

# Virus et Virus

Les virus biologiques

# Prise de conscience: Les maladies virales

Descriptions anciennes

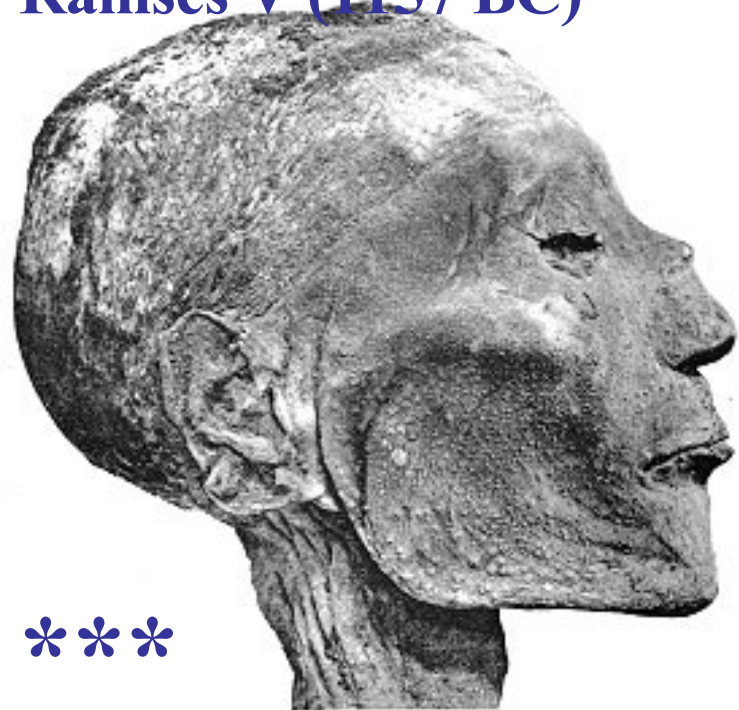
La poliomyélite\*\*

La rage

Données archéologiques

La variole\*\*\*

Ramses V (1157 BC)



\*\*\*



Lésions de variole



\*\*\*



# La lutte contre les infections virales

# L'empirisme: la variolisation

1700-1715

voie nasale (croûtes) : chinois  
voie cutanée (pustule) : turcs

1718

Lady Montagut  
promotion en Angleterre



# La lutte raisonnée

## La vaccination

1796 : Edward Jenner

« vaccination » de James Phipps

Inoculation du Cowpox

Epreuve : variole  
protection





# Approche scientifique

## Louis Pasteur et la Rage

Vaccin

Inoculation au lapin

Broyat de moelle déshydratée

Essai chez l'animal (chien)

1885: 1ère vaccination humaine

J. Meister (Drs Grancher et Vulpian)



# Développements

## Lutte contre les « ultravirus »

Ultravirus: Agent transmissible de petite taille  
N'est pas retenu par les filtres

Fièvre jaune

Walter Reeds : vecteur: *Aedes aegypti*

Max Theiler: vaccin (souches 17D)

Encéphale de souris





# Les débuts de la virologie

*ca* 1950

Culture cellulaire

Etude in vitro

Diagnostic

Préparation de vaccins (Poliomyélite)

Microscopie électronique

Structure des virus



# Premiers succès

## La poliomyélite

XIXe siècle: Heine, description de la maladie

1909: Landsteiner, inoculation au singe

1949: culture cellulaire

1954: Salk, vaccin inactivé

1963: Sabin, vaccin atténué

1980: séquence du génome

2004: en voie d'éradication





# Région d'endémie, régions non endémiques, régions sans poliomyélite





# Les virus: définition

Agent transmissible  
Parasite intracellulaire absolu

Existent chez tous les être vivants

Animaux

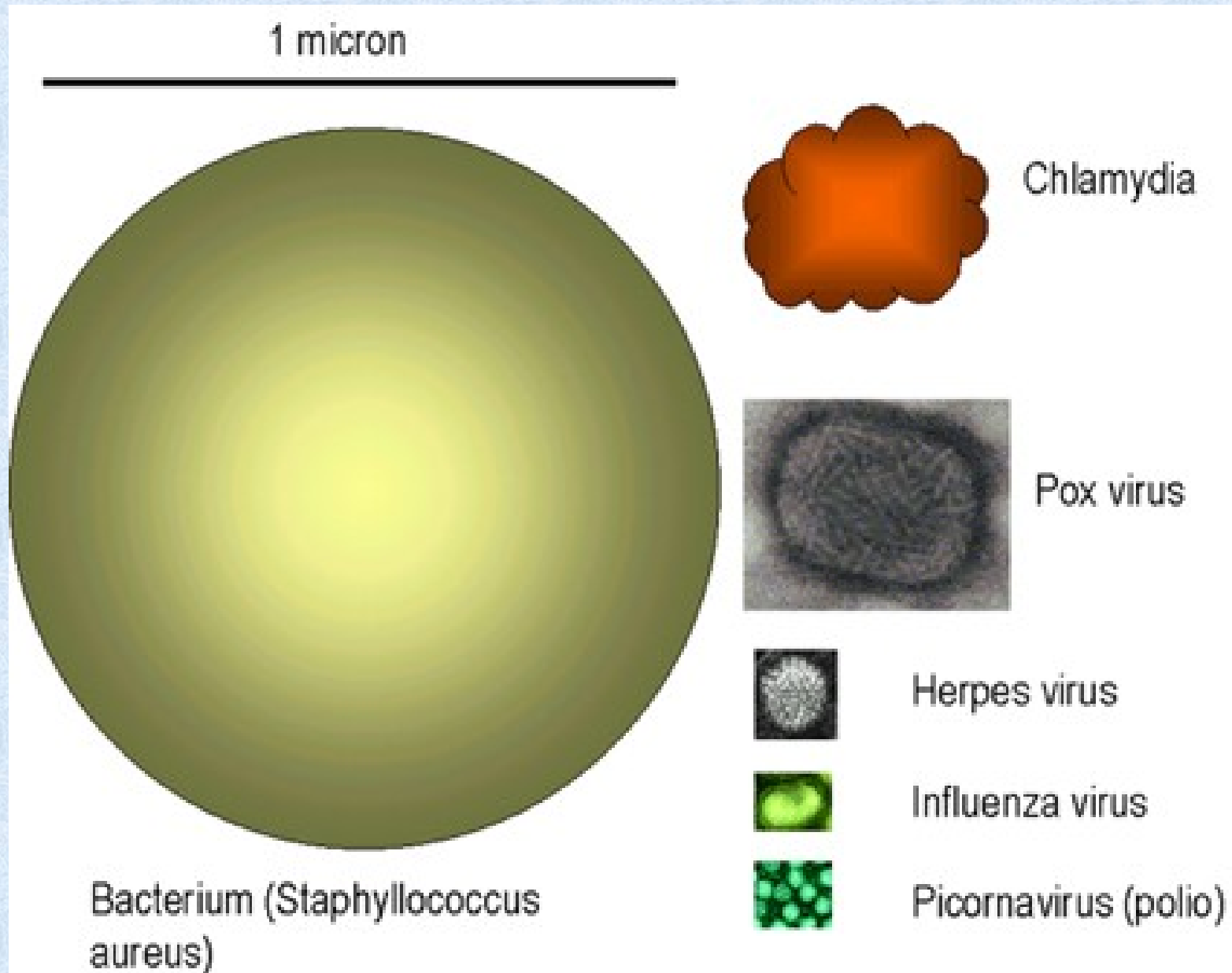
Plantes

Champignons

Algues

Bactéries

Petite taille: 20 à 300 nm



# Structure simple

UN acide nucléique : ADN OU ARN

Protéines

+/- Lipides

Ne se divise pas, ne grossit pas

Détourne à son profit le métabolisme cellulaire  
« la cellule travaille pour le virus »

Mais interdépendance cellule/virus



Un virus est donc

- ❖ un assemblage macromoléculaire
- ❖ inerte hors de la cellule
- ❖ vivant dans la cellule (réplication)

Un virus est un virus (A. Lwoff, Nobel 1965)

A virus is a piece of nucleic acid surrounded  
by bad news (P. Medawar, Nobel 1960)

# Prise de conscience: Les maladies virales



Descriptions anciennes

La poliomyélite\*\*

La rage

Données archéologiques

La variole\*\*\*

Ramses V (1157 BC)



\*\*\*



Lésions de variole



\*\*\*



# La lutte contre les infections virales

# L'empirisme: la variolisation

1700-1715

voie nasale (croûtes) : chinois  
voie cutanée (pustule) : turcs

1718

Lady Montagut  
promotion en Angleterre



# La lutte raisonnée

## La vaccination

1796 : Edward Jenner

« vaccination » de James Phipps

Inoculation du Cowpox

Epreuve : variole  
protection





# Approche scientifique

## Louis Pasteur et la Rage

Vaccin

Inoculation au lapin

Broyat de moelle déshydratée

Essai chez l'animal (chien)

1885: 1ère vaccination humaine

J. Meister (Drs Grancher et Vulpian)



# Développements

## Lutte contre les « ultravirus »

Ultravirus: Agent transmissible de petite taille  
N'est pas retenu par les filtres

Fièvre jaune

Walter Reeds : vecteur: *Aedes aegypti*

Max Theiler: vaccin (souches 17D)

Encéphale de souris





# Les débuts de la virologie

*ca* 1950

Culture cellulaire

Etude in vitro

Diagnostic

Préparation de vaccins (Poliomyélite)

Microscopie électronique

Structure des virus





# Premiers succès

## La poliomyélite

XIXe siècle: Heine, description de la maladie

1909: Landsteiner, inoculation au singe

1949: culture cellulaire

1954: Salk, vaccin inactivé

1963: Sabin, vaccin atténué

1980: séquence du génome

2004: en voie d'éradication



# Région d'endémie, régions non endémiques, régions sans poliomyélite





# Les virus: définition

Agent transmissible  
Parasite intracellulaire absolu

Existent chez tous les êtres vivants

Animaux

Plantes

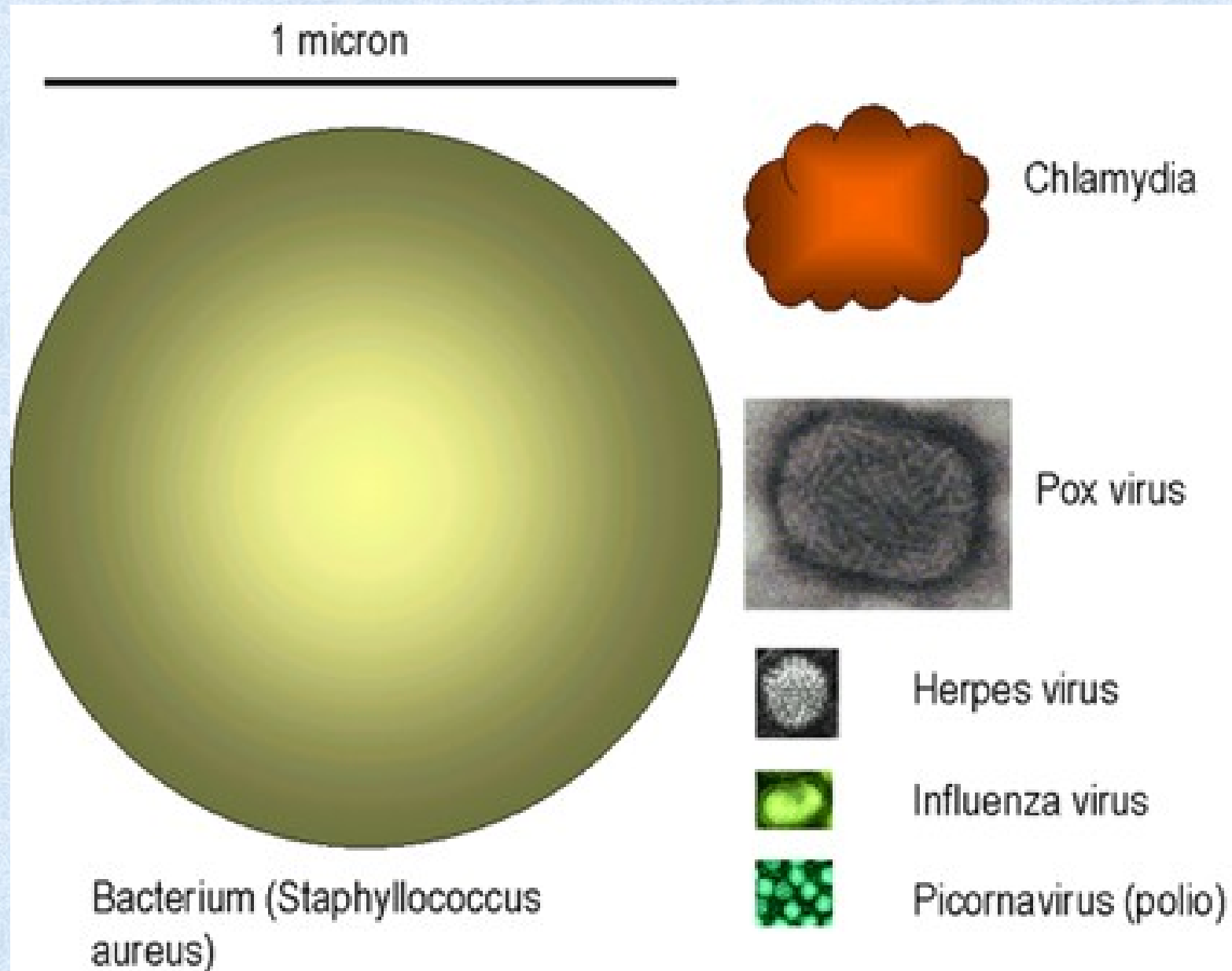
Champignons

Algues

Bactéries



Petite taille: 20 à 300 nm



# Structure simple

UN acide nucléique : ADN OU ARN

Protéines

+/- Lipides

Ne se divise pas, ne grossit pas

Détourne à son profit le métabolisme cellulaire  
« la cellule travaille pour le virus »

Mais interdépendance cellule/virus

Un virus est donc

- ❖ un assemblage macromoléculaire
- ❖ inerte hors de la cellule
- ❖ vivant dans la cellule (réplication)

Un virus est un virus (A. Lwoff, Nobel 1965)

A virus is a piece of nucleic acid surrounded  
by bad news (P. Medawar, Nobel 1960)



# Exemple de structure virale

## Virus à symétrie icosaédrique

### Icosaèdre

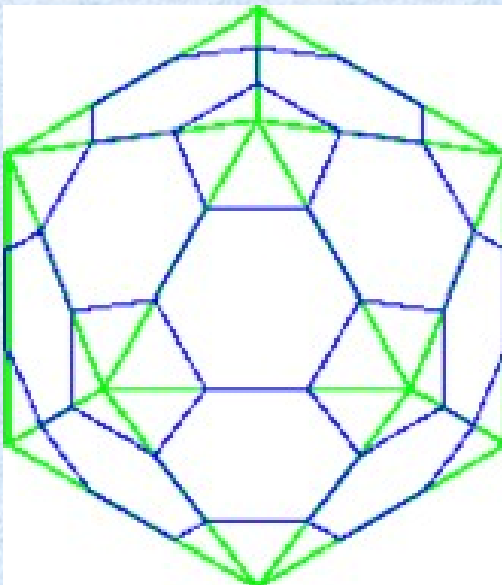
20 faces (triangles équilatéraux)

12 sommets

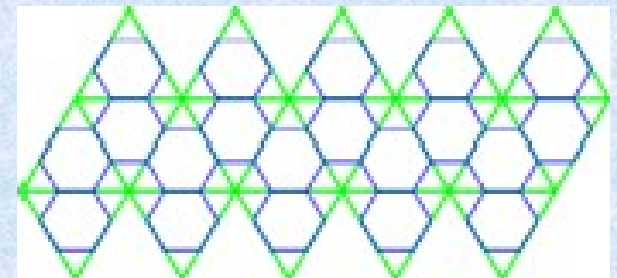
Axes de symétrie:

Sommets: ordre 5

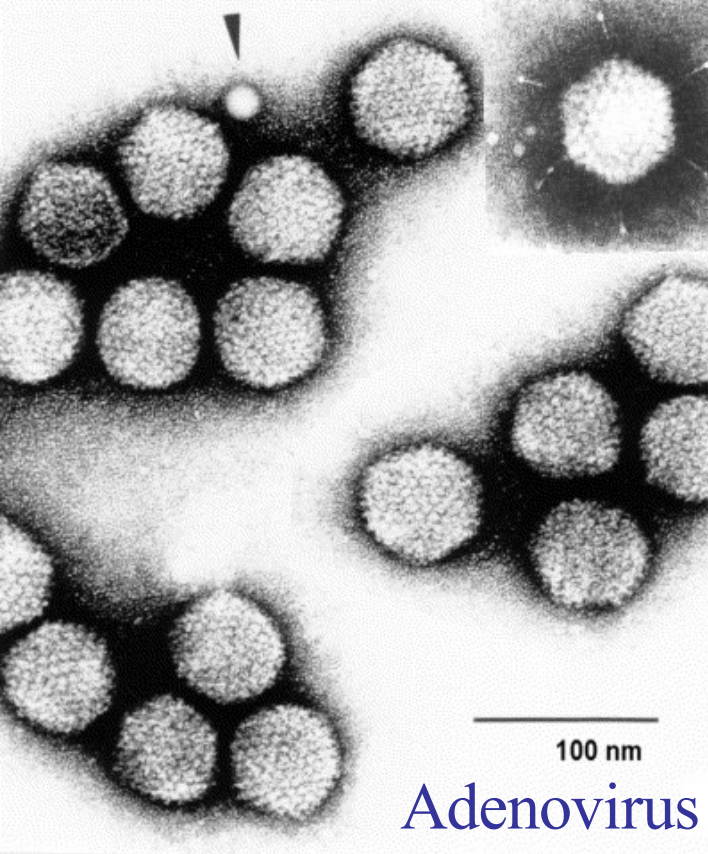
Faces: ordre 6



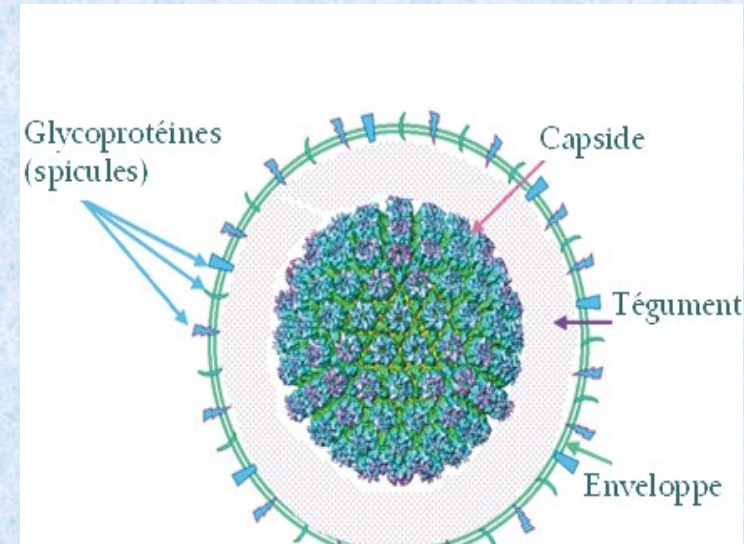
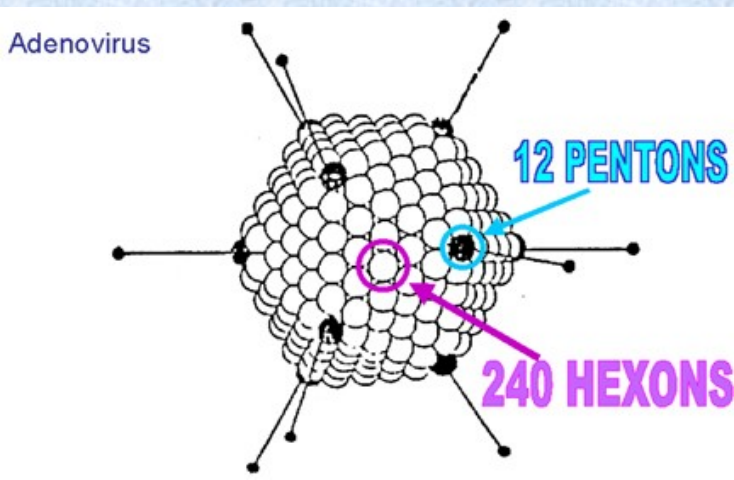
Découpe d'un réseau hexagonal  
Puis repliement



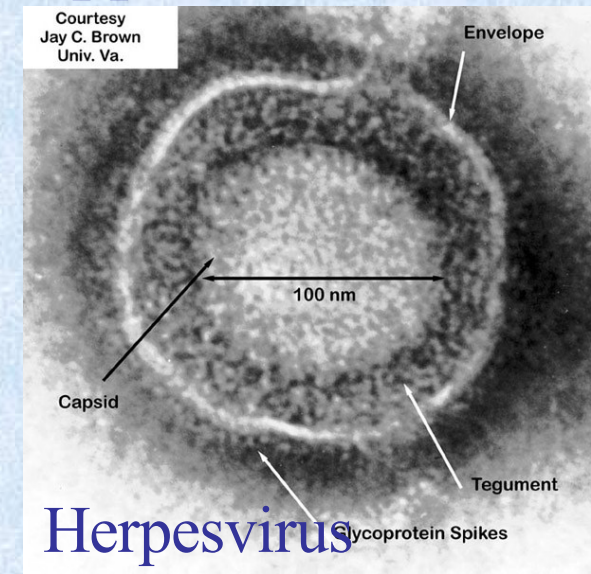
# Virus à symétrie icosaédrique



Nu ou non enveloppé

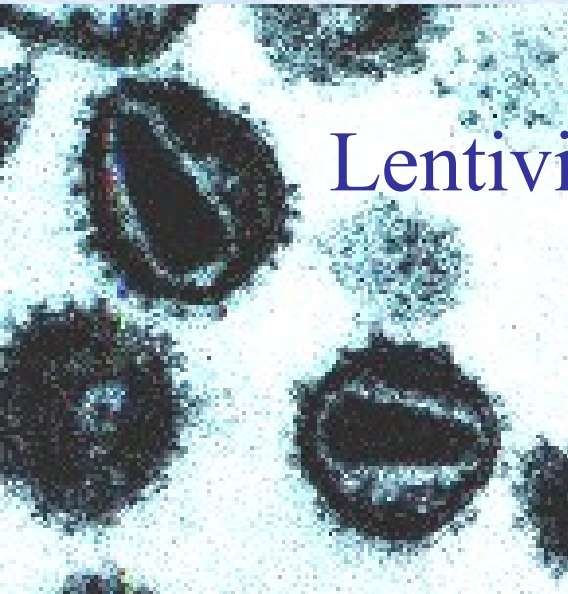


Enveloppé

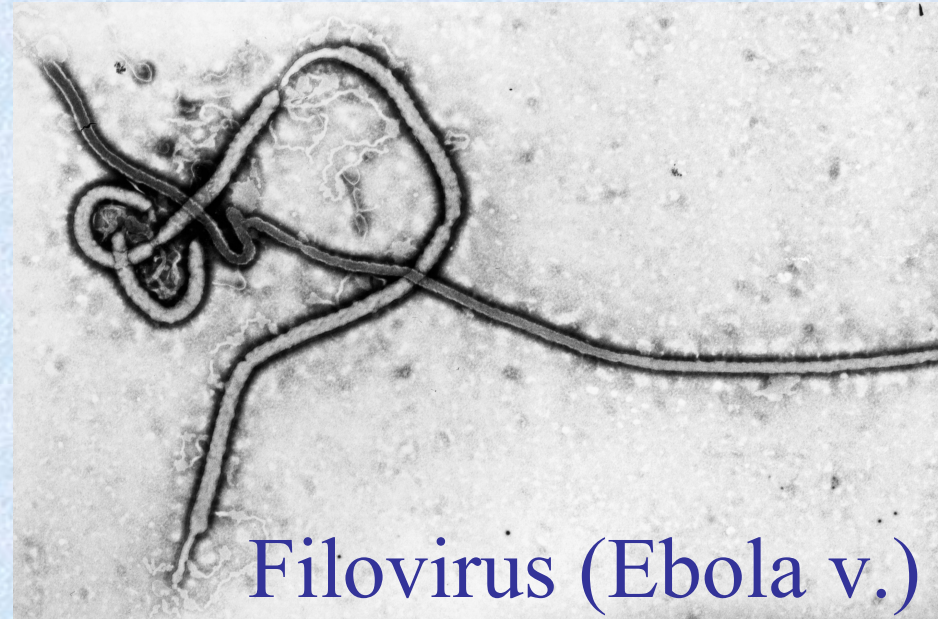




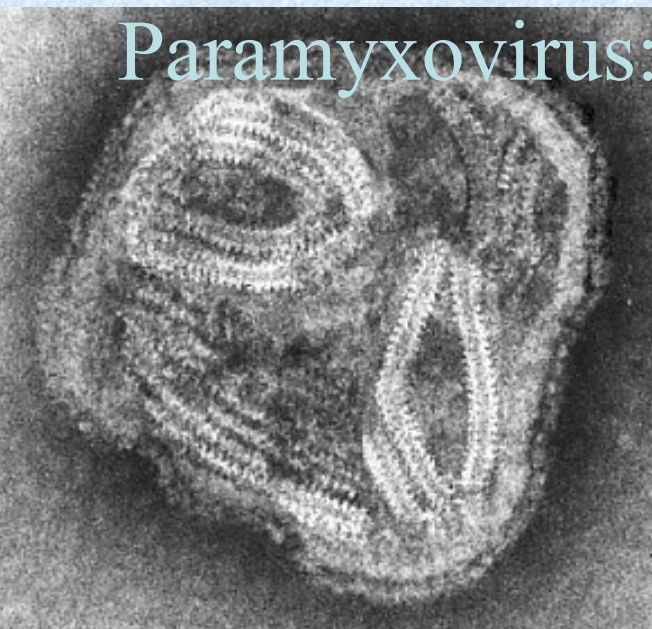
# Quelques exemples d'autres types de virus



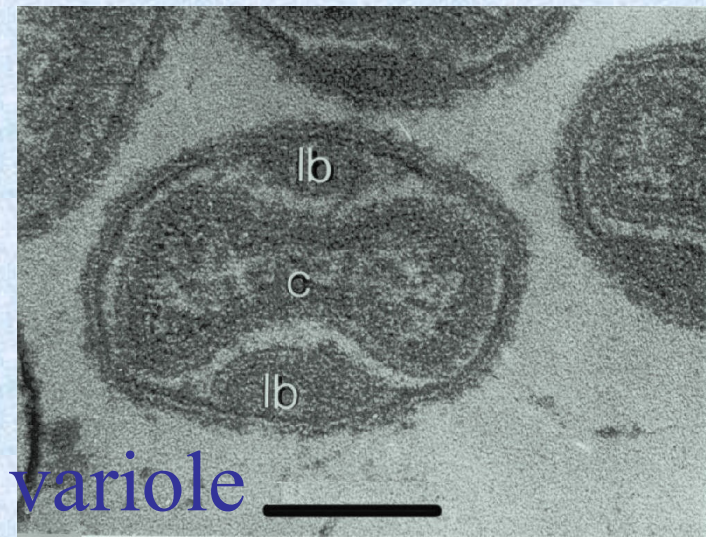
Lentivirus (HIV)



Filovirus (Ebola v.)



Paramyxovirus: rougeole



Poxvirus: variole



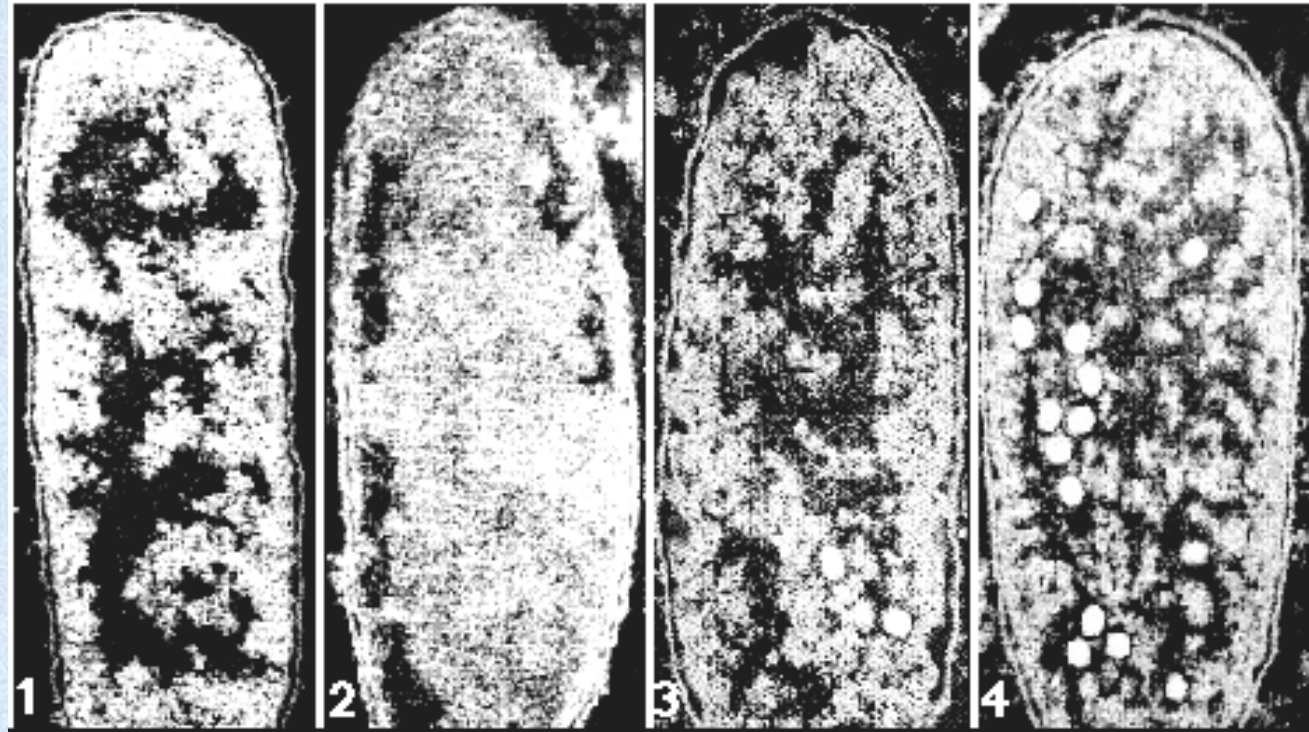
# Virus: cycle de réplication

## Exemple d'un bactériophage lytique

1. Adsorption

2. Eclipse, altération de la structure de la bactérie, absence de virus détectable

3. Début de formation de particules virales



4. Accumulation de particules virales  
(mort de la cellule: lyse)

# Les virus sont classés en fonction de

l'acide nucléique : ADN ou ARN

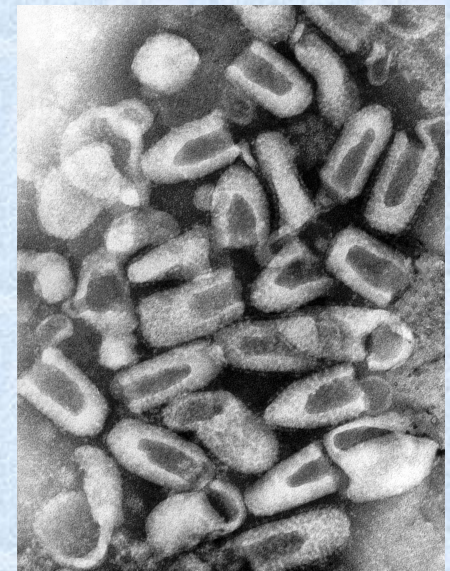
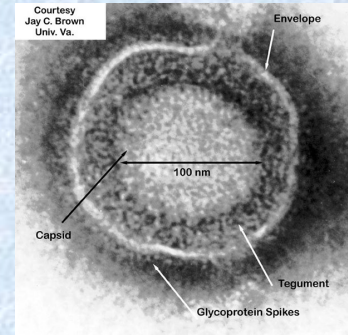
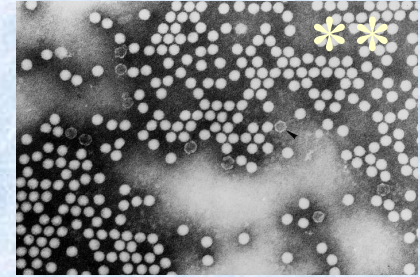
le mode de réplication (Baltimore)

La présence ou non d'une enveloppe

La structure de la capside

L'hôte

Bactérie, champignon, plante  
invertébré, vertébré





# Comme les êtres vivants les virus sont classés en :

- Ordres (peu d'exemples): terminaison en *.virales*  
*Mononegavirales*
- Familles: terminaison en *.viridae*  
*Herpesviridae*
- Sous-familles: terminaison en *.virinae*  
*Alphaherpesvirinae*
- Genres: terminaison en *.virus*  
*Simplexvirus*
- Espèces (avec une espèce type): nom variable  
Measles virus (nom de maladie : measles = rougeole)  
West Nile virus (nom de la région d'isolement)

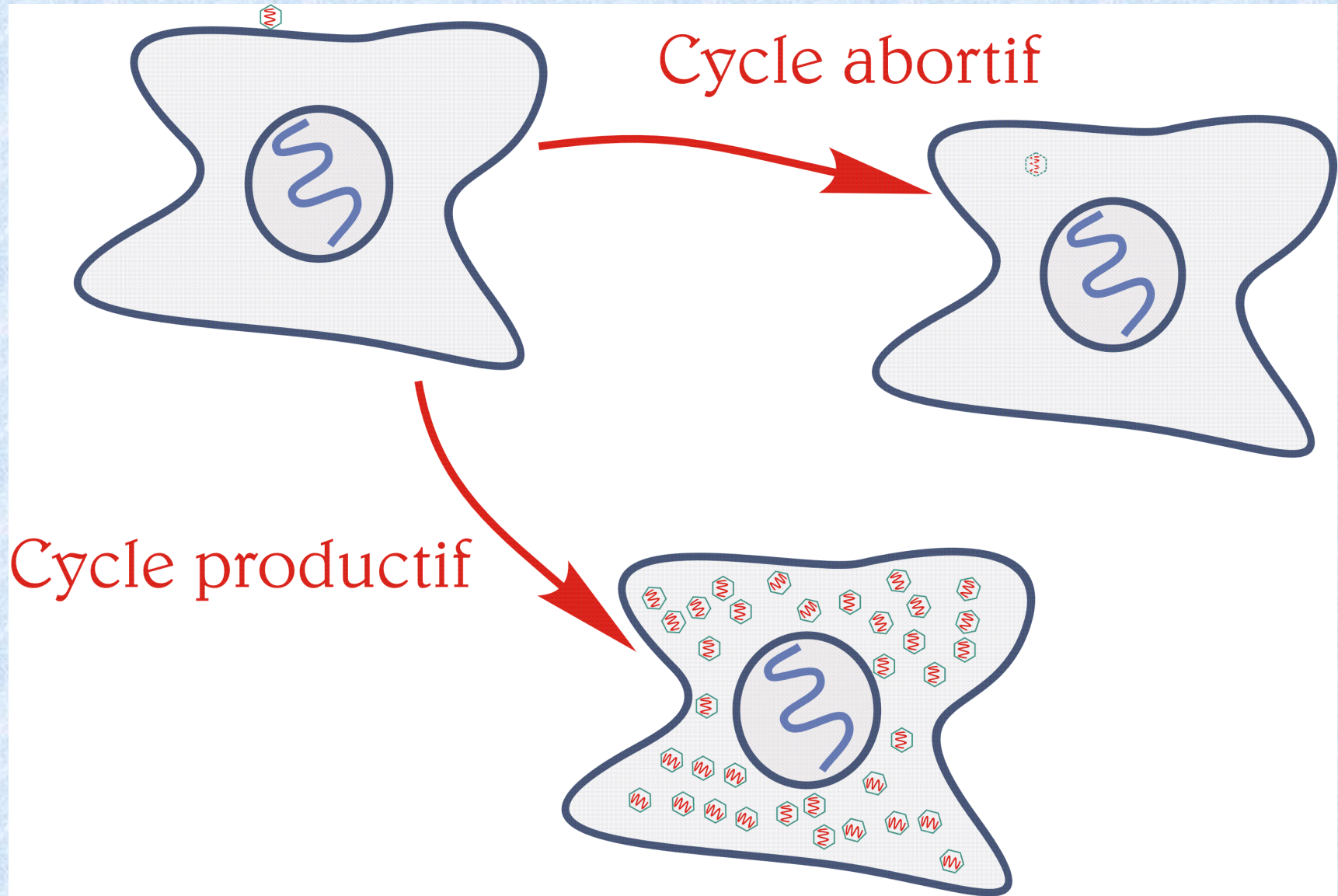




# Interactions virus-cellules virus-homme

Conséquences et devenir de l'infection

# Cycle abortif





# Cycle abortif *in vivo*

## Vaccin recombinant

Canarypoxvirus et vaccin contre la rage

Vaccination des renards

Eradication de la rage (en France)

Essai de vaccin thérapeutique

Patient HIV (+)

Stimulation des défenses



# Cycle productif *in vivo*

## Infections virales aiguës

Banales

Rhumes, gastroentérites

Sérieuses

Grippe, rougeole

Graves

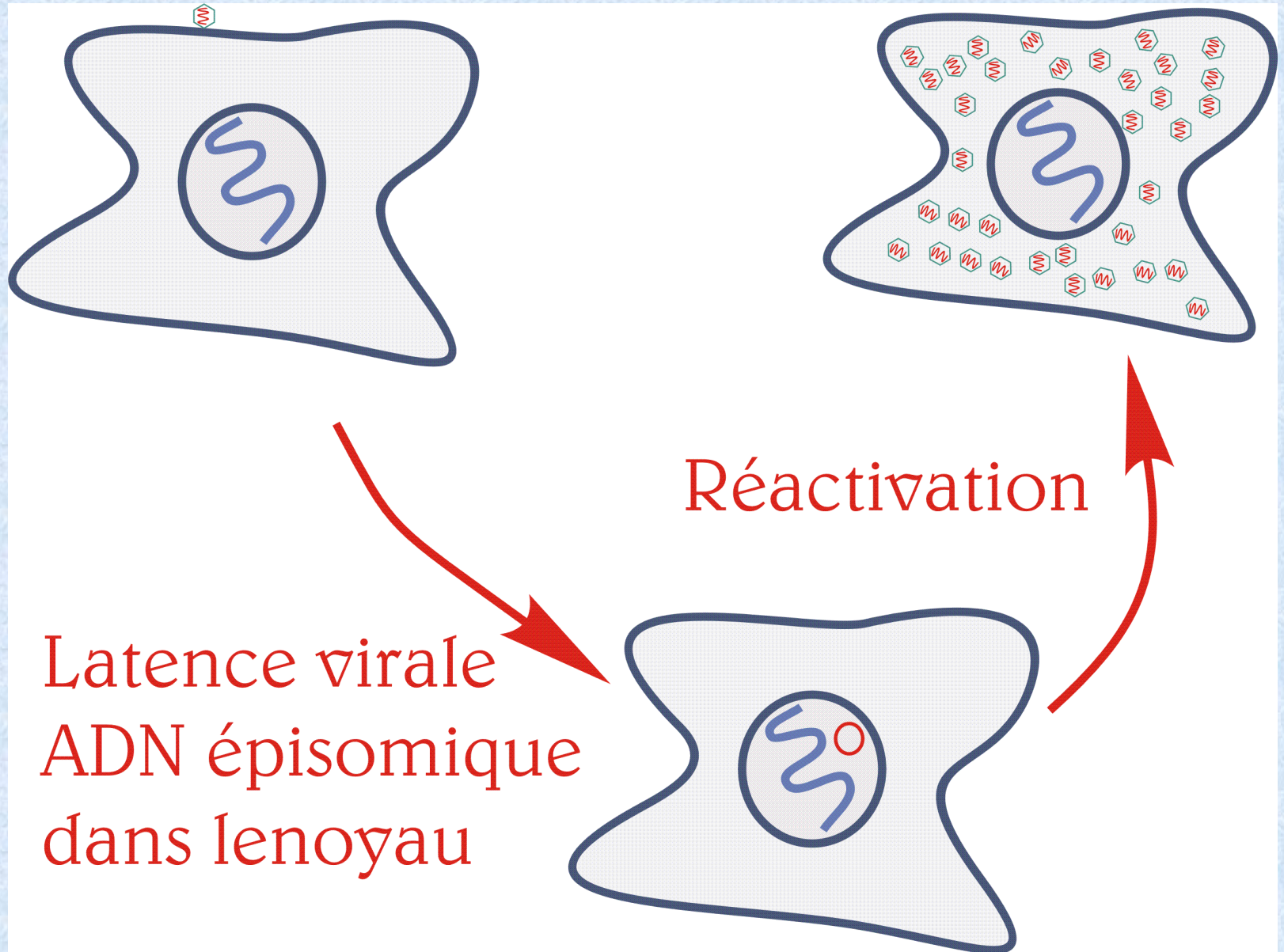
Fièvres hémorragiques

Zoonoses

Rage, arboviroses



# La latence





# Latence virale *in vivo*

Infection dans l'enfance:

La varicelle

Latence asymptomatique (neurones sensitifs)

Persistance du virus sans réplication

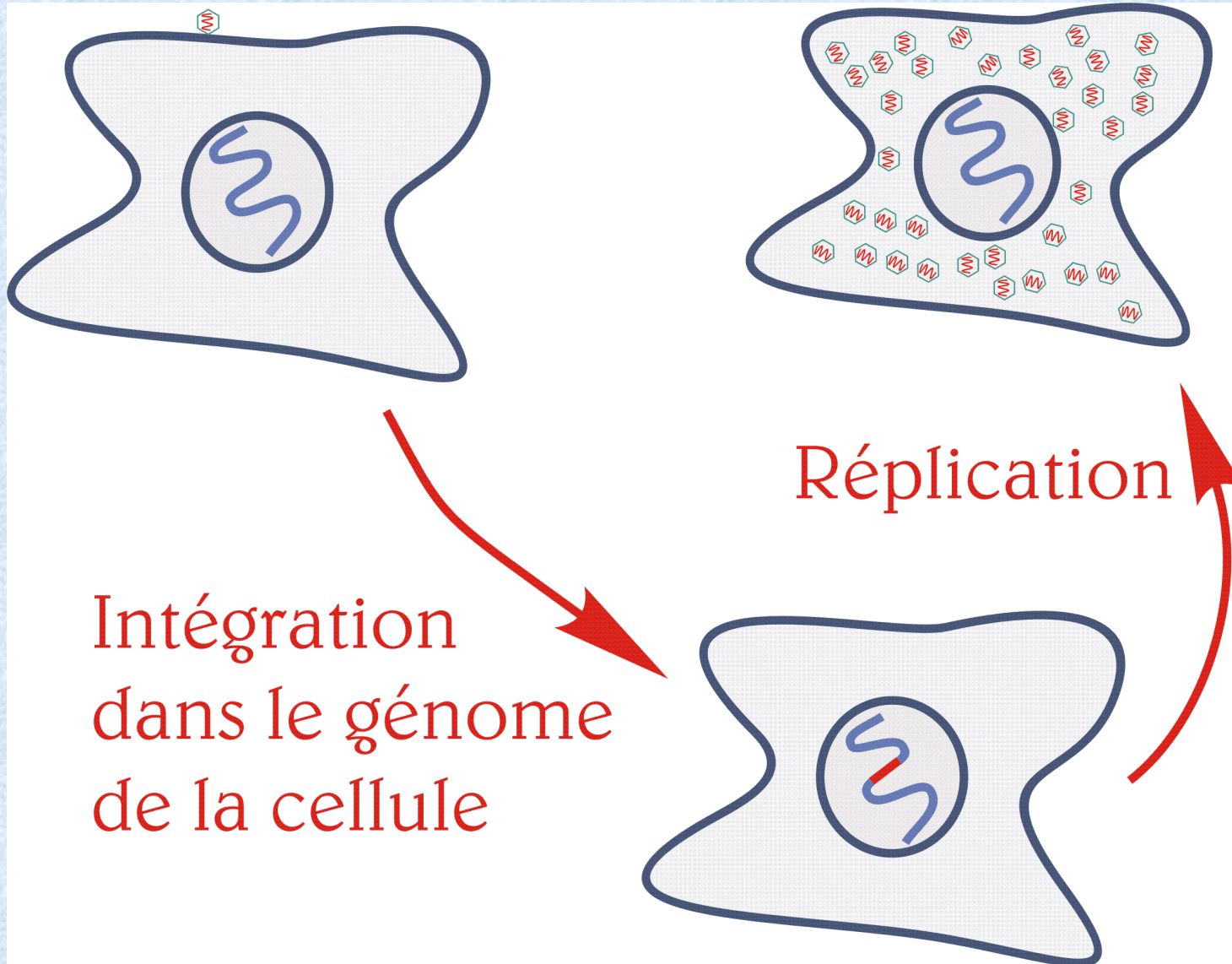
Réactivation tardive

Le zona





# Infections chronique: rétrovirus



# Infection à rétrovirus *in vivo*: le SIDA

Incubation: 2 à 3 sem.

Infection aiguë: syndrome rétroviral

Latence clinique

Réplication virale continue

Contrôle par le système immunitaire

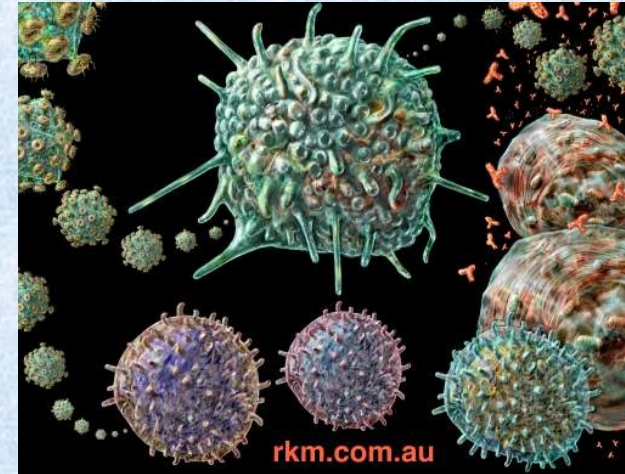
Le SIDA

Epuisement du système immunitaire

Infections opportunistes

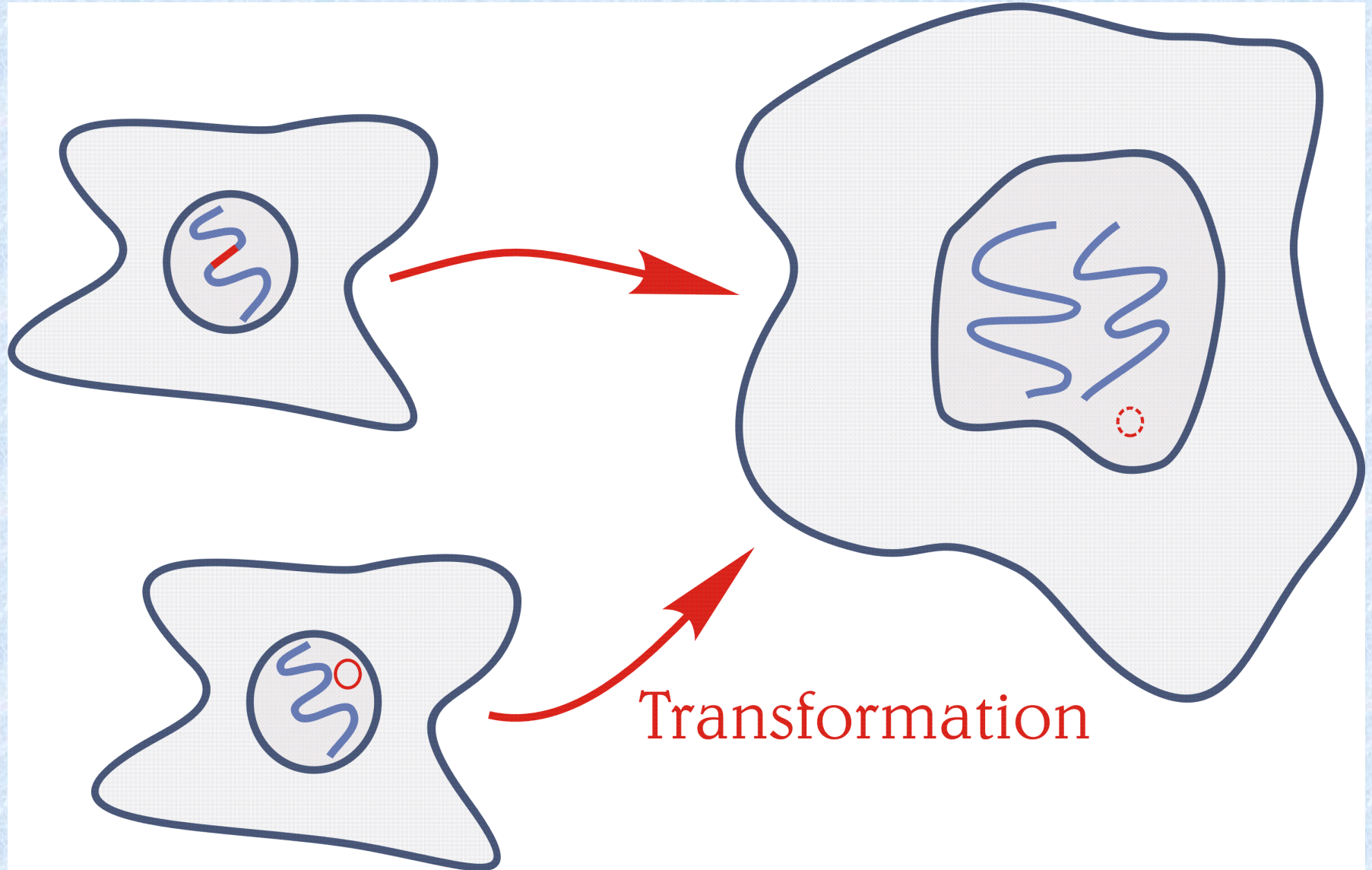
Cancers

Décès en 3 à 10 ans sans traitement





# Pouvoir transformant des virus





# Virus et cancers

Rôle du virus direct ou indirect  
mais survenue souvent multifactorielle

Délai d'apparition

Court (quelques mois)

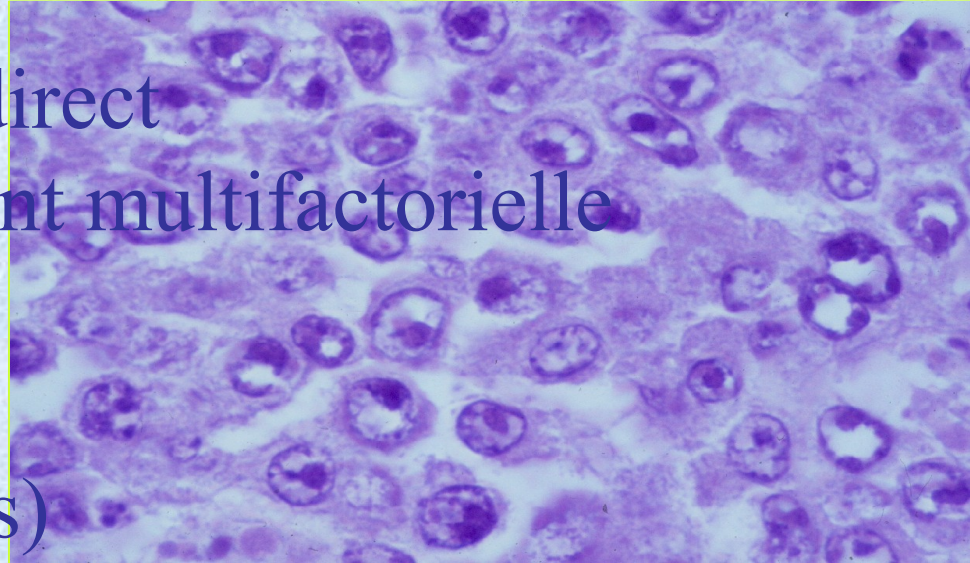
Lymphomes à EBV de l'immunodéprimé

Intervalle long (8 à 10 ans)

Papillomavirus et cancer du col utérin

Intervalle très long (30 ans)

HBV et carcinome hépatocellulaire



# Autres types d'interaction

Infection asymptomatique

Virus commensaux (HGV) ?

Persistance virale sans réplication

Niches écologiques (Adenovirus) ?

Virus endogènes

Transmission verticale

Rétrovirus endogènes défectifs

(> 1000 copies dans le génome humain)

Rôle dans l'évolution ?

# Voies de transmission (propagation !) des virus



# Les plus importantes

## 1. La voie aérienne

Influenzavirus (grippe)



## 2. La voie digestive

Transmission féco-orale

directe (homme/ homme: mains sales)

indirecte (eaux de surface)

Diarrhées et gastro-entérites virales



# Les autres

## 3. La voie sexuelle

HIV, HBV



## 4. Transmission materno-fœtale

*In utero* (rubéole)

*Per partum* (Hépatite B)

Allaitement (HIV)



## 5. Transmission par animal

Directe: morsure (rage)

Indirecte: arbovirose (fièvre jaune)

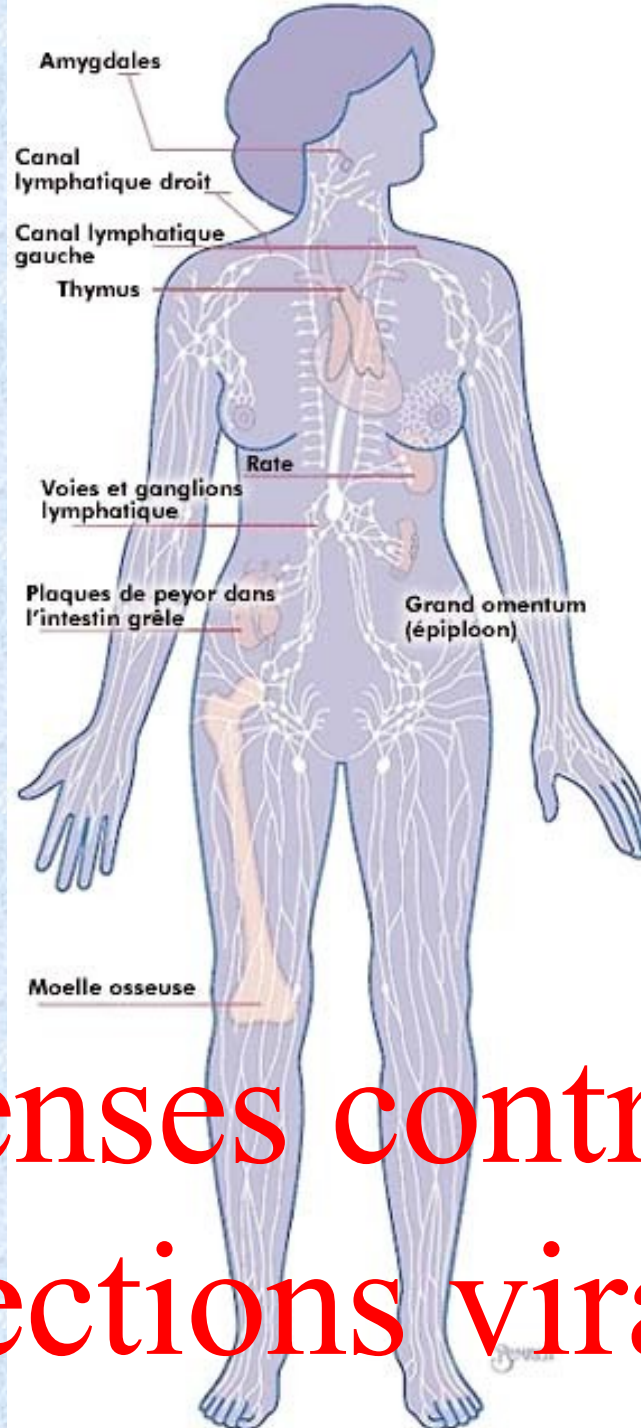


## 6. Transmission iatrogène

Sang et dérivés ; greffes (HIV, Hépatites B et C)







Défenses contre les  
infections virales

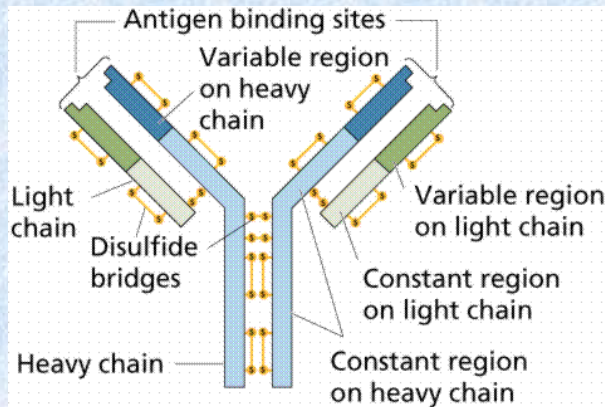
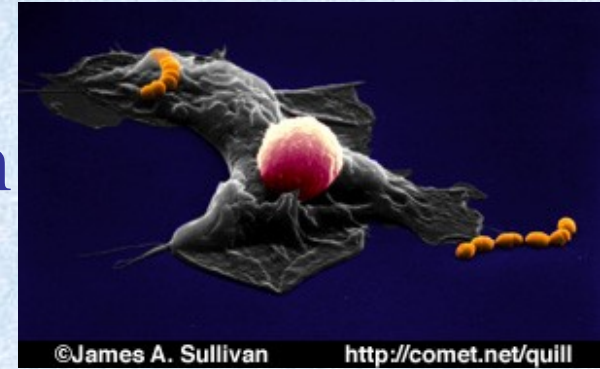


# Le système immunitaire

Immunité naturelle ou innée

Agit dès le début de l'agression

Non spécifique



Immunité acquise , spécifique

Anticorps

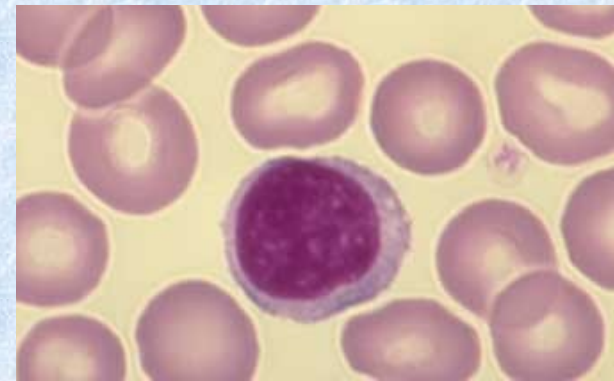
Immunité cellulaire (cytotoxicité)

Premier contact

Mise en place retardée

Deuxième contact

Action rapide



# Résistance à l'infection virale

- Immunité naturelle

  - Absence du récepteur

- Infection inapparente (asymptomatique)

  - Résistance apparente

- Immunisation naturelle

  - Après une primo-infection


- Immunisation passive

  - Immunoglobulines (durée limitée)

- Immunisation active

  - Vaccination (protection 1 à 20 ans et plus)



A microscopic image showing numerous cells with prominent, dark, eosinophilic inclusions, likely viral inclusions, within their nuclei. The cells are stained with hematoxylin and eosin (H&E), showing pink cytoplasm and purple nuclei. The background is a light yellowish-pink color.

# Le diagnostic d'une infection virale

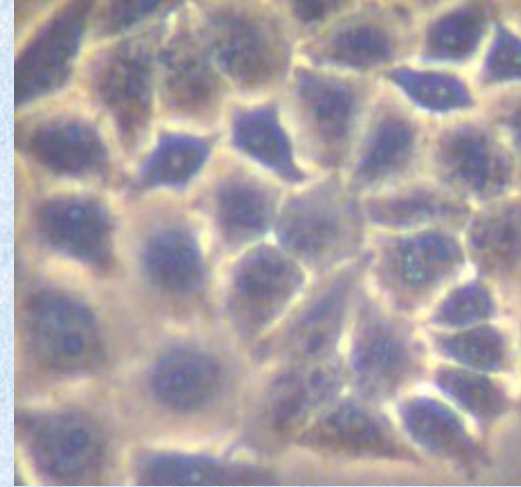


# Diagnostic direct: recherche du virus ou d'un de ses constituants

## Recherche du virus

- Cultures cellulaire

- Microscopie électronique



## Recherche d'antigène

- ELISA

- Agglutination de particules de latex

- Immuno-fluorescence directe

## Recherche d'acide nucléique (ADN ou ARN)

- Reconnaissance d'une séquence spécifique



# Le diagnostic indirect


La sérologie

Recherche de la trace de l'infection

Mise en évidence d'anticorps





A black and white micrograph of a cell culture. The field is filled with a dense layer of cells. Several large, dark, rounded areas are visible, which are likely cell clusters or areas of high viral concentration. In the center, there is a large, irregularly shaped area with a lighter, more granular texture, possibly representing a cell undergoing lysis or a large inclusion body. The overall appearance is characteristic of a cell culture infected with a virus, showing cytopathic effects.

# La lutte contre les infections virales



Les traitements anti-viraux  
non spécifiques (Interférons- $\alpha$ )  
spécifiques (antirétroviraux et HIV)

Dans les infections virales aiguës les symptômes  
sont tardifs (les lésions sont déjà établies)

Médicaments souvent inefficaces

Administration très précoce si possible

Les traitements sont destinés le plus souvent aux  
infections chroniques ou latentes

# Problèmes de la thérapie antivirale

- ✓ Toxicité
  - les virus utilisent le métabolisme cellulaire
- ✓ Résistance aux antiviraux
  - sélection de mutations
- ✓ Association d'antiviraux
  - prévention d'émergence de résistances(HIV)
- ✓ Limites du traitement
  - Les médicaments sont virostatiques
  - L'organisme doit éliminer le virus



# La prévention: meilleur moyen de lutte contre les infections virales

## Prophylaxie générale

Règles d'hygiène collective et individuelles  
évite la contagion

renforce les moyens de défense naturels

## Prophylaxie spécifique à court terme

Chimioprophylaxie: Oseltamivir et grippe

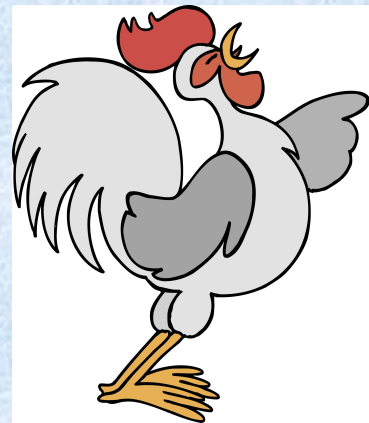
Immunoprophylaxie (IgG): rubéole et femme enceinte

## Prophylaxie spécifique à long terme

La vaccination

L'homme ne crée pas de virus mais  
il provoque leur extension ou leur émergence

- ✓ par son mode de vie  
déplacements, tourisme (Dengue)
- ✓ par la modification de l'environnement  
(arboviroses)
- ✓ par son activité économique  
(SRAS, grippe du poulet)





# Les paradoxes de la virologie

L'anatomie d'un virus est simple

Nombre limité d'éléments

Un virus est complexe quand on étudie

- son génome
  - code 1 à + 200 protéines
  - possède des séquences de régulation
- son cycle intra-cellulaire
  - interactions des protéines virales avec
    - l'ADN cellulaire
    - les voies de signalisation

# Les virus font peur

Paradoxe:

Les infections virales sont les infections les plus fréquentes mais:

elles sont le plus souvent

- asymptomatiques
- symptomatiques mais bénignes

Il n'existe plus de grandes épidémies (variole)



Mais

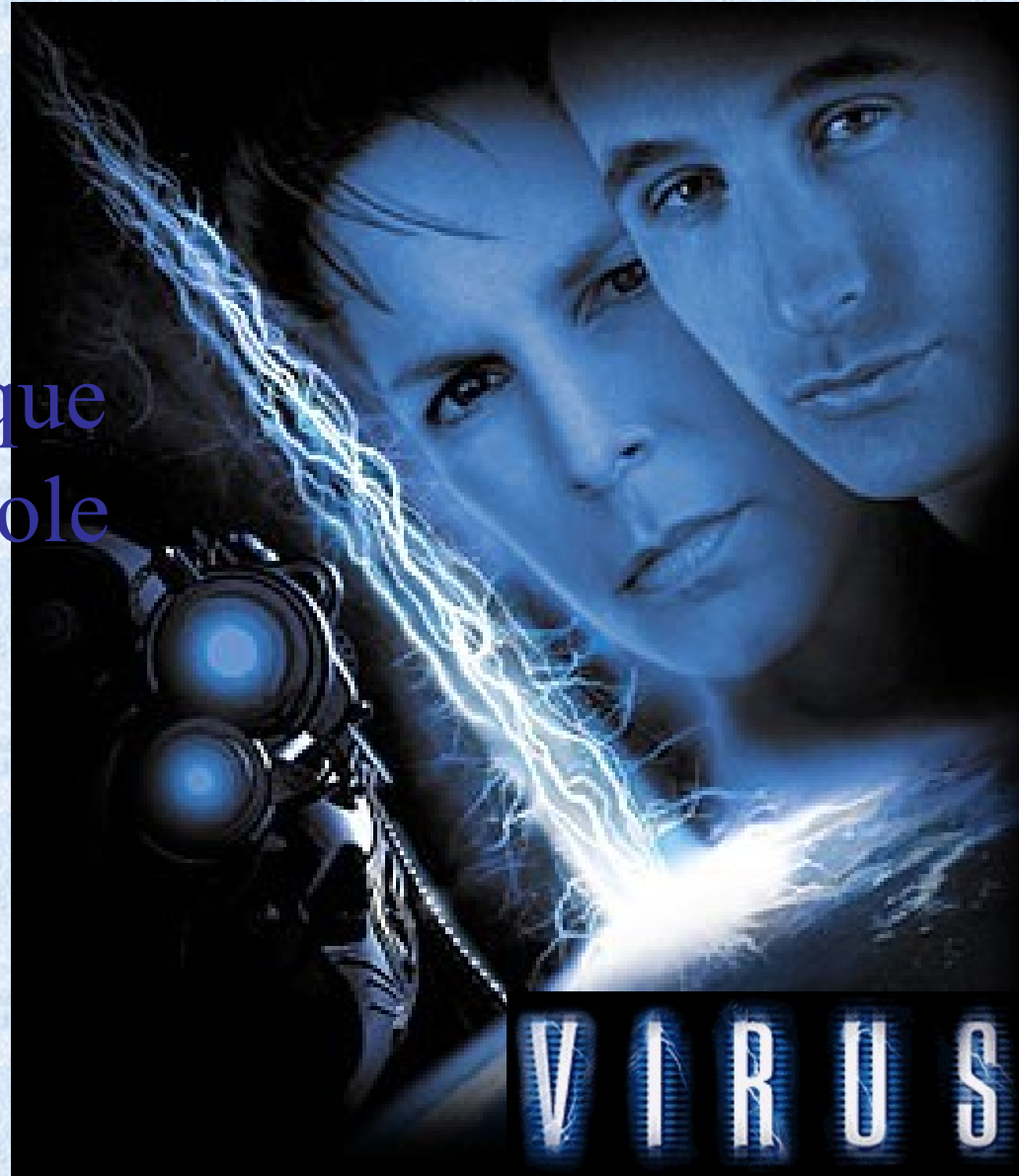
Médiatisation des infections virales

Virus Ebola

Grippe du poulet

Prise en compte politique

« Biotox » et variole



# Les virus font peur (2)

Et pourtant:

Abandon de la vaccination contre l'hépatite B  
(350M d'individus infectés dans le monde)

Réticences à prendre en charge l'épidémie de SIDA  
(> 40M de cas en 2003)



# Effets positifs des virus

Premières grandes connaissances de la génétique

Bactériophages ( $\lambda$ , T4 ...)

Modulation de l'évolution :

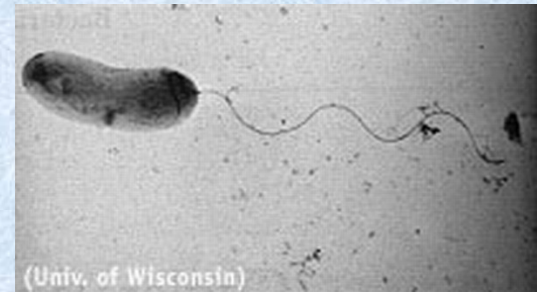
contribution à la plasticité des génomes

Régulation de la population ?

Apport de nouvelles propriétés

*Vibrio cholerae* et phage CTX $\Phi$

Vecteur pour la thérapie génique ?



# Effets négatifs des virus

Maladies, épidémies, pandémies  
Morbidity, mortality

Baisse de l'immunité (transitoire)  
Surinfections, complications

Cancers