid icosaédrique.
- Elles ne se multiplient que sur cellules humaines ; l'effet cytopathogène se manifeste par une rétraction des cellules donnant à la nappe cellulaire un aspect en dentelle. Il se forme dans le noyau une inclusion intranucléaire entourée de cristaux de protéines formant une image en « fleur de marguerite ».
- Pouvoir pathogène : pharyngite ; bronchopneumopathies ; conjonctivite (des piscines) et kératoconjunctivites épidémiques ; exanthème ; cystite hémorragique ; adénite mésentérique ; gastro-entérite.

### F. PICORNAVIRUS

- Les picornavirus sont de petits virus nus dont le génome constitué d'ARN est contenu dans une capsid icosaédrique. Ils sont très résistants et persistent longtemps dans le milieu extérieur.
- Appartient à cette famille : virus de l'hépatite A ; entérovirus (poliovirus, coxsackie, échovirus) ; rhinovirus (rhume du cerveau).
- Les entérovirus pénètrent dans l'organisme par voie digestive, se multiplient dans l'intestin, et ont un tropisme pour le système nerveux.
- ECP (polio) : les cellules infectées s'arrondissent et se détachent de la paroi de la boîte de culture ; après coloration, on observe dans les cellules infectées, une grande inclusion cytoplasmique repoussant le noyau en forme de croissant vers la périphérie de la cellule.
- Poliomyélite (maladie de Heine Medin). L'homme infecté est le seul réservoir du virus, transmission orofécale.

### G. VIRUS DE LA RAGE

- Fait partie de la famille des Rhabdoviridae ; virus enveloppé (donc fragile), à ARN. (genre : Lyssavirus). Forme de bâtonnet.
- Les corps de Negri sont des amas de nucléocapsides et de virions dans une matrice fibreuse délimitant des inclusions caractéristiques.
- Le virus pénètre par endocytose dans les terminaisons nerveuses des neurones périphériques → invasion centripète → cerveau. Ensuite diffusion centrifuge à partir du cerveau → glandes salivaires, œil, follicules pileux.
- Les lésions cellulaires sont très discrètes.
- Prélèvements humains chez le vivant : pour la recherche de virus et de l'Ag rabique (salive, LCR, biopsie cutanée du menton et de la nuque, appositions cornéennes). Sang et LCR pour la recherche d'Ac.
- Prélèvement après la mort : système nerveux central (corne d'Ammon, bulbe), glandes salivaires, œil.
- La méthode de référence pour identifier les Ag rabique est l'immunofluorescence directe.
- L'isolement du virus sur culture cellulaire est un test très sensible et permet de porter un diagnostic rapide (moins de 24 heures). les cellules utilisées sont des neuroblastomes de souris. Cette technique est plus fiable et moins dangereuse que l'inoculation à la souris.
- La détection des Ac dans le sang à un intérêt très limité (après un vaccin) ; la recherche dans le LCR permet de trancher.

- C'est dans le cytoplasme que s'effectue la transcription du génome et la réplication
- ARN messager → réplicase → synthèse de D'ARN complémentaire → synthèse de nouveau génome. Elles codent un ARN polymérase ARN dépendante. Celle-ci porte le nom de transcriptase lorsqu'elle assure la synthèse des ARN messagers et le nom de réplicase lorsqu'elle assure la synthèse des intermédiaires de réplication.
- Le processus diffère selon la nature de l'ARN génomique :
  - ARN + : se comporte comme un ARN messager et il est immédiatement traduit en protéines non structurale (réplicase) et structural (capside, enveloppe). Exemple : poliovirus.
  - ARN - : doit être préalablement transcrit en ARN messager par une transcriptase virale.

#### ● **UN CAS PARTICULIER → LES RÉTROVIRUS**

- Le génome des rétrovirus est diploïde : 2 copies d'ARN+ qui servent de matrice à la rétrotranscriptase virale. Cette enzyme synthétise un ADN complémentaire (ADN bicaténaire).
- L'ADN bicaténaire migre vers le noyau, associé à une intégrase virale qui l'insère dans l'ADN cellulaire et devient provirus.
- Le provirus assure la persistance du génome viral et la réplication de l'ARN génomique viral qui migre vers le cytoplasme...

## EFFET CYTOPATHOGENE

- EFFET DES ENTEROVIRUS ⇒ la cellule devient piriforme ; le noyau est rejeté en périphérie par une grosse inclusion intracytoplasmique.
- EFFET DES ADENOVIRUS ⇒ noyau pris par plusieurs vacuoles avec conservation du nucléole
- EFFET DES HERPESVIRUS ⇒ le noyau de la cellule est pris par une grosse vacuole intranucléaire avec disparition du nucléole.
- EFFET PARAMYXOVIRUS ⇒ type syncytial avec fusion des cellules entre elles.

## REMARQUES

- Les Myxovirus sont des virus enveloppés à ARN qui ont une affinité pour les mucoprotéines. On distingue les Orthomyxovirus (virus de la grippe) et les Paramyxovirus (virus de la rougeole). Les orthomyxovirus ont un génom segmenté.
- Les virus de l'hépatite B est apparenté aux rétrovirus (parce qu'il possède une rétrotranscriptase) malgré que c'est un virus à ADN.
- Multiplication des virus à ARN → cytoplasmique sauf les Myxovirus. Multiplication des virus à ADN → intranucléaire sauf le Poxvirus.
- Le virus de l'hépatite B fait synthétiser son enveloppe (HBs) par la cellule hôte.
- Dans le cas de la rage, il n'y a pas de virémie ; le virus passe de la porte d'entrée vers le SNC
- Prélèvement des urines en cas de recherche de CMV.
- L'isolement du virus de la grippe peut se faire par culture sur œufs embryonnés. Mais cette méthode est surtout utilisée pour la préparation de vaccins contre la grippe et la fièvre jaune.
- Les limites des antiviraux sont en nombre de 3 : cytotoxicité résiduelle (sauf l'aciclovir) ; aptitude à sélectionner des mutants résistants ; incapacité des médicaments virostatiques à éradiquer l'infection latente.
- Vaccins vivants atténués : anti-rougeole ; anti-rubéole ; anti-polio orale ; anti-varicelle ; anti-CMV.

## ANTI-VIRAUX

### A. INTERFERON

- C'est une glycoprotéine d'information cellulaire produite naturellement par les cellules infectées par les virus. Il induit une résistance antivirale pour les cellules non infectées.
- les applications virologiques des interférons concernent essentiellement les hépatites virales chroniques B et C (IFN  $\alpha$ ).
- Autres indications : infection par les Papillomavirus
- Ces interférons ont à la fois une activité antivirale liée à l'inhibition des ARN-messagers viraux et à l'activation d'enzymes cellulaires antivirales et une activité immunostimulante sur les lymphocytes T auxiliaires et les lymphocytes NK. S'y ajoute une activité anti-fibrosante
- Beaucoup d'effets secondaires : syndrome grippal, aplasie médullaire (thrombopénie sévère), dépression.

### B. ACICLOVIR

- Son nom scientifique est l'acycloguanosine.
- Il n'est actif que sous forme triphosphate ; la première phosphorylation n'est assurée efficacement que par des enzymes virales herpétiques (la thymidine-kinase des HSV 1 et 2 et du VZV)
- L'aciclovir interagit électivement avec l'ADN polymérase herpétique en l'inhibant ou en s'incorporant à la chaîne d'ADN virale
- Activité limitée au trois virus qui possèdent la thymidine-kinase (HSV1, HSV2 et VZV).
- La biodisponibilité orale est faible (20%).
- Les effets secondaires se limitent en une néphrotoxicité réversible.
- Principales indications : encéphalite herpétique ; herpès néonatal ; herpès cutané-muqueux. L'infection à VZV est moins sensible à l'aciclovir.
- Les nouveaux anti-VZV (famciclovir) sont indiqués dans la prévention des douleurs associées au zona.

### C. GANCICLOVIR

- Le ganciclovir (Cymévan®) est un anti-CMV
- C'est comme l'aciclovir un nucléoside synthétique qui est actif sous forme triphosphate, la première phosphorylation étant assurée par le produit d'un gène de CMV. Mais il ne partage pas avec l'aciclovir sa bonne tolérance.