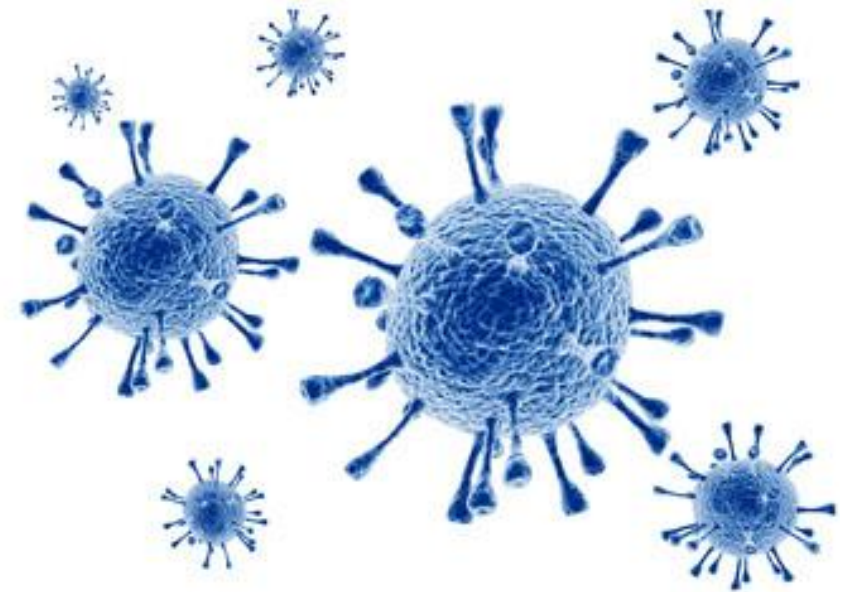


# Les virus

Chloé Dupont



# **I – Introduction**

# Un peu d'histoire...

## **19<sup>ème</sup> siècle : Définition de certains caractères différents des bactéries**

- Invisibles au microscope
- Non cultivable
- non arrêté par les filtres pour bactéries

**1881** : Louis Pasteur conclut que l'agent de la rage peut être mis en culture dans le cerveau de lapin et découvre le vaccin contre la rage.

- Pas d'identification de l'agent infectieux.

# Un peu d'histoire...

## **19<sup>ème</sup> siècle : Définition de certains caractères différents des bactéries**

- Invisibles au microscope
- Non cultivable
- non arrêté par les filtres pour bactéries

**1881** : Louis Pasteur conclut que l'agent de la rage peut être mis en culture dans le cerveau de lapin et découvre le vaccin contre la rage.

- Pas d'identification de l'agent infectieux.

## **1898 : Découverte du Virus de la mosaïque du tabac**

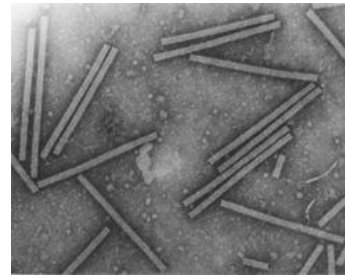


## **1901 : Découverte de la fièvre jaune et de la fièvre aphteuse**

# Un peu d'histoire...

**1917 : Premières découvertes de virus dits bactériophages (infectant des bactéries)**

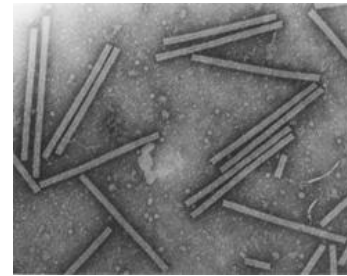
**1930 : microscopie électronique (bâtonnet)**



# Un peu d'histoire...

**1917 : Premières découvertes de virus dits bactériophages (infectant des bactéries)**

**1930 : microscopie électronique (bâtonnet)**



**1950 : cultures cellulaires**

- Cultures de virus
- Premiers vaccins
- formes de capsides en microscopie électronique



**1957 : description des interactions virus - cellule**

# Le virus



Signifie « poison » en latin

Petite entité génétique au sein d'une couche de protéines

Le virus n'est pas considéré comme une unité vivante

Les virus constituent une forme très élaborée de parasitisme

- Ne peuvent se reproduire qu'au sein de cellules vivantes
- Ne possèdent aucun système d'énergie
- Ils détournent la machinerie cellulaire à leur profit



## Virus

Organisation simple  
acellulaire

Composé d'ADN ou d'ARN

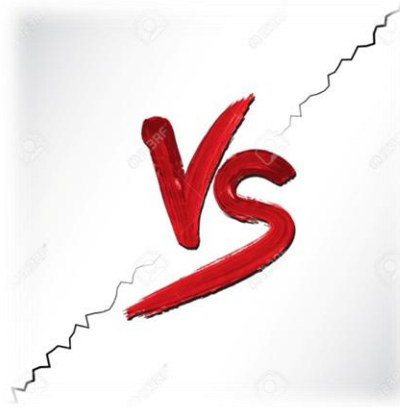
Besoin de cellules vivantes  
pour se multiplier

Taille : 0,02 – 0,3  $\mu\text{m}$

intracellulaire obligatoire

Invisible en culture

Non sensible aux antibiotiques



## Bactéries



Organisation complexe

Composé d'ADN et d'ARN

Se multiplie par division  
cellulaire

Taille : 2 – 5  $\mu\text{m}$

intracellulaire et extracellulaire

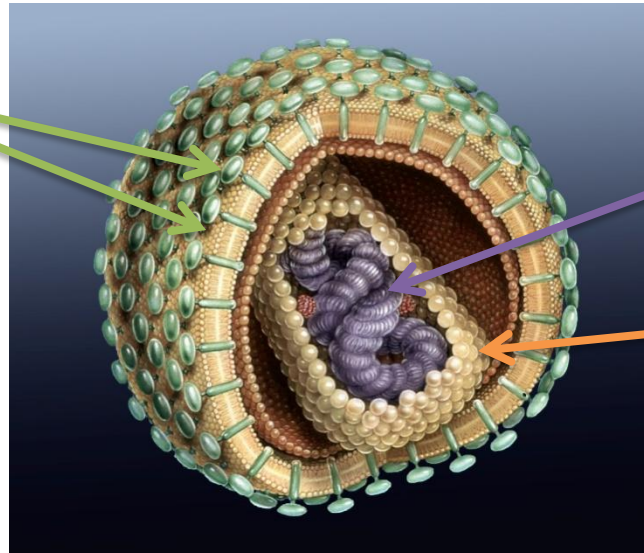
visible en culture

sensible aux antibiotiques



## **II – Structure**

**Enveloppe** lipidique  
+ glycoprotéines



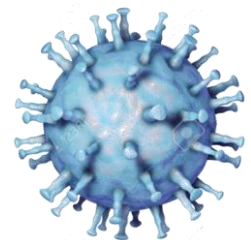
**Acide nucléique**  
(ADN ou ARN)

**Capside**

Les virus sont composés :

- d'un **acide nucléique** (ADN ou ARN) constituant son génome
- D'une **capside** = coque protéique qui entoure le génome
- Certains virus ont une **enveloppe** lipidique (+ glycoprotéines)

Acide nucléique + capsid = **Nucléocapside**



# 1) Le génome viral



**Virus à ADN** (taille 6 à 250 Kb)

→ Majorité à double brin

**Virus à ARN** (taille 2 à 30 Kb)

→ A polarité positive (+) = même polarité que l'ARNm

- dirige la synthèse protéique directement après entrée dans la cellule

→ A polarité négative (-)

→ monocaténaire ou segmenté majoritairement

## 2) La capside

La capside présente 2 rôles principaux:

- Renferme et protège le génome
- permet l'attachement des virus nus à la cellule hôte

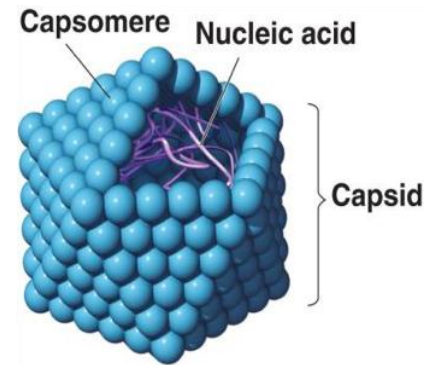
## 2) La capside

La capside présente 2 rôles principaux:

- Renferme et protège le génome
- permet l'attachement des virus nus à la cellule hôte

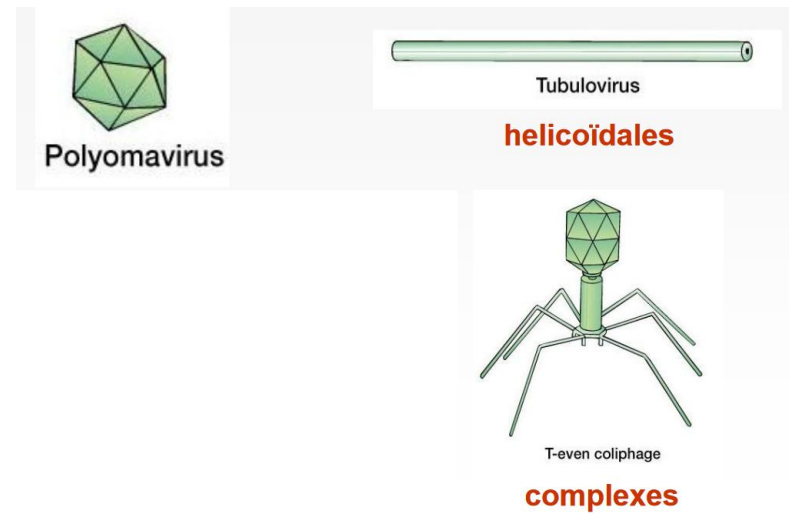
Unités protéiques = capsomères

Ensemble des capsomères = capsid



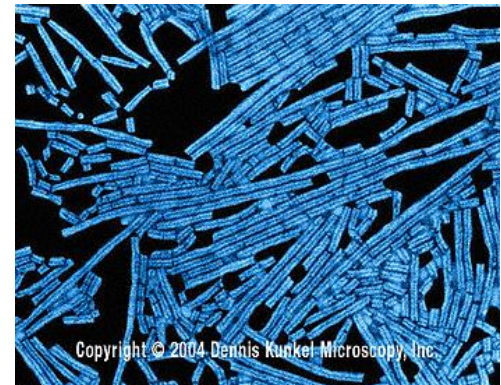
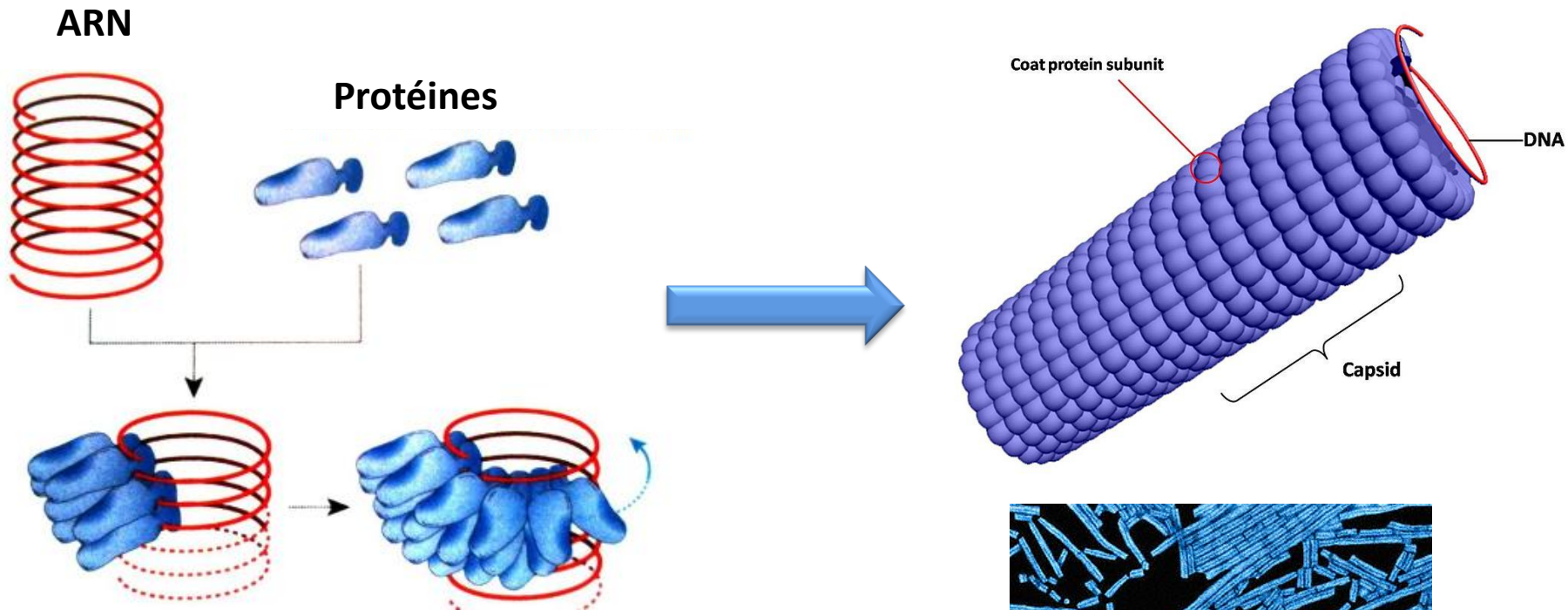
Il y a 3 catégories de capsides:

- Hélicoïdale
- Icosaédrique
- complexe



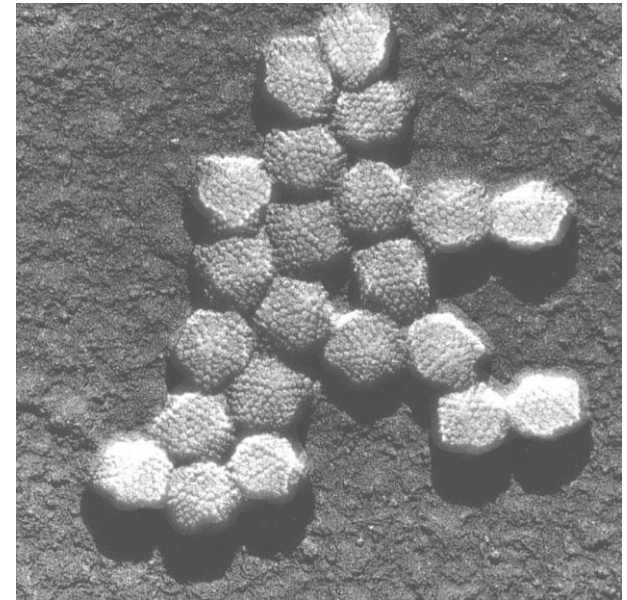
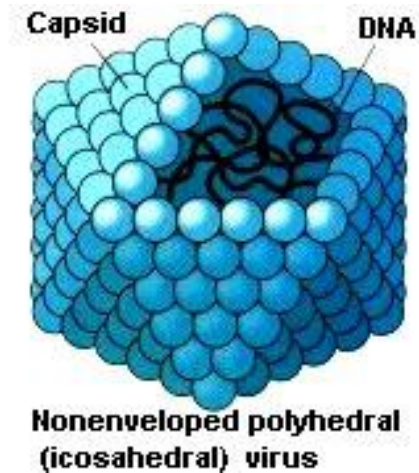
## a) Capside hélicoïdale

Exemples : virus de la mosaïque du tabac, influenza virus (grippe), rougeole...  
- 5% d'ARN et de 95% protéines



## b) Capside icosaédrique

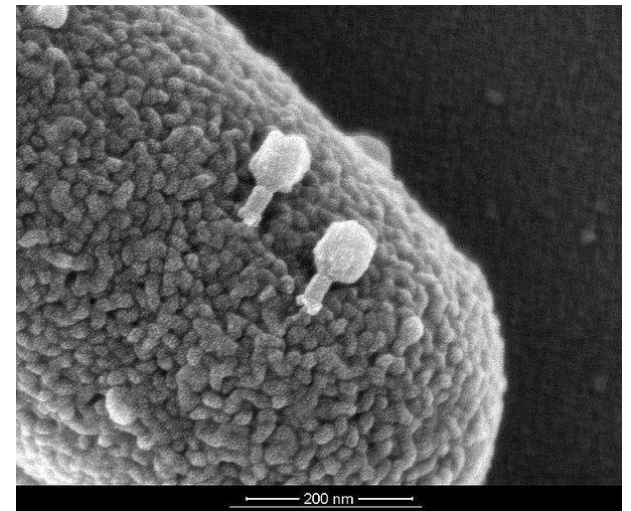
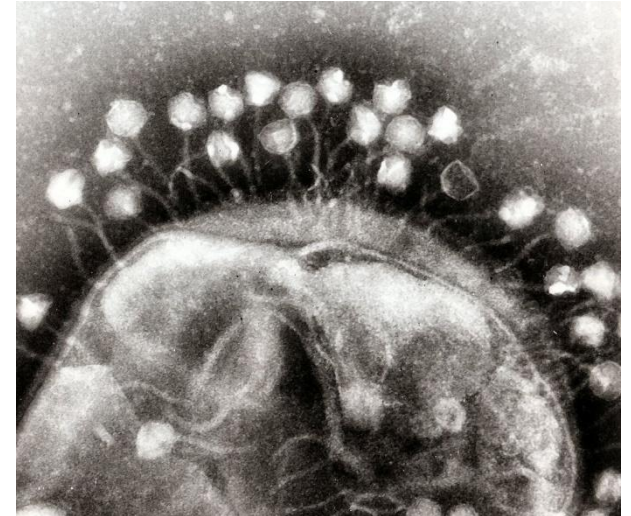
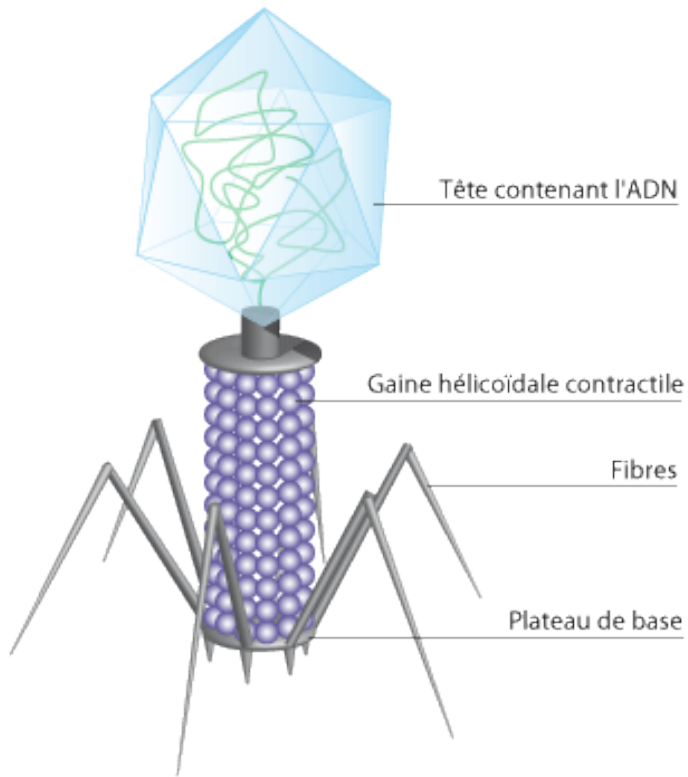
Polyèdre régulier avec 20 faces triangulaires équilatérales et 12 sommets



Exemples : virus de l'hépatite B, de l'herpes, polyovirus, enterovirus, virus de la dengue,...

## c) Capside complexe

Exemple des Phages qui sont des virus de bactéries (n'infectent pas l'homme)



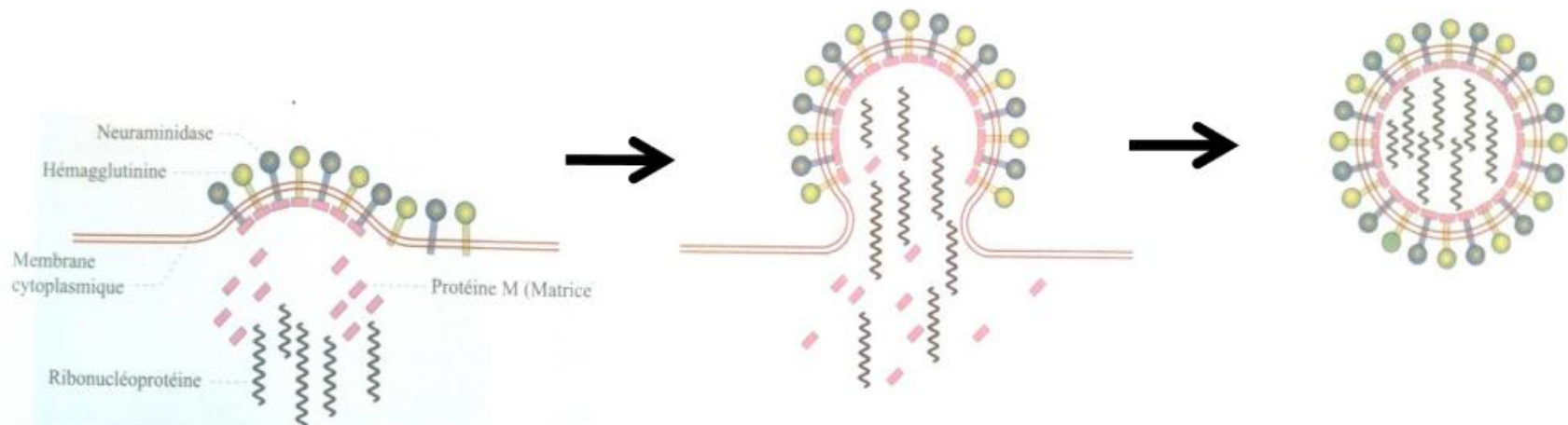


### 3) L'enveloppe virale

L'enveloppe virale (appelée *peplos*) est constitutive de certains virus  
Elle dérive par bourgeonnement à partir de la cellule hôte

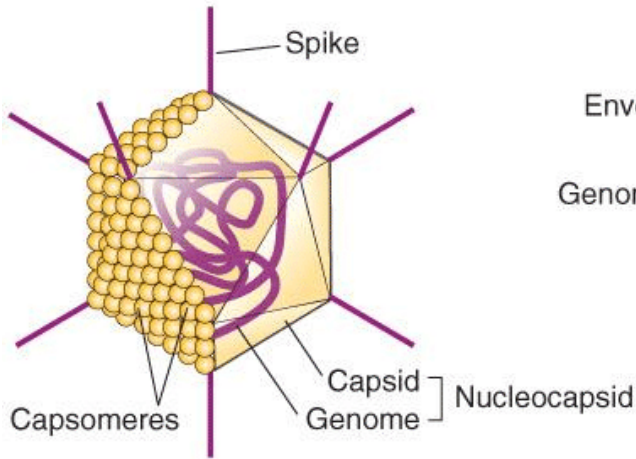
- A partir de la mb cytoplasmique (ex: grippe, VIH)
- A partir de la mb nucléaire (ex: herpes virus)
- A partir du réticulum endoplasmique ou golgi (ex: rubéole)

Bicouche lipidique cellulaire + Glycoprotéines virales (spicules)

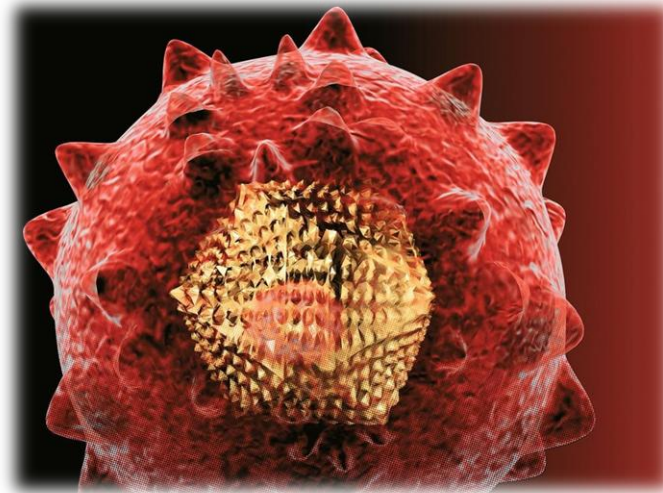
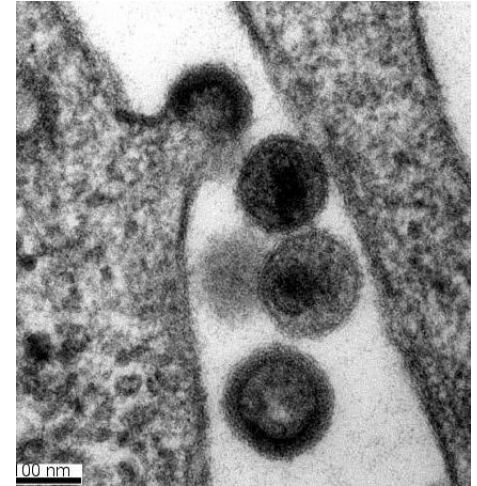
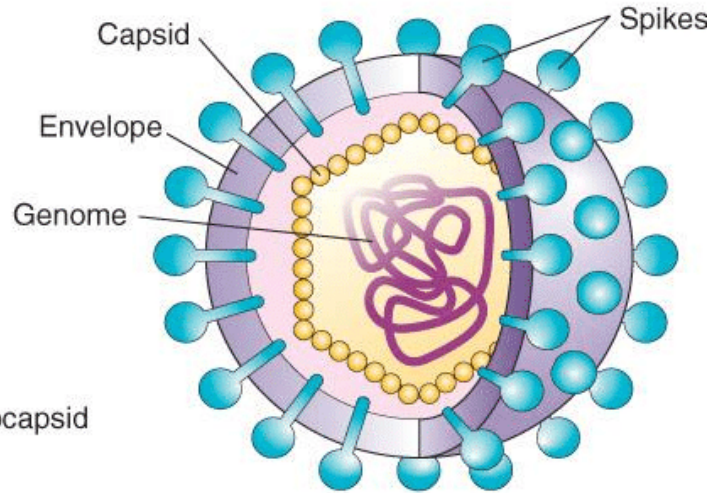


# 3) L'enveloppe virale

(a) Naked forms

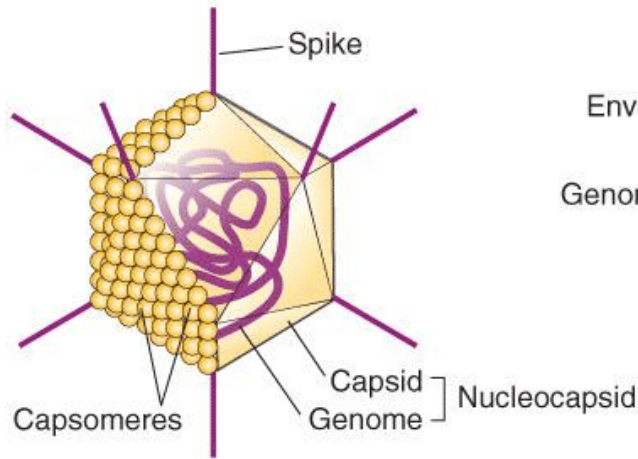


(b) Enveloped forms

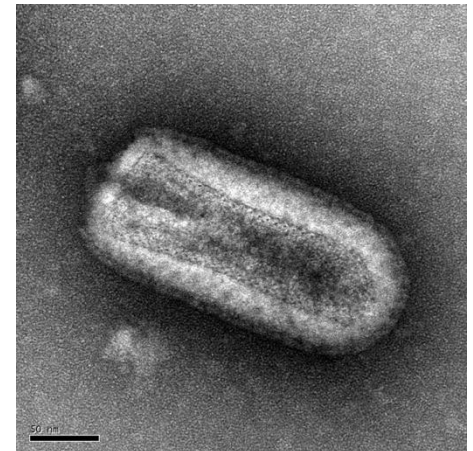
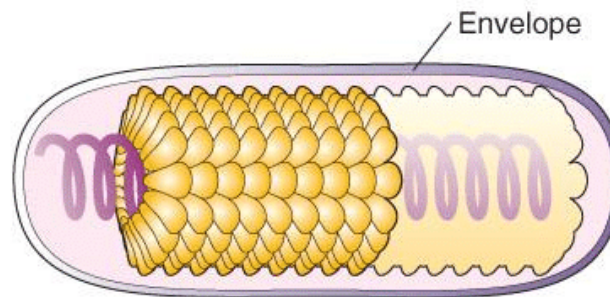
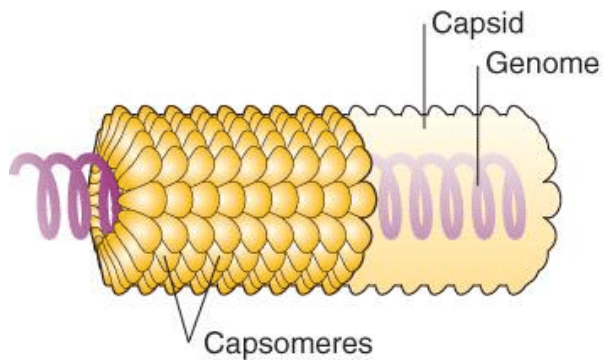
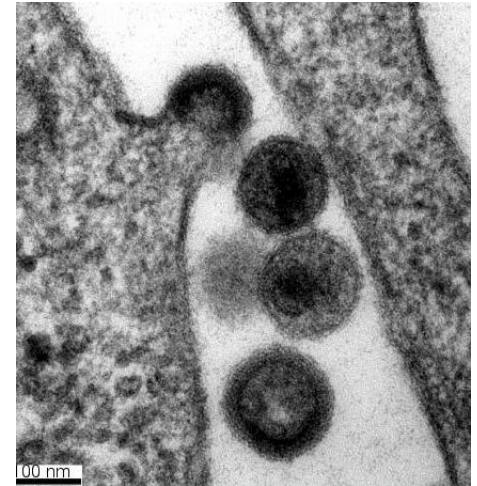
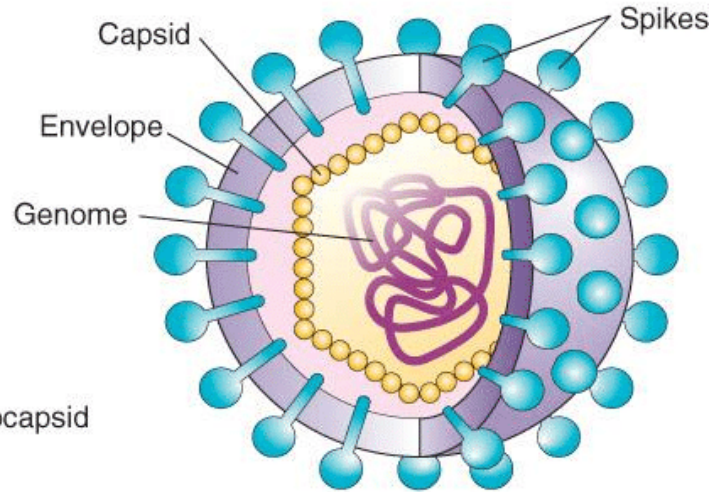


# 3) L'enveloppe virale

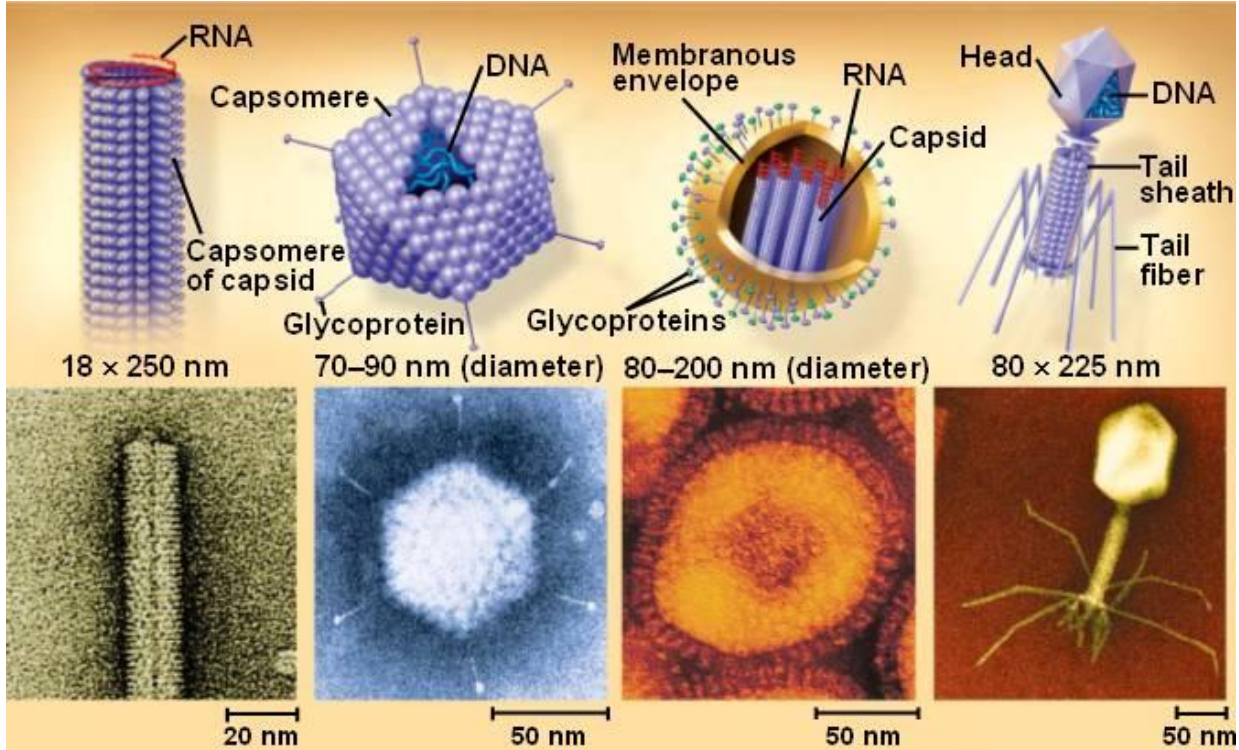
(a) Naked forms



(b) Enveloped forms

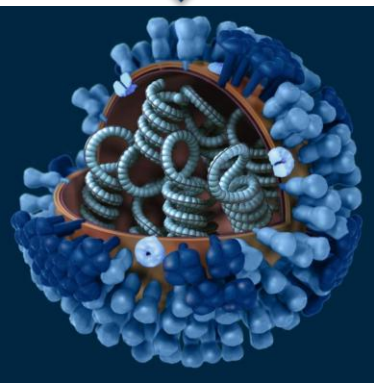


# 3) L'enveloppe virale



(a) Tobacco mosaic virus    (b) Adenoviruses    (c) Influenza viruses    (d) Bacteriophage T4

Non enveloppé



Non enveloppé

### 3) L'enveloppe virale

**Virus enveloppé = virus très fragile !**  
**Virus nu = résistant dans l'environnement**

Enveloppe : Fragilité des membranes cellulaires dont elle dérive

- Dégradation dans le milieu extérieur et le tube digestif
- milieu extérieur = inactivation par la dessiccation et la température
  - Tube digestif = digestion par les enzymes digestives



### 3) L'enveloppe virale



#### Virus de la grippe (enveloppé)

**Transmission directe par voie aérienne** entre 2 personnes par contact rapproché

- Personne infectée respire les micro-goutelettes infectantes projetées par la toux

Virus non retrouvé dans l'environnement ou les selles = pas d'infection si ingestion

Survie du virus dans l'air favorisée par l'air humide et froid → hiver !

### 3) L'enveloppe virale



#### Virus de la grippe (enveloppé)

**Transmission directe par voie aérienne** entre 2 personnes par contact rapproché  
- Personne infectée respire les micro-goutelettes infectantes projetées par la toux  
Virus non retrouvé dans l'environnement ou les selles = pas d'infection si ingestion

Survie du virus dans l'air favorisée par l'air humide et froid → hiver !

#### Virus de l'hépatite A (nu)

Virus résistant capable de survivre plusieurs jours dans le milieu extérieur (eau +++)  
Sujet malade : virus excrété dans les selles pendant des semaines → eaux usées

→ **Transmission particulièrement indirecte = contamination oro-fécale**  
- Ingestion du virus avec des aliments contaminés, de l'eau contaminée

**Mauvaises conditions d'hygiène**  
=  
**Pays en voie de développement +++**

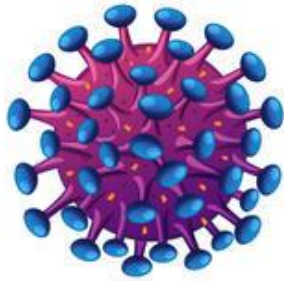


### 3) L'enveloppe virale

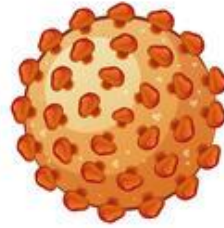
#### Conséquences de la présence ou absence de l'enveloppe virale

	Enveloppé	Nu
Stabilité dans l'environnement	Non	+
Élimination dans les selles	Non	+
Contamination interhumaine directe	+	+
Contamination indirecte, fécale-orale	Non	+
Transmission surtout en saison froide	+	+/-
Inactivation par des solvants lipidiques	+	-





HIV



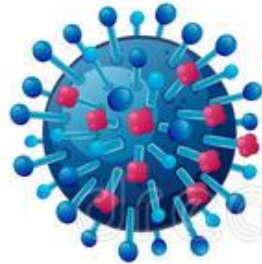
Hepatitis B



Ebola Virus



Adenovirus



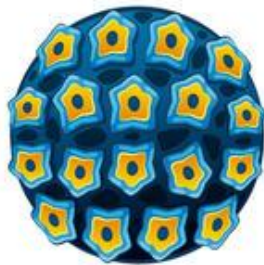
Influenza



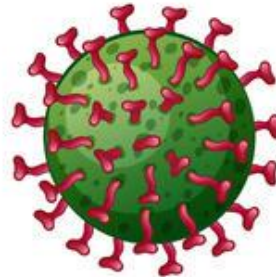
Rabies Virus



Bacteriophage



Papillomavirus



Rotavirus



Herpes Virus

# **III – Classification**

## Les virus sont classés selon 3 critères:

- Type d'acide nucléique
- Symétrie de la capsidie
- présence ou absence d'enveloppe

### 1 Virus à ADN

- Monocaténaire
- Bicaténaire

### Virus à ARN

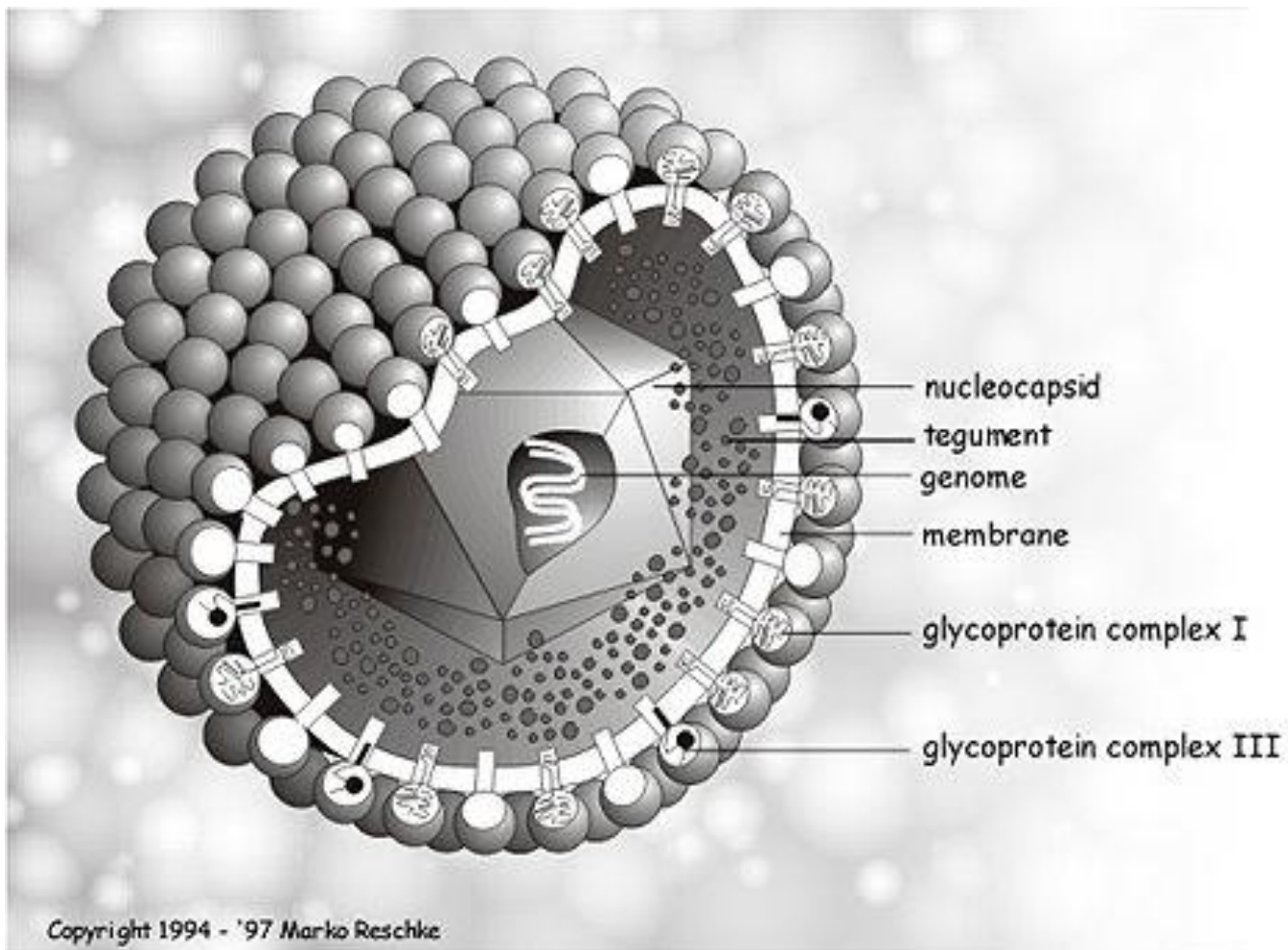
- Monocaténaire
- Monocaténaire segmenté
- Bicaténaire

### Capsidie

- Hélicoïdale
- Icosaédrique
- Complexe

### Enveloppe

- Enveloppé
- Nu



## Exemple du virus de l'hépatite B

- Virus à ADN double brin à capsidie icosaédrique, enveloppé

# ARN monocaténaire

Capside icosaédrique, à symétrie cubique

## Virus nus

## Virus enveloppés

*Picornaviridae (+)*

*Astroviridae (+)*

*Caliciviridae (+)*

*Hépatite E like virus (+)*

*Togaviridae (+)*

*Flaviviridae (+)*

*Enterovirus*

*Astrovirus*

*Norovirus*

*Non classé*

*Alphavirus*

*Flavivirus*

Poliovirus  
Coxsackievirus

Astrovirus humains

Virus Norwalk

Virus de l'hépatite E (HEV)

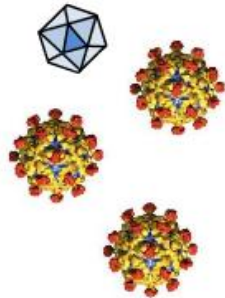
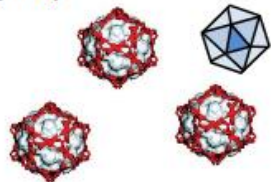
chikungunya

Virus de la dengue  
Virus de la fièvre jaune

*Rhinovirus*  
rhinovirus

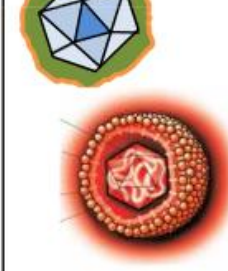
*Hépatovirus*

Virus de l'hépatite A (HAV)

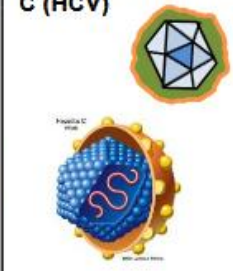


*Rubivirus*

*Hepacivirus*

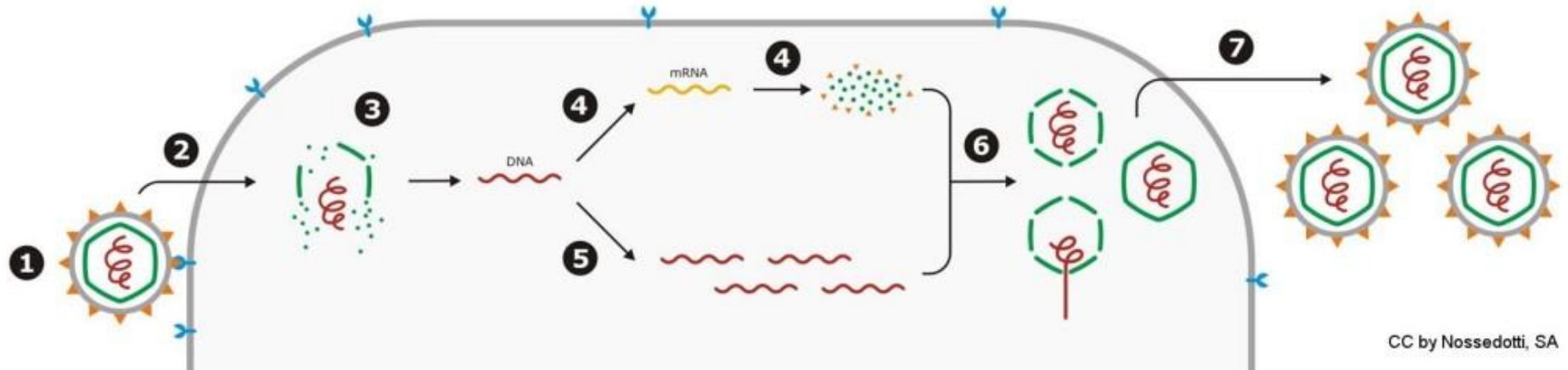


Virus de l'hépatite C (HCV)



# **IV – Le cycle viral**

**Cycle viral** : toutes les étapes que doit subir un virus pour aboutir à la production de nouvelles particules virales (= virions)



Le cycle de multiplication d'un virus comporte sept étapes :

1 – Attachement

2 – Pénétration

3 – Décapsidation

4 – Transcription et traduction

5 – Réplication du génome viral

} En parallèle

6 – Assemblage du virion

7 – Libération des particules virales néoformées

# 1) L'attachement

Interaction et attachement entre le virus & cellule hôte

Fait intervenir des molécules à la surface des virus et à la surface de la membrane cytoplasmique des cellules.

Les protéines d'attachement du virus sont :

- Les protéines de la capsidie pour les virus nus
- les protéines d'enveloppe pour les virus enveloppés (ex: gp 120 VIH)



# 1) L'attachement

Interaction et attachement entre le virus & cellule hôte

Fait intervenir des molécules à la surface des virus et à la surface de la membrane cytoplasmique des cellules.

Les protéines d'attachement du virus sont :

- Les protéines de la capsidie pour les virus nus
- les protéines d'enveloppe pour les virus enveloppés (ex: gp 120 VIH)

Les récepteurs à la surface de la cellule cible : protéines ou glycoprotéines

Virus	Cellule / Tissue cible	Récepteur cellulaire (+ corécepteur)
HIV	Lymphocyte T , Macrophage	CD4 (+ CCR5 ou CXCR4)
EBV	Lymphocyte B	CD21 (récepteur du complément)
Influenza virus	Epithélium respiratoire	Acides sialiques

# 1) L'attachement

Récepteurs cellulaires précis qui explique qu'un virus donné peut infecter qu'un nombre restreint de cellules +/- d'espèces animales

## **Notion de tropisme cellulaire et tissulaire**

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) infecte les lymphocytes T CD4+ car la protéine gp120 de leur enveloppe reconnaît le récepteur cellulaire CD4

Les virus de la grippe infectent majoritairement les cellules de l'arbre respiratoire car leur enveloppe se fixe sur les acides sialiques qui sont des récepteurs présents que sur les cellules épithéliales pulmonaires

Exemple de virus épidermotrope:

- Herpès = cellules épithéliales

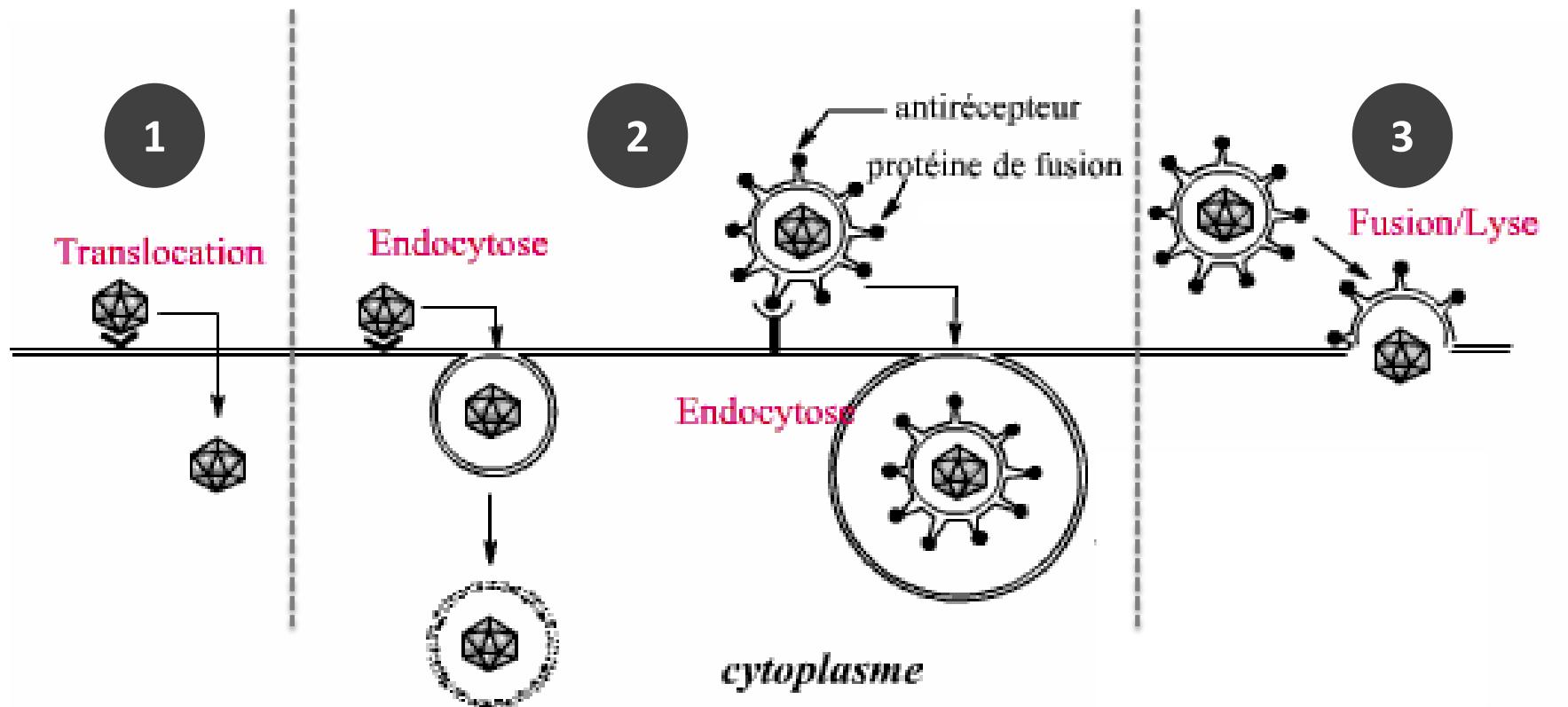
## 2) La pénétration

Il existe 3 mécanismes principaux d'entrée du virus à l'intérieur de la cellule

1- Translocation directe

2- Endocytose (endosome) médiée par des récepteurs (Virus nus)

3- Fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cytoplasmique (virus enveloppé)



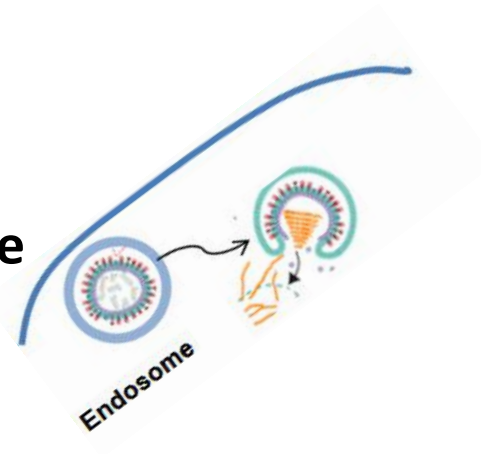
### 3) La décapsidation

Destruction de la capside pour que le matériel génétique du virus soit libéré pour être en contact de la machinerie cellulaire

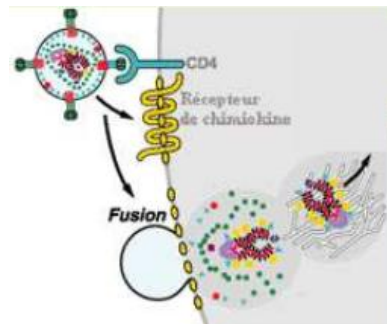
#### 1- Directe après attachement



#### 2- Dans l'endosome quand internalisation par endocytose



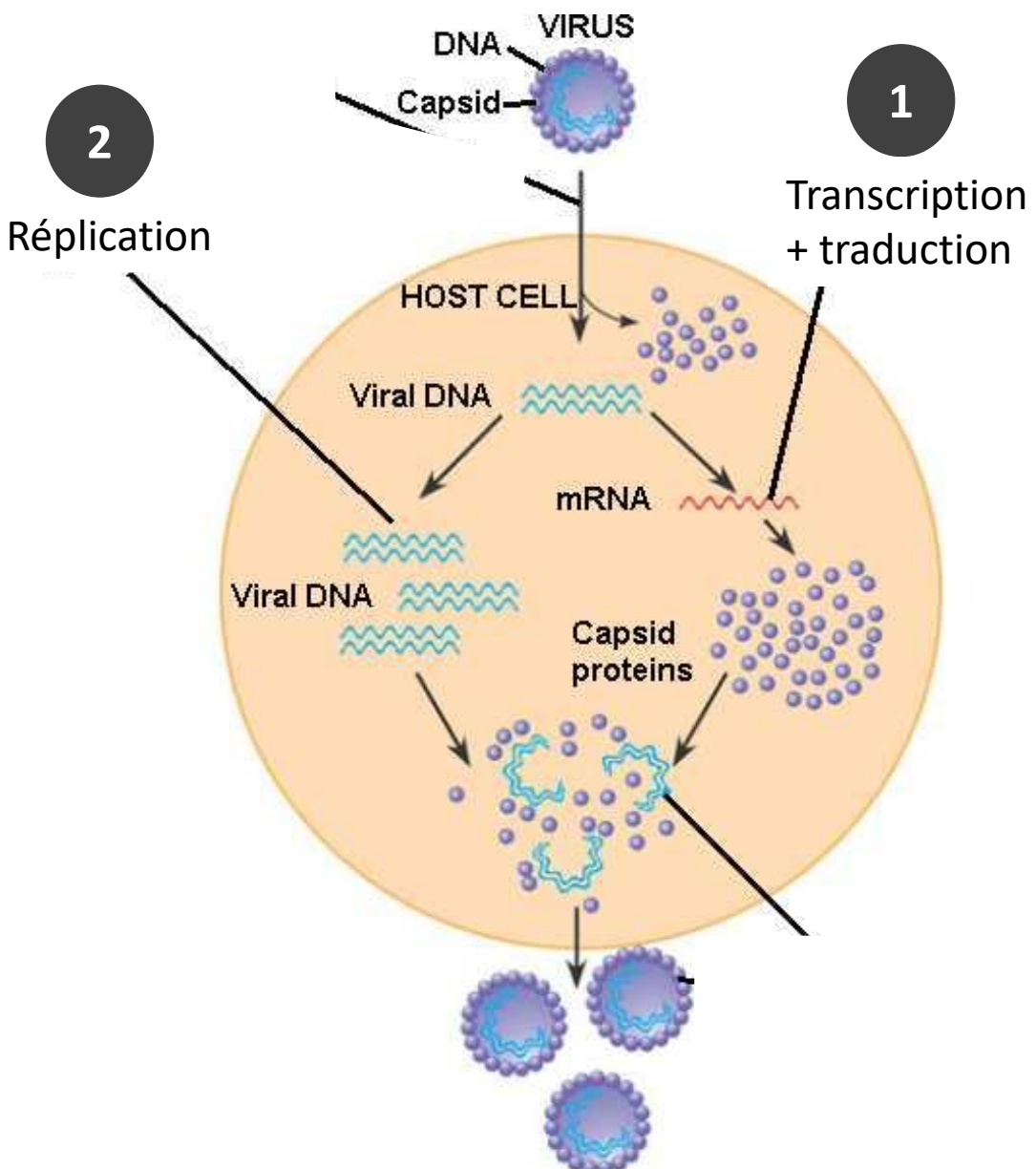
#### 3- Dans le cytoplasme



# 4 & 5) Réplication des protéines et du génome viral

Réplique du génome virale

Réplique des protéines virales



2

1

Réplication

Transcription + traduction

## 4 & 5) Réplication des protéines et du génome viral

Pour donner des virions, protéines et ADN viral doivent être produits

- Le matériel génétique viral se substitue au génome de la cellule
- détournement de la machinerie cellulaire au profit du virus !

La cellule va faire

- des répliques des protéines virales (capside, enveloppe, ...)
- des copies du génome viral

# 4 & 5) Réplication des protéines et du génome viral

Pour donner des virions, protéines et ADN viral doivent être produits

- Le matériel génétique viral se substitue au génome de la cellule
- détournement de la machinerie cellulaire au profit du virus !

La cellule va faire - des répliques des protéines virales (capside, enveloppe, ...)  
- des copies du génome viral

## a) Synthèse de protéines



Seuls les virus à ADN dont la réplication est à l'intérieur du noyau peuvent utiliser toutes les enzymes de la cellule pour la transcription

- Virus à ARN+ → Ok = ARN messager
- les virus à ARN doivent posséder leurs propres enzymes (ARN → ADN)

# 4 & 5) Réplication des protéines et du génome viral

## b) Réplication du matériel génétique

### Virus à ADN



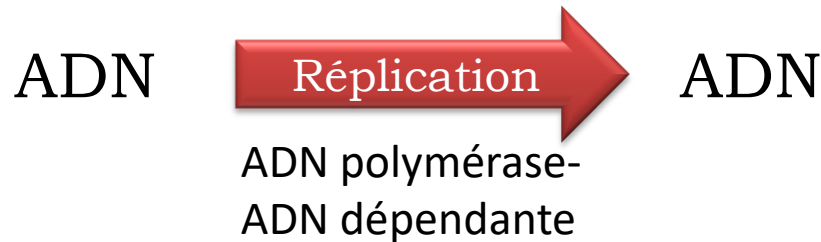
Enzyme présente  
dans la cellule hôte



# 4 & 5) Réplication des protéines et du génome viral

## b) Réplication du matériel génétique

### Virus à ADN



↓

Enzyme présente  
dans la cellule hôte

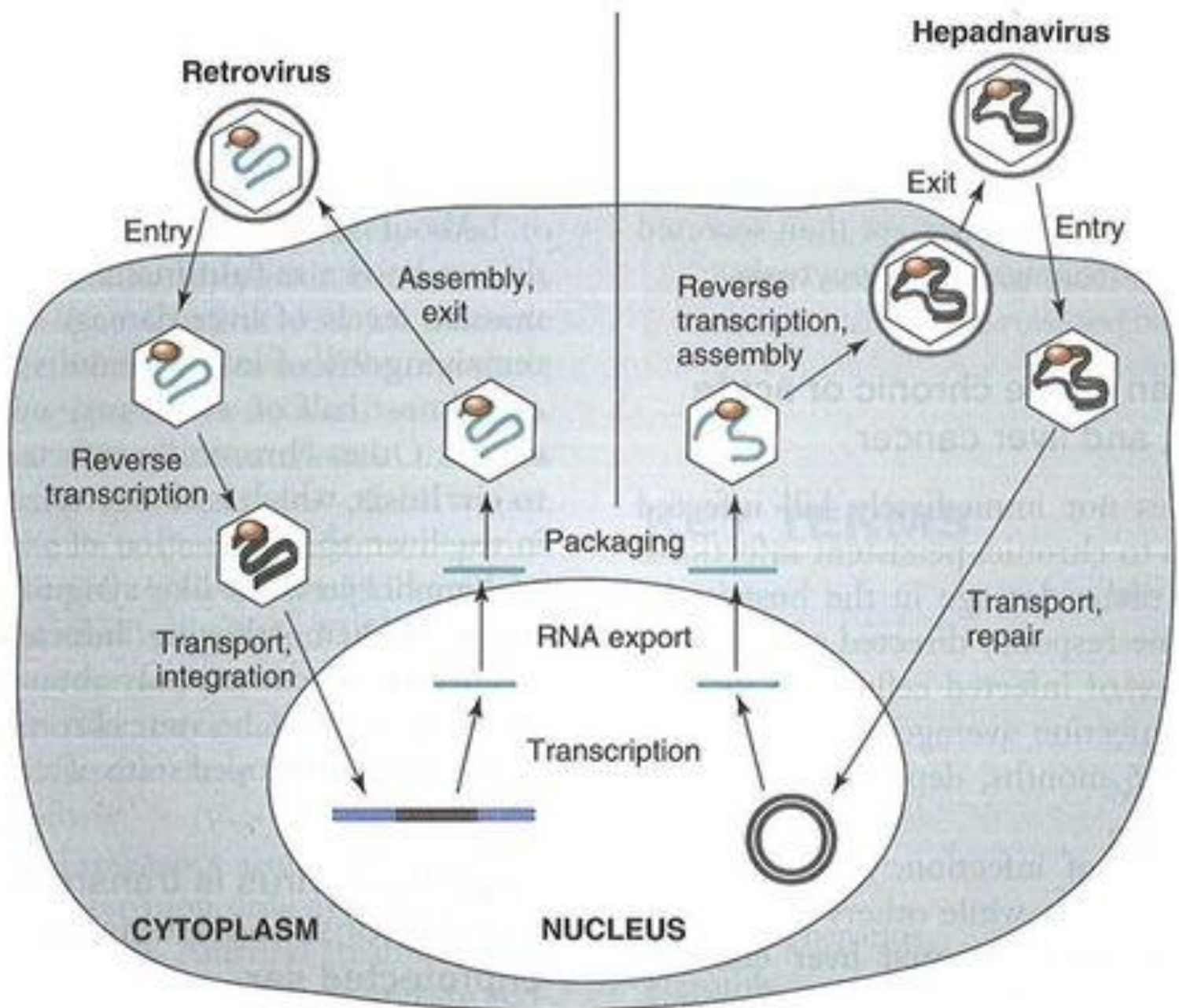
### Virus à ARN



↓

Enzyme n'existe pas dans la  
cellule : apportée par le virus  
= polymérase virale

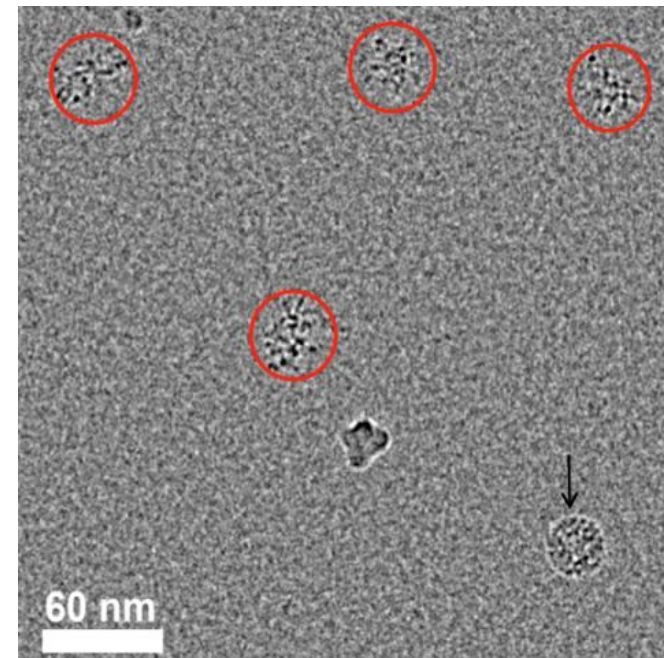
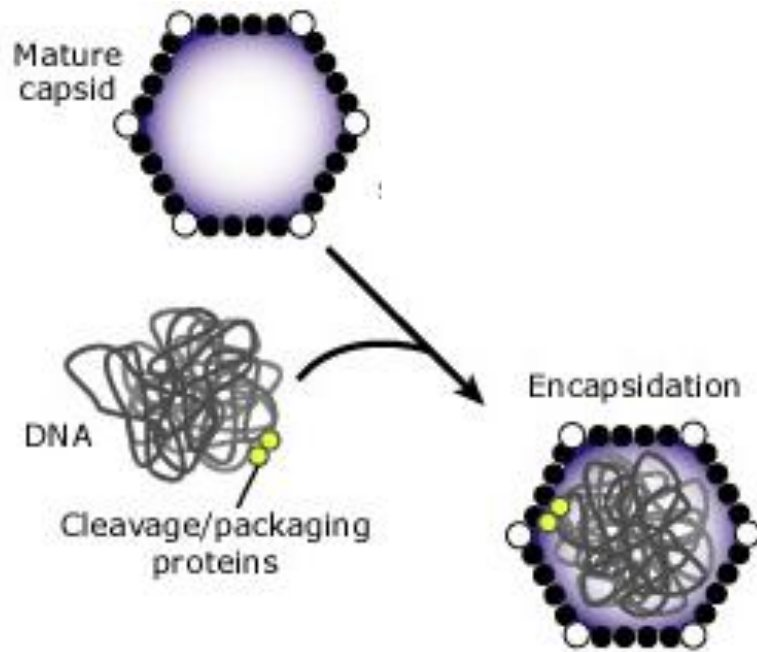
# 4 & 5) Réplication des protéines et du génome viral



## 6) Assemblage des virions

### Encapsidation des génomes

Le nouveau matériel génétique viral fabriqué par la cellule hôte s'entourent de nouvelles protéines virales également fabriquées par la cellule.



## 7) Libération des virions

Les nouveaux virus formés sont libérés:

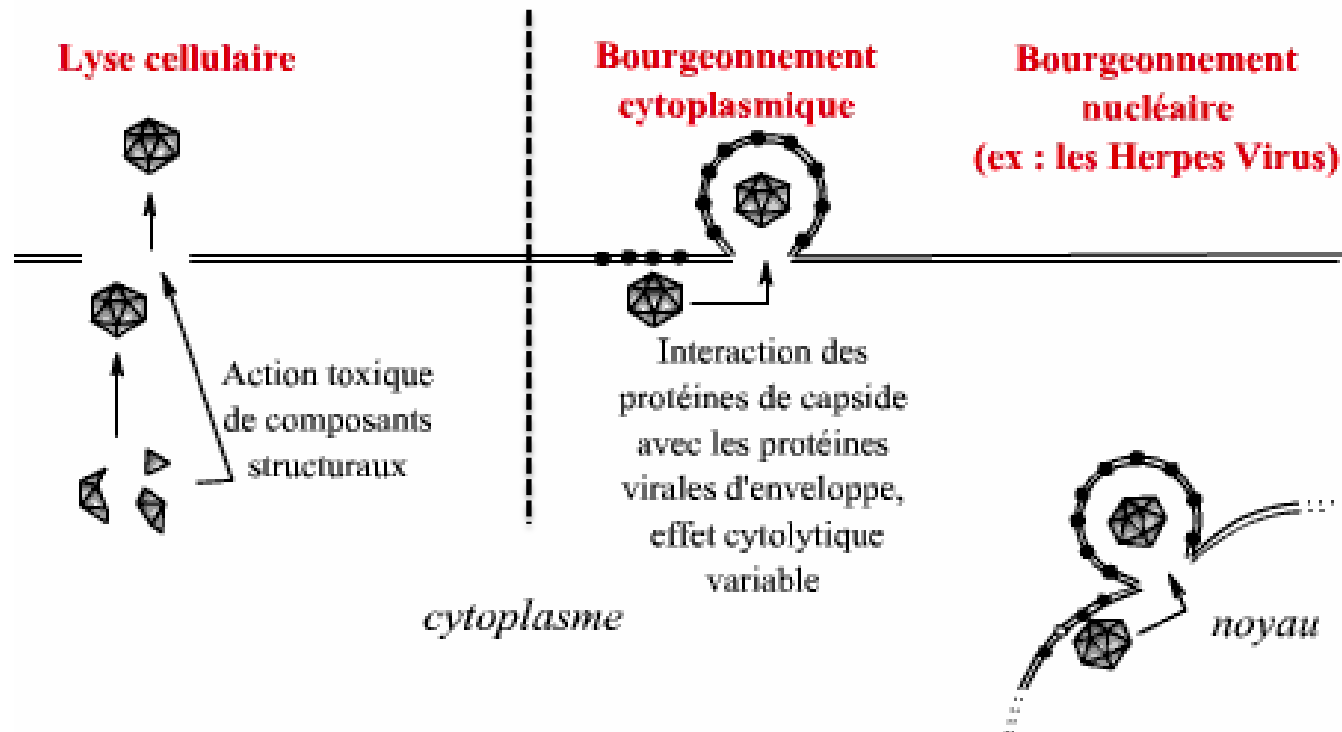
- Par éclatement pour les virus nus (lyse cellulaire)
- Par bourgeonnement pour les virus enveloppés

## 7) Libération des virions

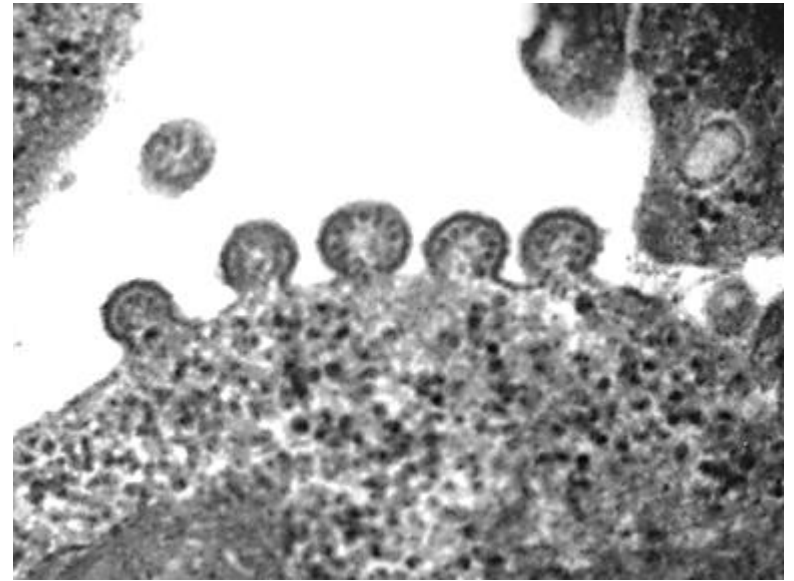
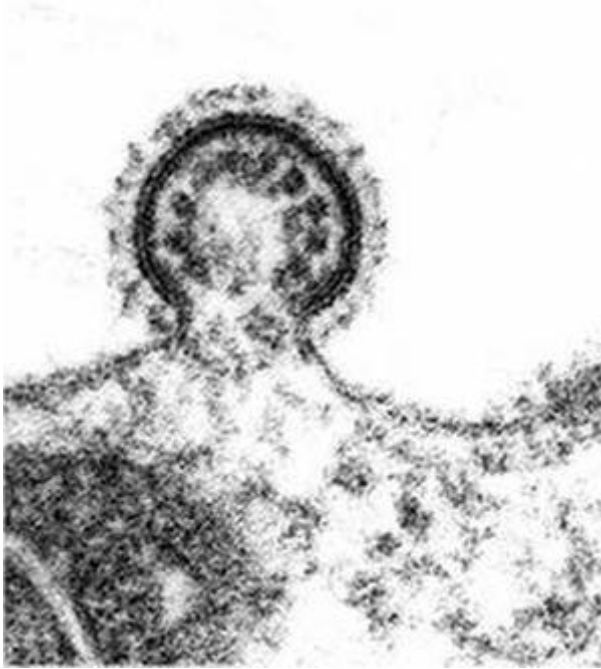
Les nouveaux virus formés sont libérés:

- Par éclatement pour les virus nus (lyse cellulaire)
- Par bourgeonnement pour les virus enveloppés

C'est au moment du bourgeonnement que les virus enveloppés acquièrent leur enveloppe : bicouche lipidique + spicules glycoprotéique



## 7) Libération des virions



**Une seule cellule produit entre 100 et 1000 virions**

# **V – Les différents types de transmission virale**

## **Il existe différents types de virus**

Virus se maintenant dans une seule espèce avec transmission directe ou non

Virus qui peuvent passer directement d'une espèce à l'autre

Virus qui infectent via un vecteur: via espèces qui transmettent la maladie

## **Trois types majeurs de transmission virale**

**Humain à humain**      ex: Rougeole, hépatite A, ...

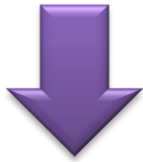
**Humain à humain via vecteurs**      ex: Dengue, fièvre jaune, chikungunya  
(moustiques +++)

**Animal à humain**      ex: Rage, grippe aviaire, ...



Entre humains, la transmission de virus a lieu:

- 1) Par contact direct
- 2) Indirectement par l'intermédiaire du milieu extérieur
- 3) Par l'intermédiaire d'un vecteur (type moustique)



Virus enveloppés = fragiles  
Transmis par contact étroit



Virus nus = résistants  
Transmis de manière directe ou indirecte  
(eau, aliments, ...)

# 1) Transmission directe interhumaine via diverses sécrétions biologiques

## Transmission respiratoire via gouttelettes

ex : grippe, virus respiratoire syncytial (VRS), ...

## Transmission par contact cutané

ex: varicelle, zona, herpes virus, papillomavirus

## Transmission sexuelle

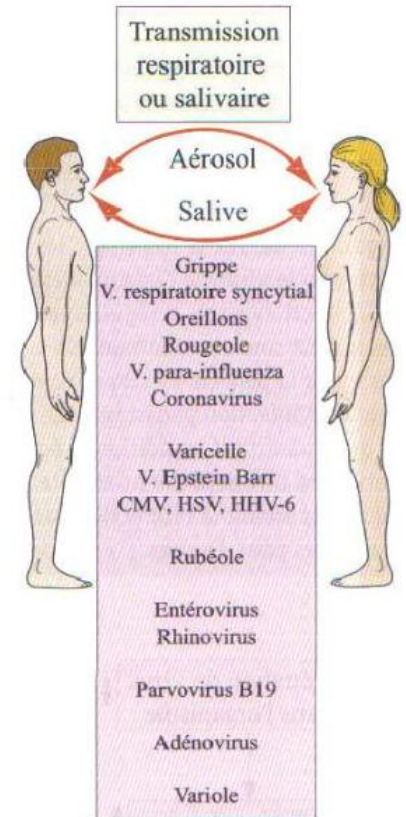
ex: hépatite B, VIH, papillomavirus

## Transmission par les mains de sécrétions intestinales

ex: entérovirus, rotavirus

## Transmission par la salive

ex: Epstein Barr Virus (EBV) = mononucléose infectieuse, oreillons

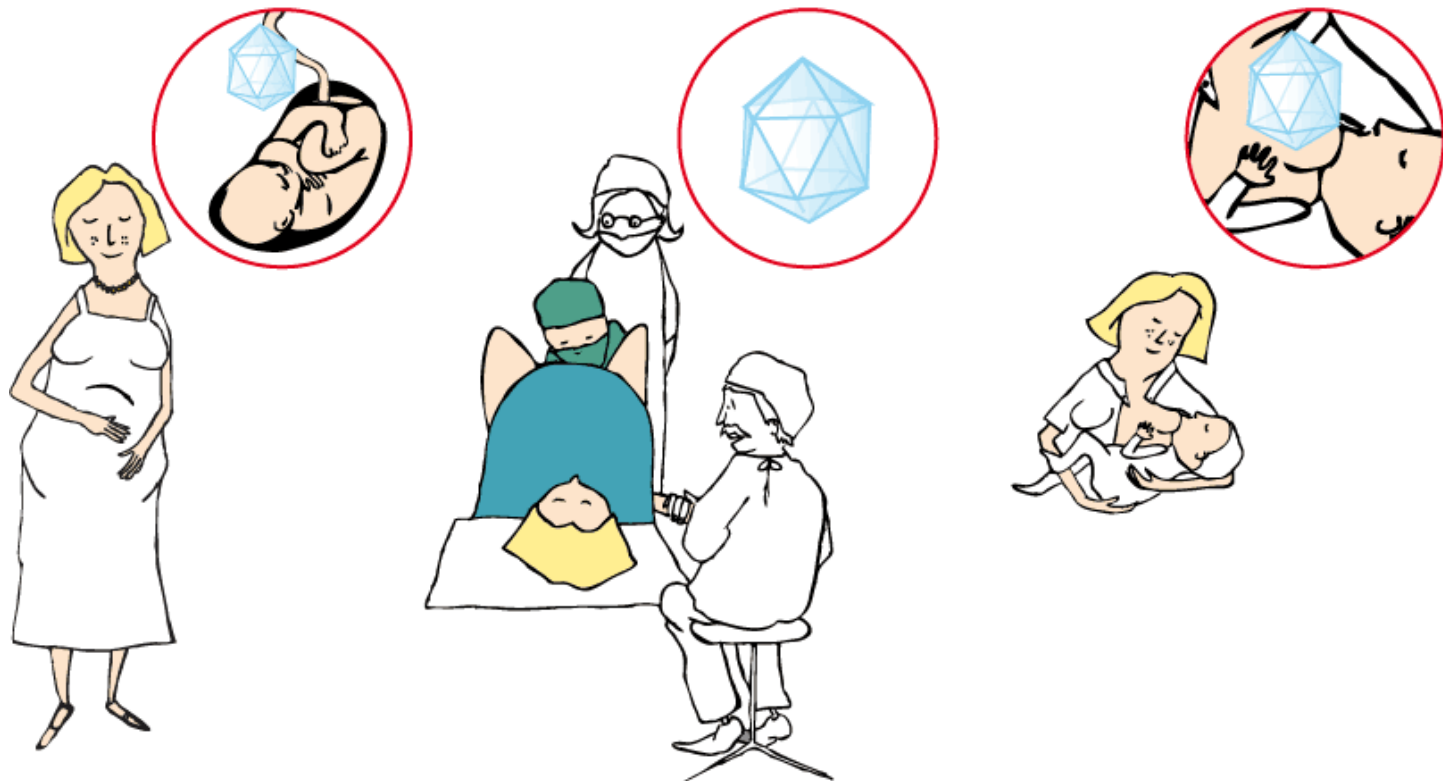


# 1) Transmission directe interhumaine

## Transmission mère-enfant

Transplacentaire, ou durant l'accouchement ou par l'allaitement

Ex: VIH, rubéole, Herpes virus



## 2) Transmission indirecte interhumaine

### Transmission féco-orale

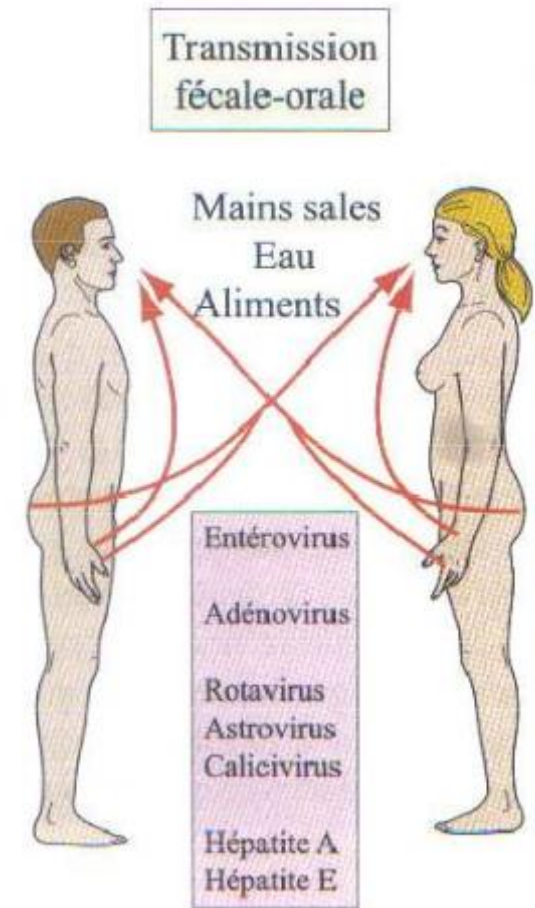
Contamination buccale par un virus provenant directement des mains ou indirectement par de l'eau, de la nourriture, un objet contaminé

ex: Hépatite A, Enterovirus

Dans les pays en voie de développement

### Maladies du Péril Fécal

- Utilisation d'engrais d'origine humaine
- Eaux non traitées
- Mains sales



## 2) Transmission indirecte interhumaine

### Transmission iatrogène

Transfusion, greffe, actes de soins (chirurgie, endoscopie)

Ex: VIH, Hépatite C, ...

Presque disparu dans les pays industrialisés car nombreux contrôles



## 2) Transmission indirecte interhumaine

### Transmission iatrogène

Transfusion, greffe, actes de soins (chirurgie, endoscopie)

Ex: VIH, Hépatite C, ...

Presque disparu dans les pays industrialisés car nombreux contrôles

### Transmission par le sang

Toxicomanie +++, tatouages, piercings, ...

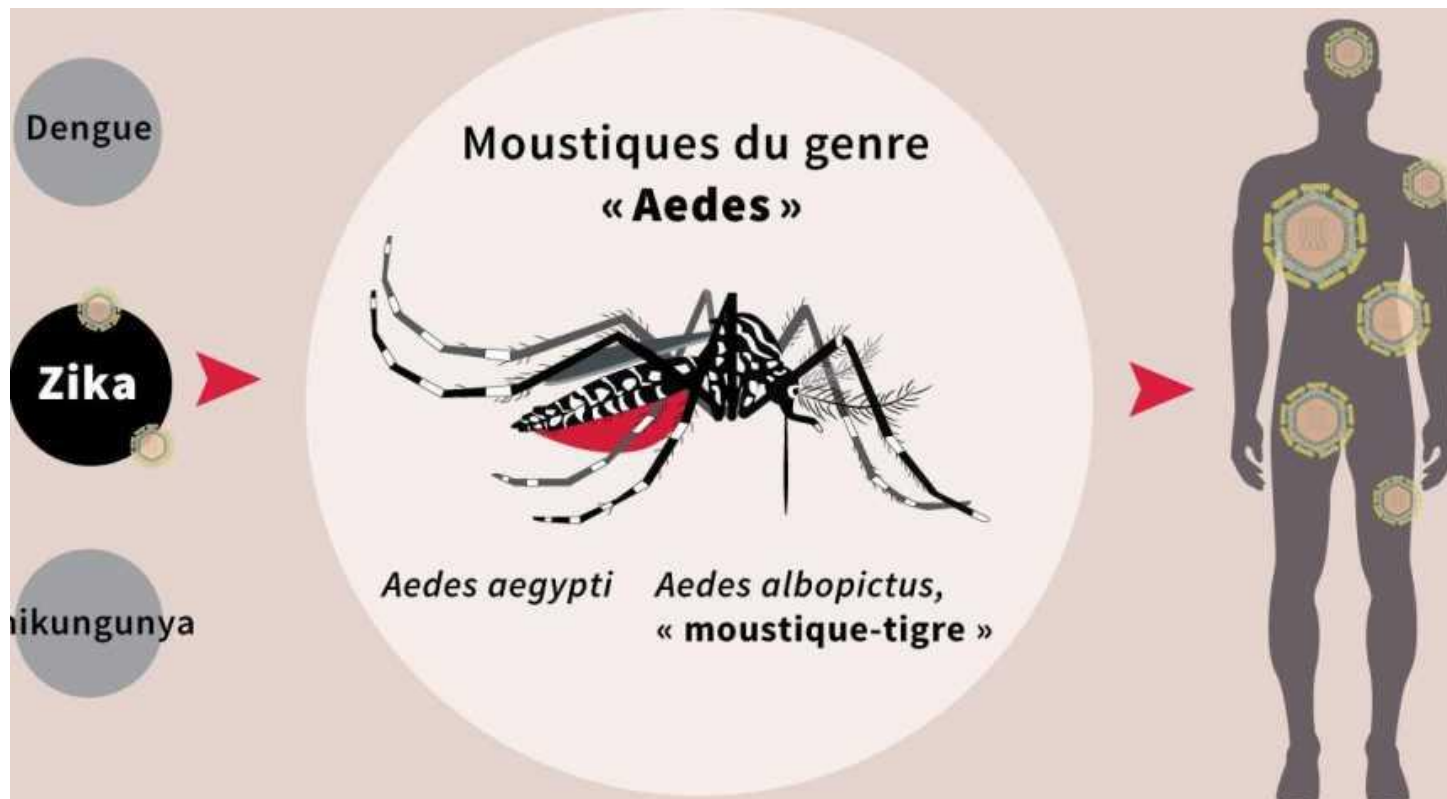
ex: VIH, Hépatite C, ...



### 3) Transmission par l'intermédiaire d'un vecteur

Transmission par les moustiques +++

Dengue, chikungunya, fièvre jaune, ...



# Progression de l'infection virale

## Période de latence

Génome viral incorporé dans la cellule sans lésion cellulaire

## Période de stimulation

Augmentation du métabolisme cellulaire (synthèse d'ADN et de protéines)

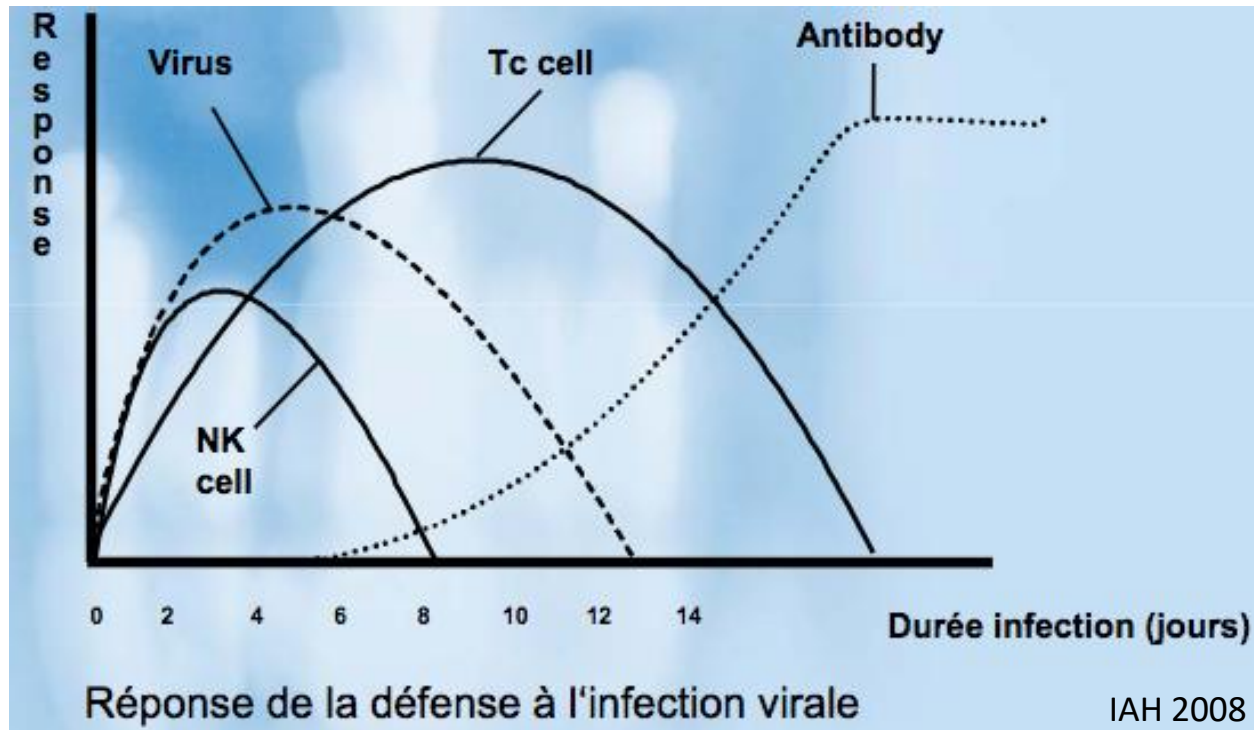
## Effet cytopathogène

Lésions des cellules infectées (exemple Herpes)





# Réponse du système immunitaire humain



Après contamination → étape d'incubation = prolifération du virus

Dès l'infection des premières cellules

Des cellules cytotoxiques (NK, lymphocytes T) détruisent les cellules endommagées

Enfin les lymphocytes B produisent des anticorps qui ciblent les virus libres

- Anticorps mis en mémoire et immunité acquise contre le virus!

# **VI – VIH**

## **Virus de l'Immunodéficience Humaine**



# 1) Un peu d'histoire

## The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1981, by the Massachusetts Medical Society

Volume 305

DECEMBER 10, 1981

Number 24

### *PNEUMOCYSTIS CARINII* PNEUMONIA AND MUCOSAL CANDIDIASIS IN PREVIOUSLY HEALTHY HOMOSEXUAL MEN

Evidence of a New Acquired Cellular Immunodeficiency

MICHAEL S. GOTTLIEB, M.D., ROBERT SCHROFF, PH.D., HOWARD M. SCHANKER, M.D.,  
JOEL D. WEISMAN, D.O., PENG THIM FAN, M.D., ROBERT A. WOLF, M.D., AND ANDREW SAXON, M.D.

Alerte CDC: Infections et cancer opportunistes...

# 1) Un peu d'histoire

## Maladie des 4 H

- Homosexuels
- Héroïnomanes
- Hémophiles
- Haïtiens

## **SIDA**

- Syndrome d'immunodéficience acquise



# 1) Un peu d'histoire

1982....  
Un rétrovirus!  
mais lequel??

Robert Gallo



# 1) Un peu d'histoire

1982....  
Un rétrovirus!  
mais lequel??

Robert Gallo



1983....L'institut Pasteur découvre le VIH



Francoise  
Barré-Sinoussi



**Isolation of a T-Lymphotropic Retrovirus from a Patient  
at Risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)**



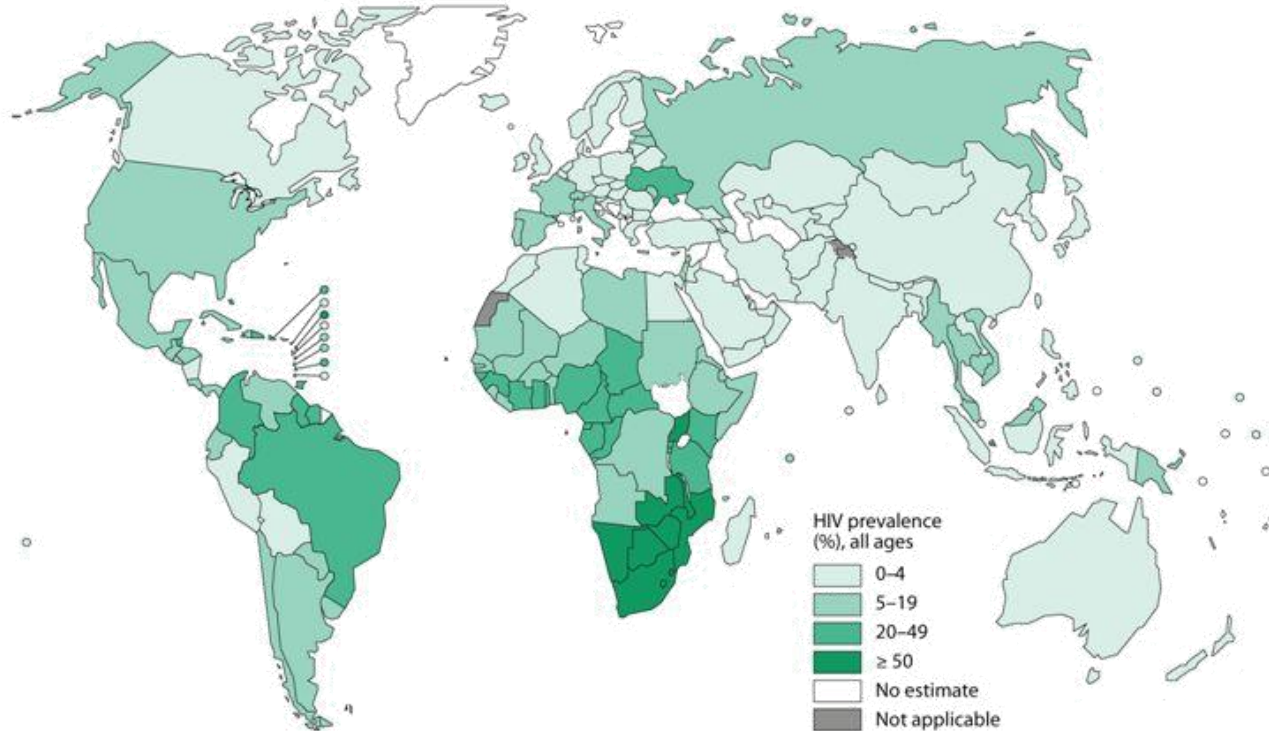
Luc Montagnier

## 2) Epidémiologie → Une Pandémie

Le SIDA est la 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> cause de décès par maladie infectieuse (1 millions de décès en 2016)

➔ La prévalence mondiale en 2016 est estimée à 36,7 millions de personnes

Incidence de l'infection VIH: ??

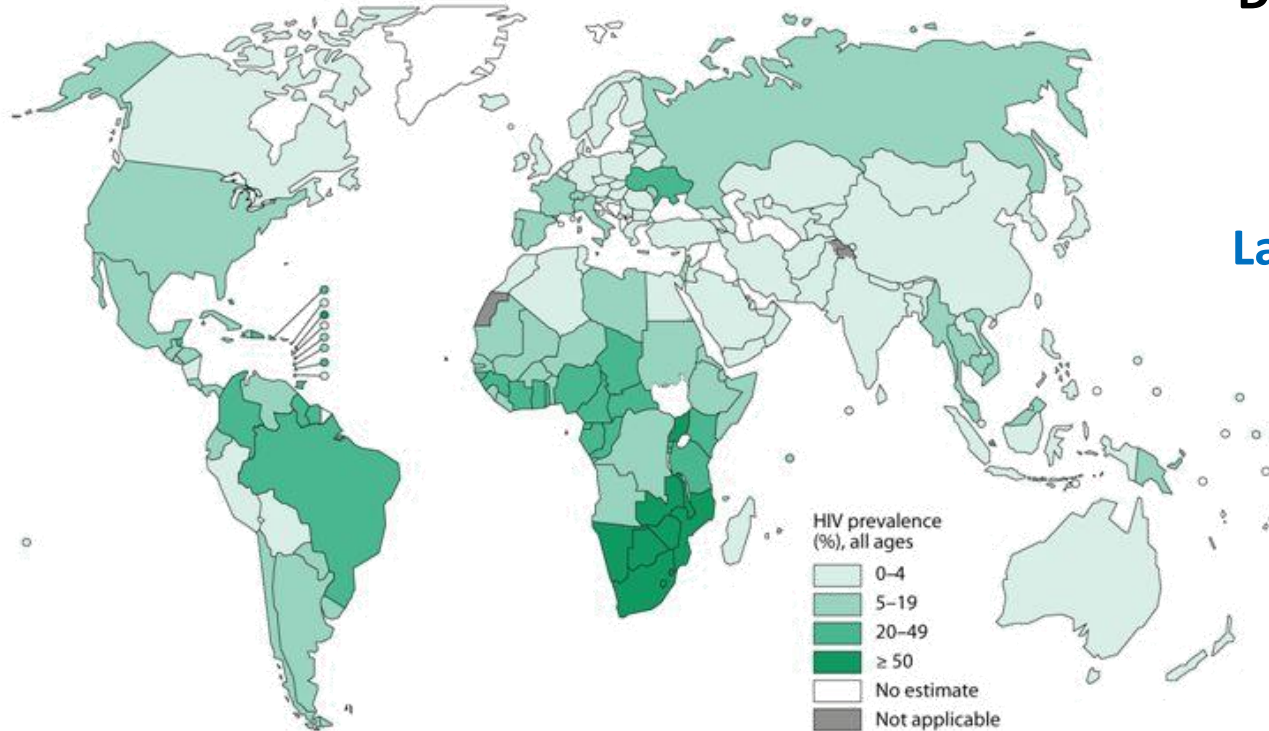


## 2) Epidémiologie → Une Pandémie

Le SIDA est la 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> cause de décès par maladie infectieuse (1 millions de décès en 2016)

→ La prévalence mondiale en 2016 est estimée à 36,7 millions de personnes

Incidence de l'infection VIH: ??



Disparités géographiques  
entre PVD et pays  
industrialisés

=

La vie dans les PVD est un  
facteur de risque

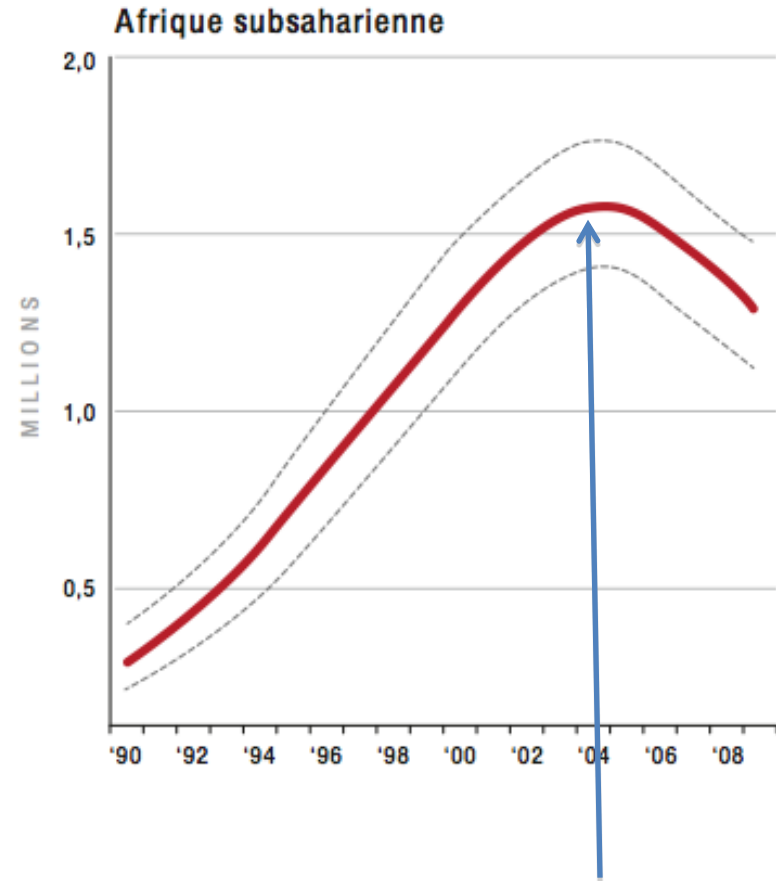
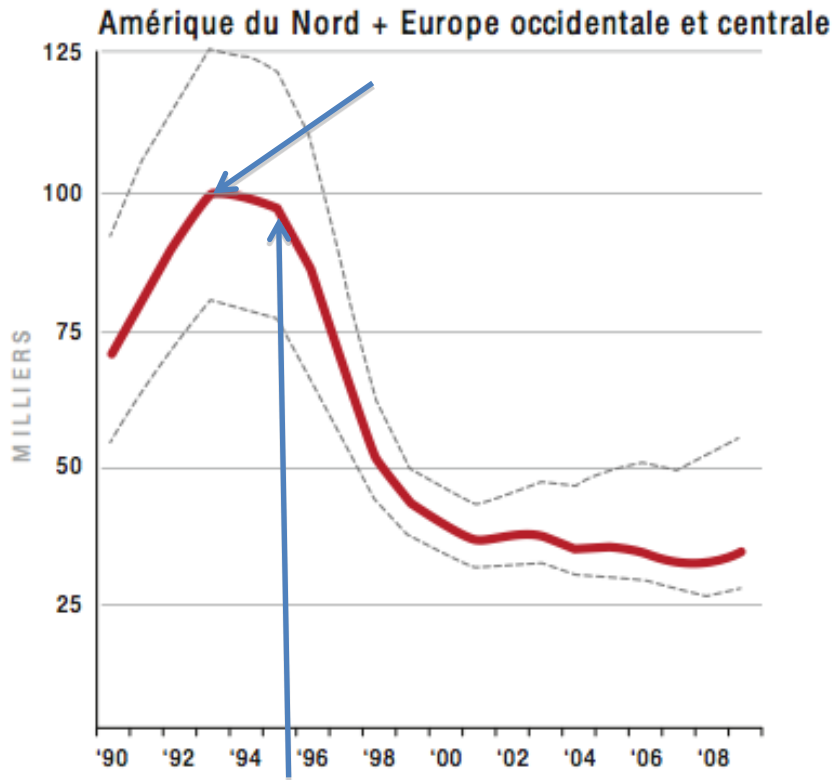
Environ 5000 nouvelles infections/jour en 2016

- 95% dans PVD



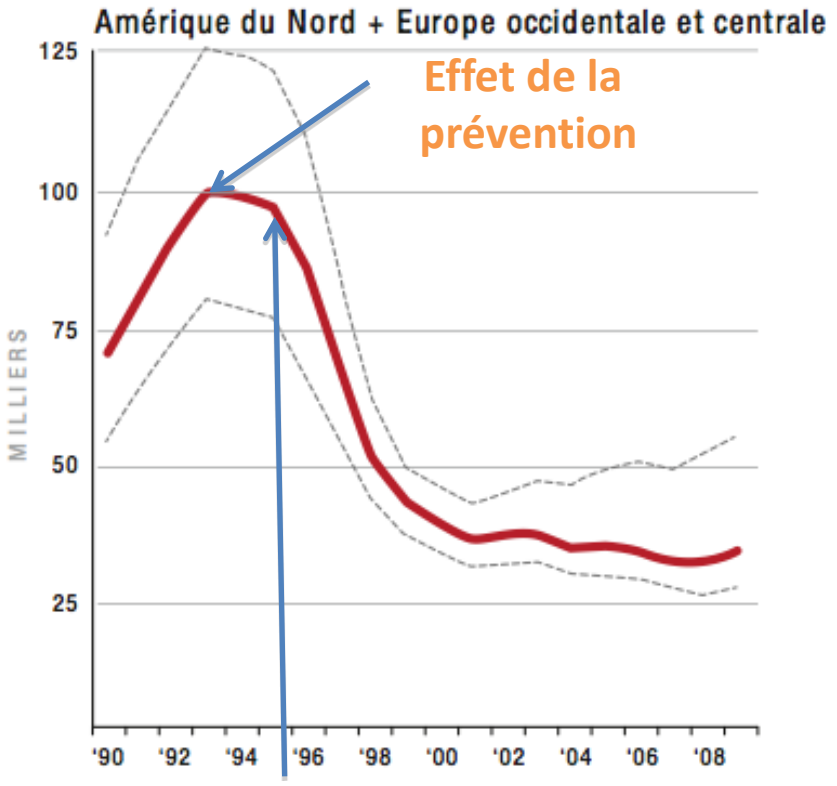
## 2) Epidémiologie → Une Pandémie

Disparités mondiales  
du nombre de décès



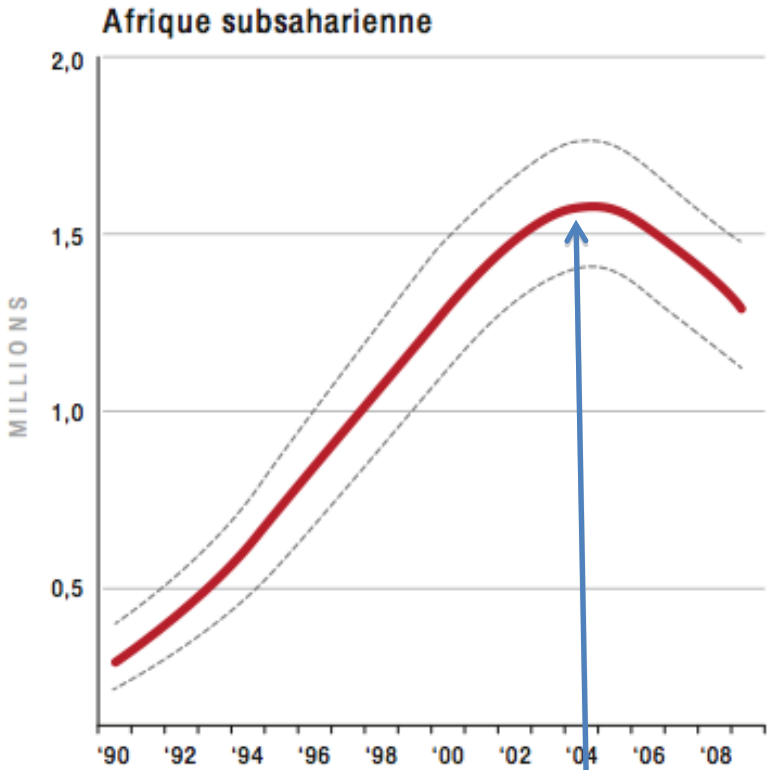
# 2) Epidémiologie → Une Pandémie

**Disparités mondiales du nombre de décès**



Mise à disposition des traitements antirétroviraux

**Disparités mondiales de l'accès aux traitements**

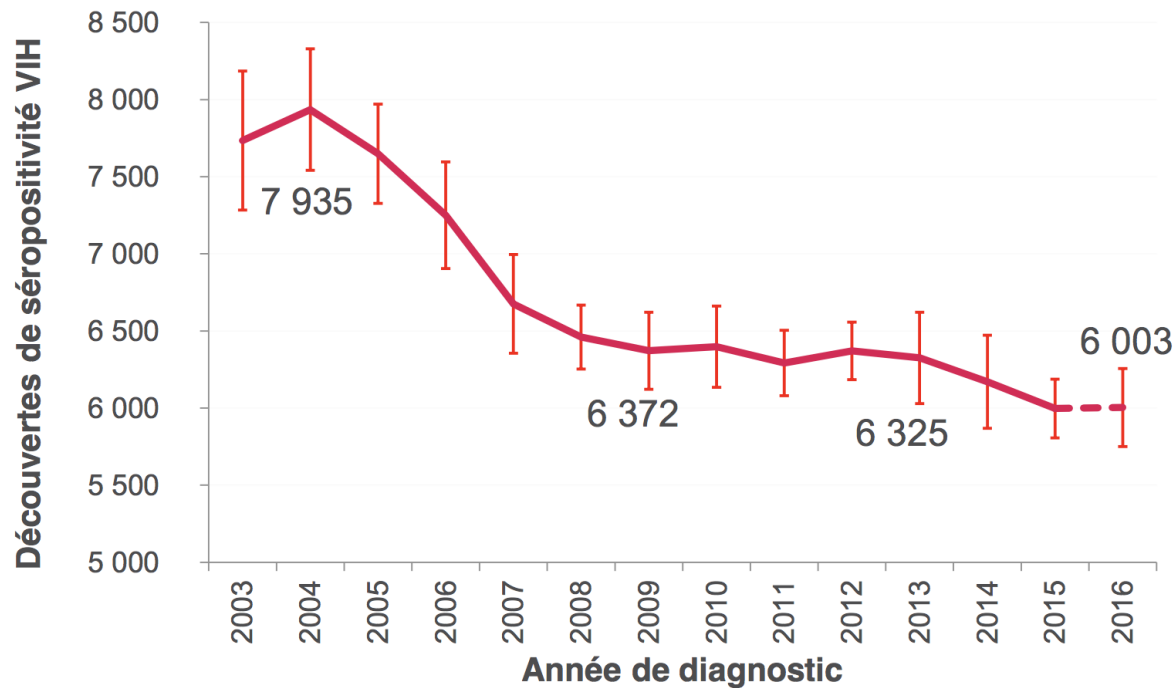


Mise à disposition des traitements antirétroviraux

## 2) Épidémiologie → En France

Entre 106 000 et 134 000 personnes sont infectées par le VIH en France

**ENVIRON 6 000 PERSONNES [5 750-6 250]  
ONT DÉCOUVERT LEUR SÉROPOSITIVITÉ EN 2016**

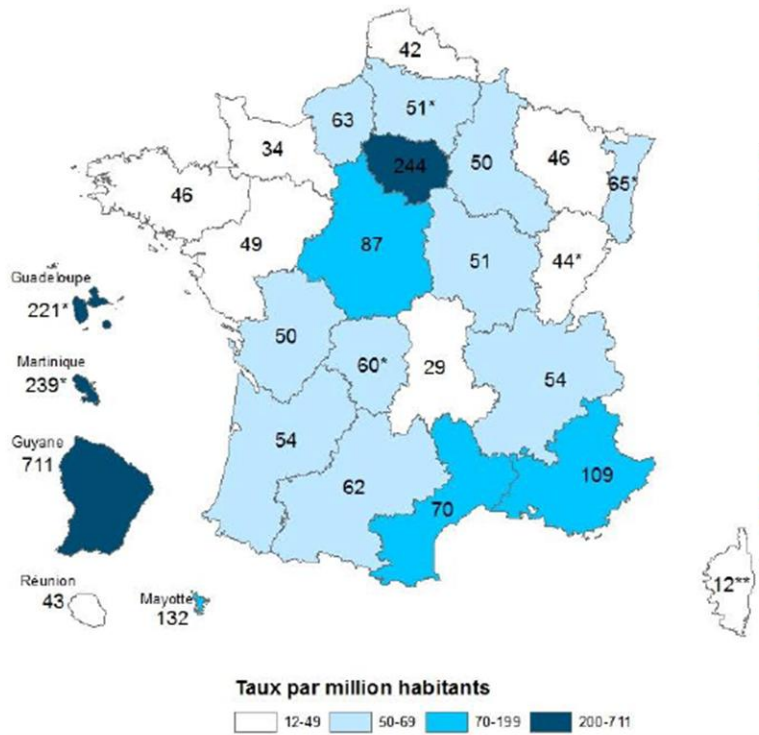


Source : Santé publique France, DO VIH au 30/06/2017 corrigées pour les délais, la sous déclaration et les valeurs manquantes

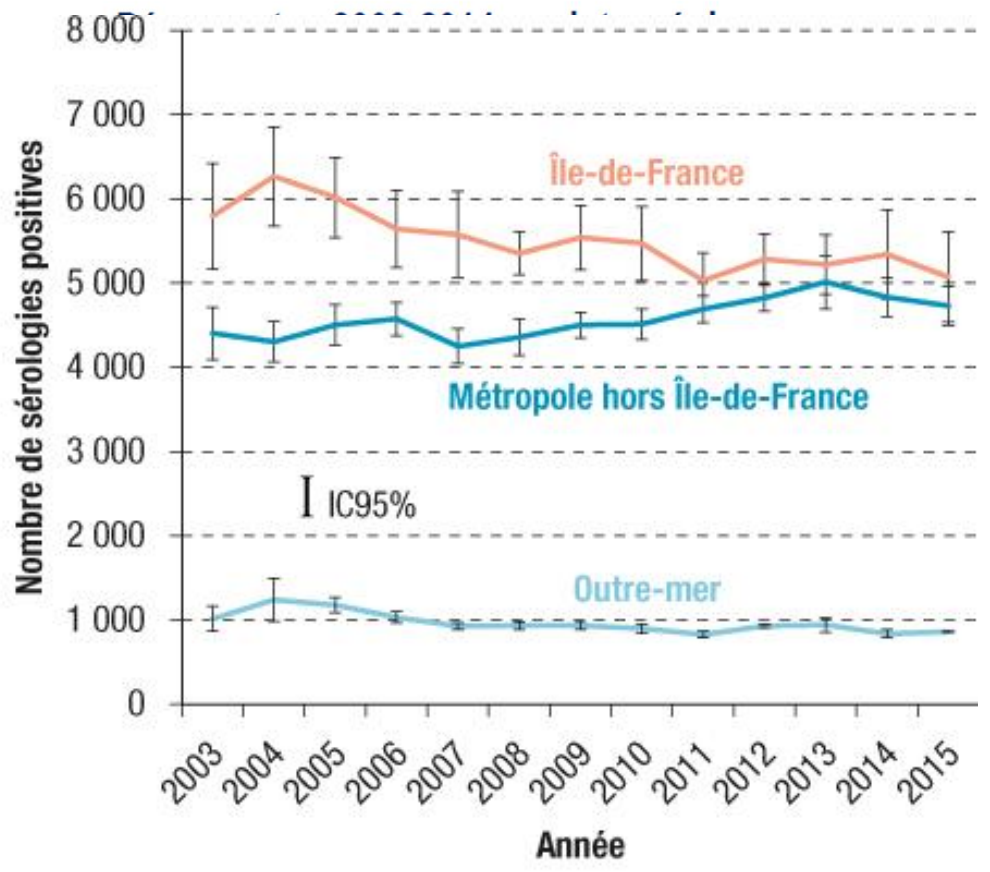
# 2) Épidémiologie → En France

## Découvertes de séropositivité par région

Découvertes en 2014



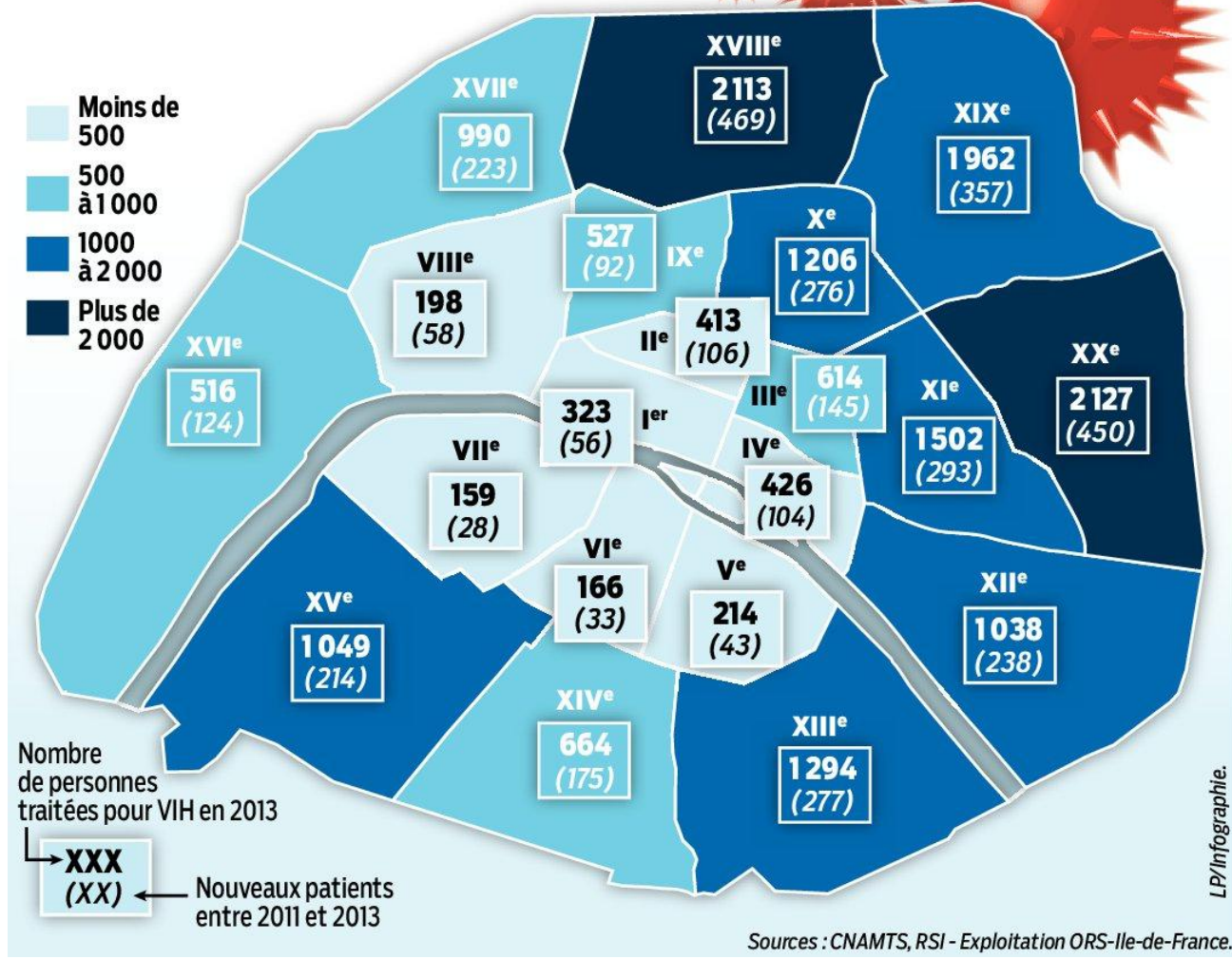
France : 100 découvertes par million d'habitants



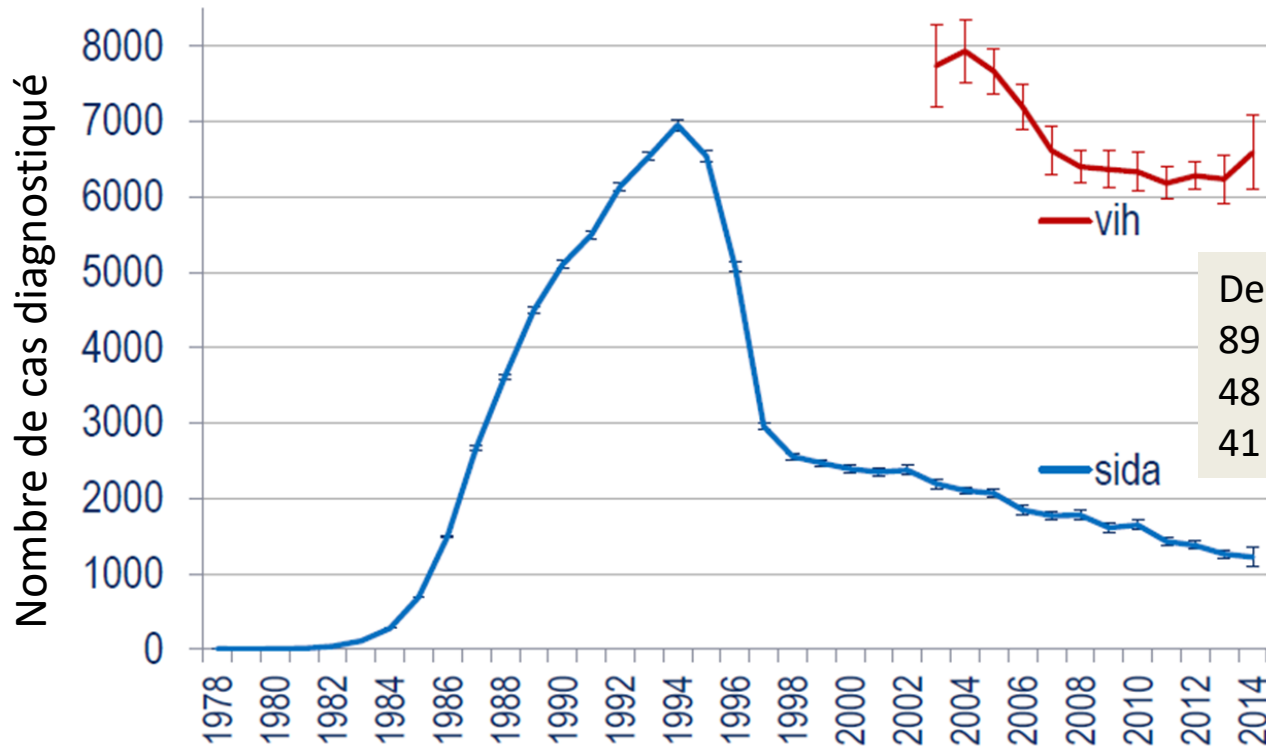
\* Estimation 2014 impossible à ce jour, le taux présenté ici est calculé pour l'année 2013  
 \*\* Estimation impossible à ce jour, le taux présenté est calculé à partir des données 2014 brutes (non corrigées)

# 2) Epidémiologie → En France

## Disparité même au sein des villes!



## 2) Épidémiologie → En France



Depuis le début de l'épidémie :  
89 000 cas SIDA  
48 000 décédés  
41 000 vivantes en 2013

### Diagnosics de sida en 2014

- 54% des adultes ignoraient leur séropositivité.
- 28% connaissaient leur séropositivité mais ne recevaient pas d'antirétroviral
- 18% étaient traitées par antirétroviral

Source : InVS, données DO VIH et sida au 31/12/2014 corrigées pour les délais, la sous déclaration et les valeurs manquantes

### 3) Transmission

### 3) Transmission

## LE VIH SE TRANSMET



RAPPORT  
SEXUEL



ÉCHANGE  
DE SERINGUE



TRANSFUSION  
SANGUINE



GROSSESSE



USTENSILE  
MAL STÉRILISÉ

## LE VIH NE SE TRANSMET PAS



CONTACT



NOURRITURE



BISOUS



PIQÛRE  
DE MOUSTIQUE



A LA PISCINE



### 3) Transmission

#### Voie Sexuelle



- Liquide séminal
- Sperme
- Sécrétions cervico-vaginales

#### Voie Sanguine



- Drogues.
- Transfusions sanguines
- Accidents d'exposition au sang (AES)

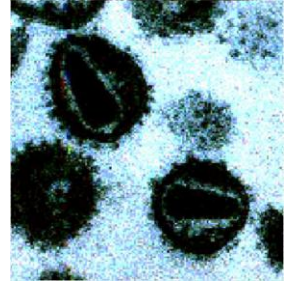
#### Mère à enfant



- *In utero* :
  - 1/3 avant accouchement
  - 2/3 pendant accouchement
- Allaitement

## 4) Le virus

- Famille des *Retroviridae* / genre *lentivirus*
- Deux types de VIH (VIH-1 et VIH-2) chez l'homme
  - ➔ VIH-1 prédomine à l'échelle mondiale



### -Virus enveloppé:

- Glycoprotéine d'enveloppe (gp120/gp 41)

### -Capside à symétrie conique

- Protéine de capsid P24

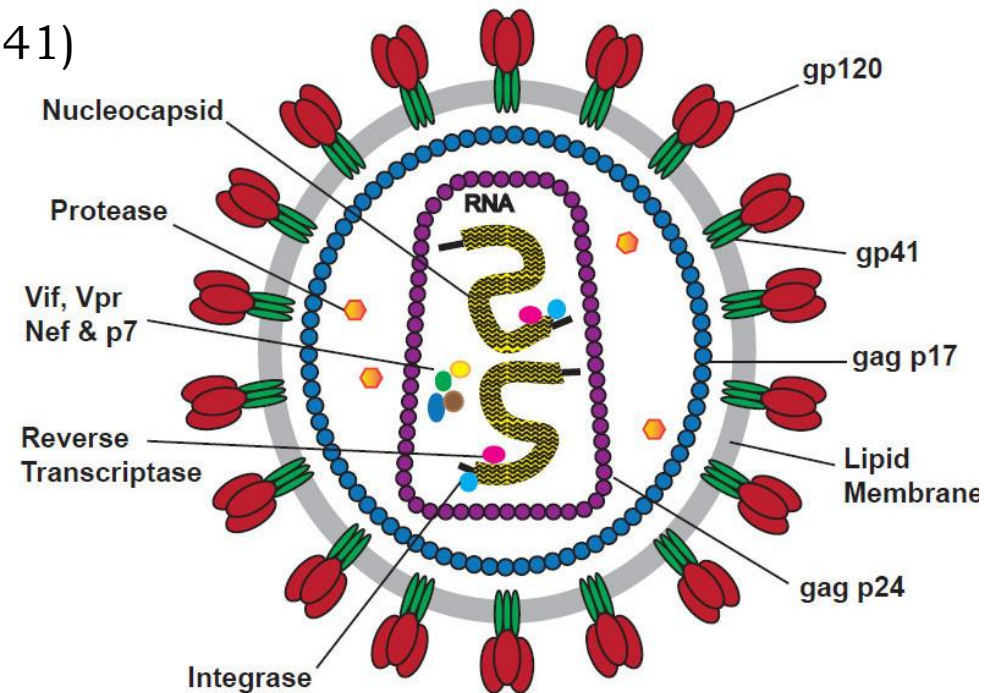
### - Génome : virus à ARN

- **2 molécules d'ARN** monocaténares

### - Enzymes virales:

**Transcriptase inverse et Intégrase**

Protéase



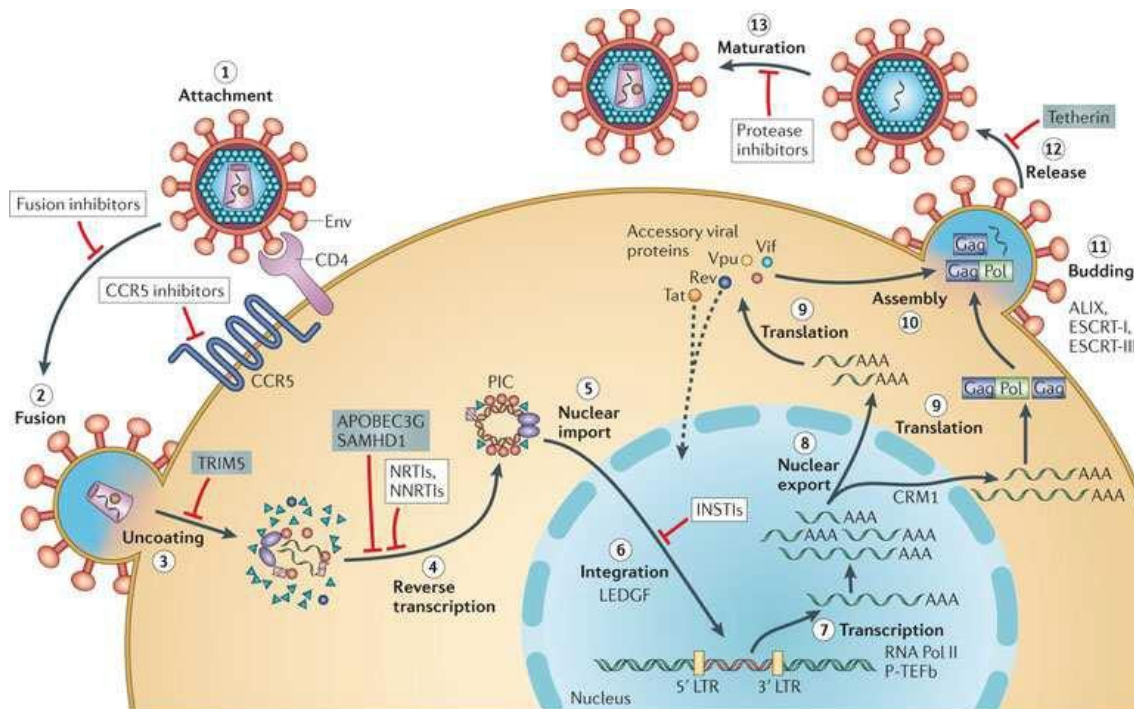
**Retrotranscription d'ARN en ADN**

**Intégration de l'ADN dans le génome de la cellule eucaryote**

## 4) Le cycle viral

### Evénements précoces

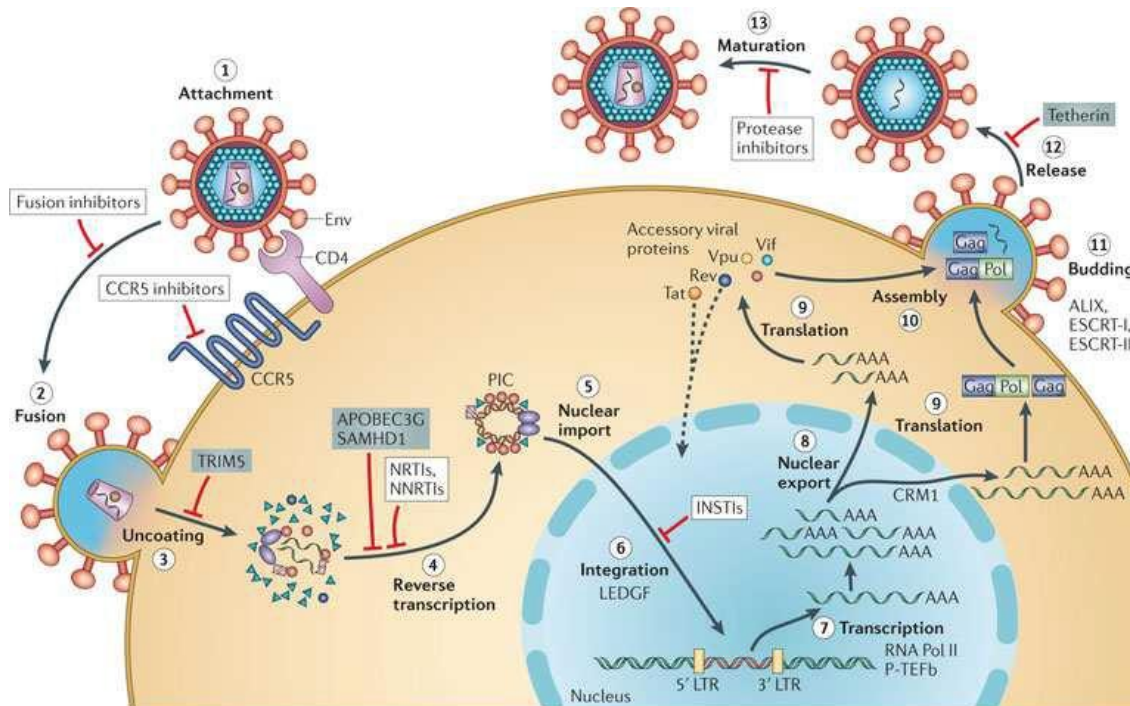
- Interaction GP120/CD4 + co-récepteurs (CCR5 et CxCR4)
- Fusion Env<sub>v</sub> virale et Mb cellulaire (GP41)
- Synthèse de l'ADN proviral par rétrotranscription à partir du génome viral (**TI ou RT**)
- Transport nucléaire et intégration du provirus dans le génome de la cellule hôte (**Intégrase**)



## 4) Le cycle viral

### Evénements tardifs

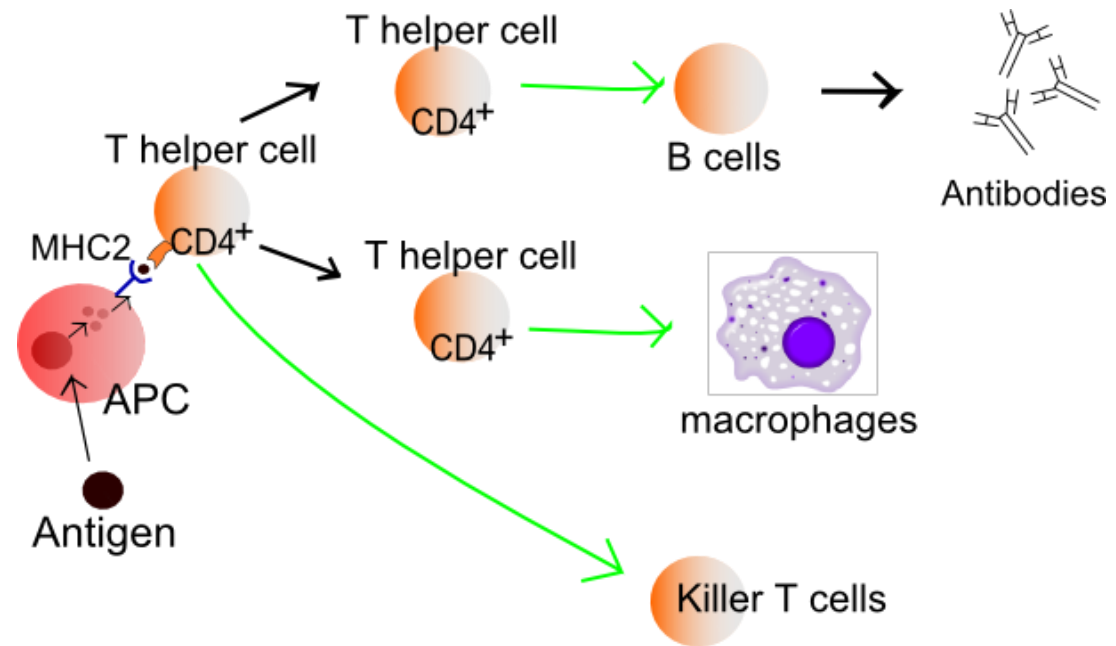
- Transcription des provirus par ARN polymérase cellulaire
- Synthèse des protéines virales
- Assemblage des polyprotéines virales et encapsidation de l'ARN génomique (Maturation des protéines: **Protéase**)
- Bourgeonnement et libération de nouveaux virus



## 5) VIH : Les cellules cibles

### Lymphocytes T CD4 +++

- Quasi totalité de cellules infectées
- Réplication active  $10^9$  virions/j

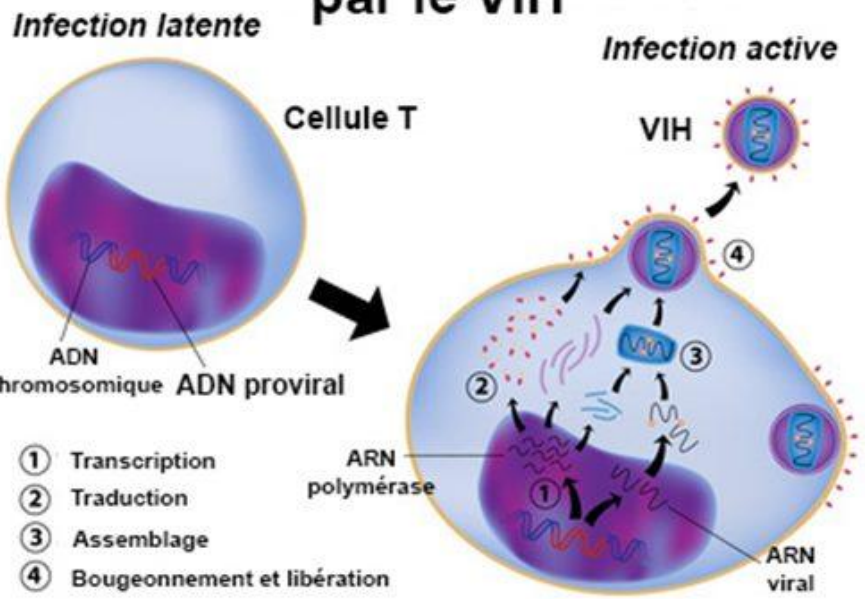


### Macrophages, monocytes, cellules dendritiques...

- taux d'infection plus faible
- réservoir de virus

# 5) VIH : Les cellules cibles

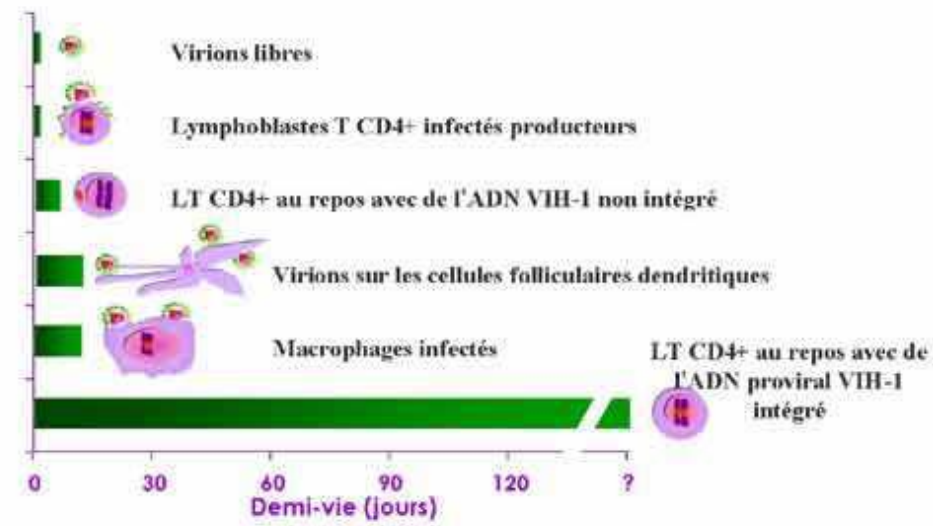
## Infection des cellules T par le VIH



### Persistance virale

- Cellules quiescentes..
- ADN proviral intégré..
- Notion de réservoir...++

### Demi-vies estimées des différentes formes du VIH



D'après Siciliano, AIDS 1999, 13 Suppl A : S49-58

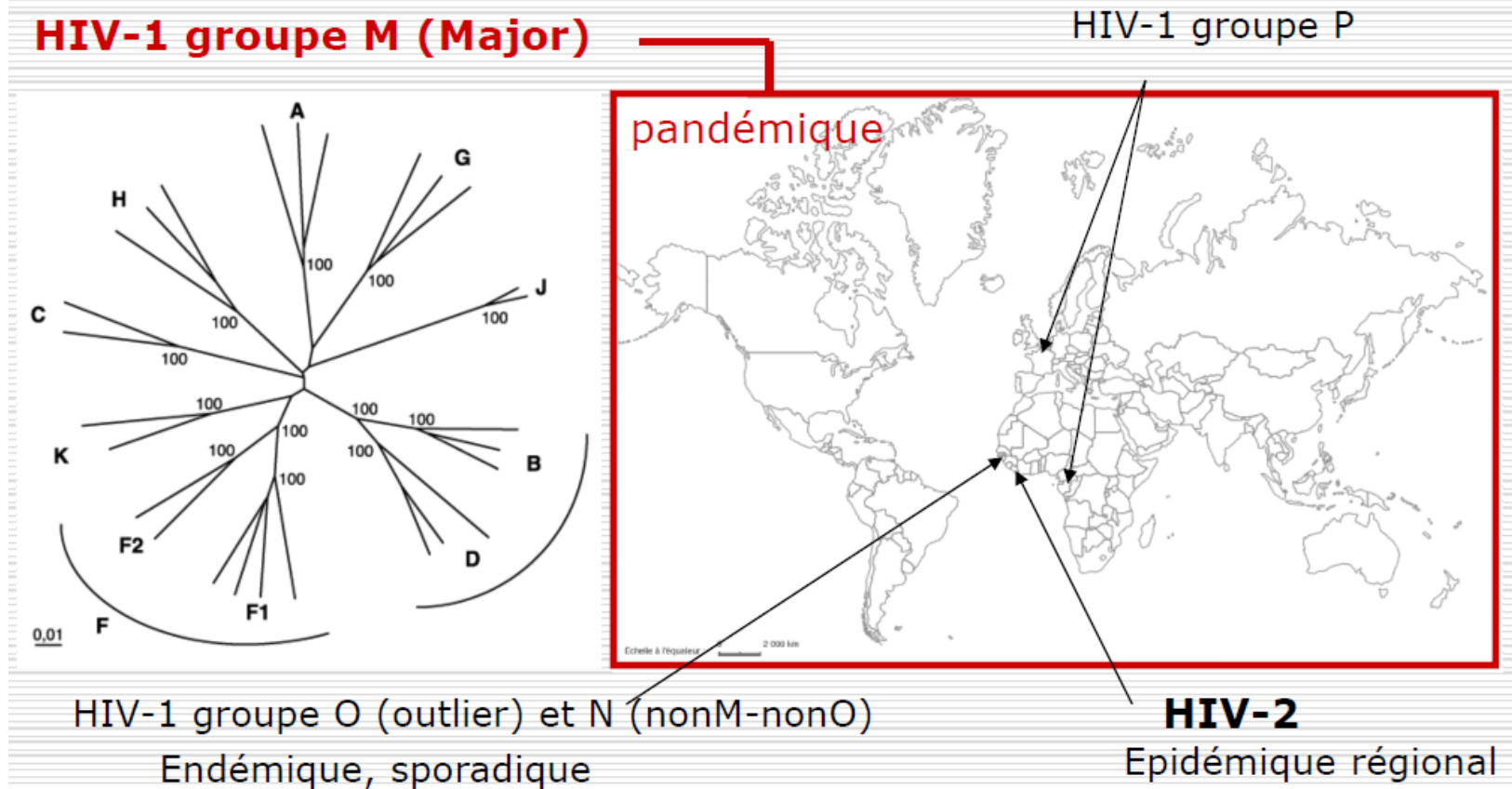
## 6) VIH : variabilité & polymorphisme

### **Beaucoup de mutations → Pourquoi?**

Enzyme de réplication peu fidèle et sans système de correction

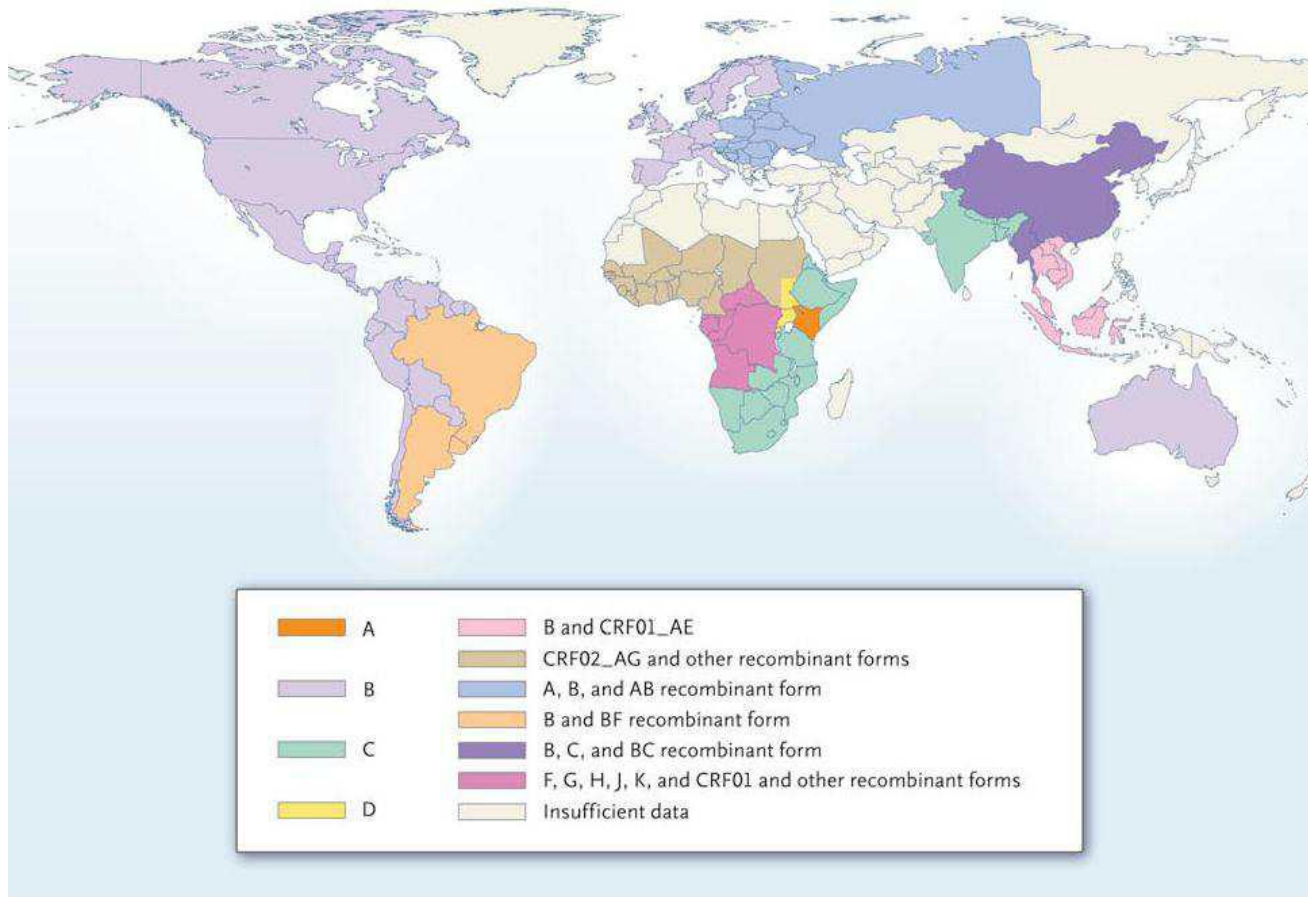
Réplication très active

Recombinaison possible



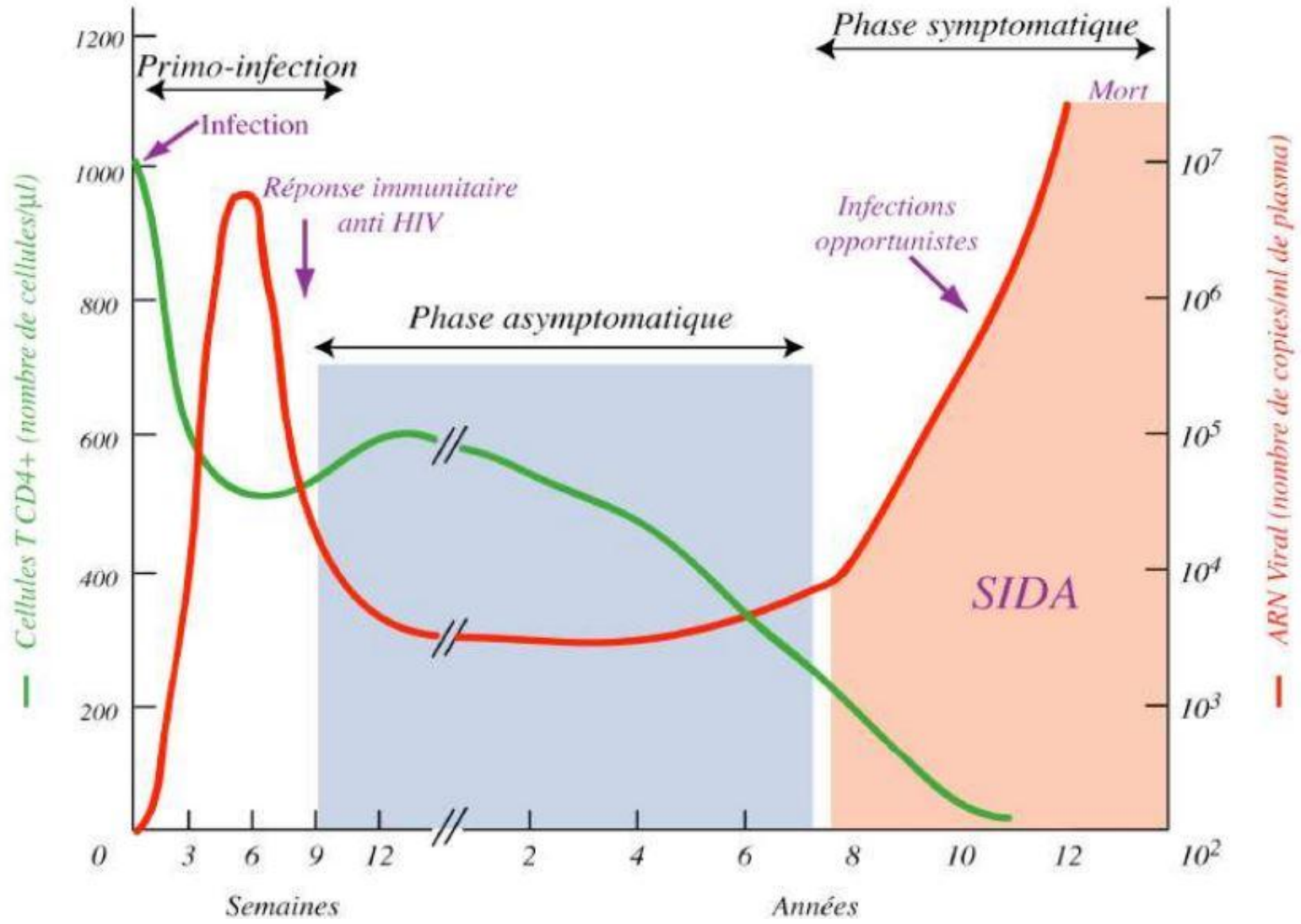
## 6) VIH : variabilité & polymorphisme

**HIV-1 M → Nombreux sous-types A-K**

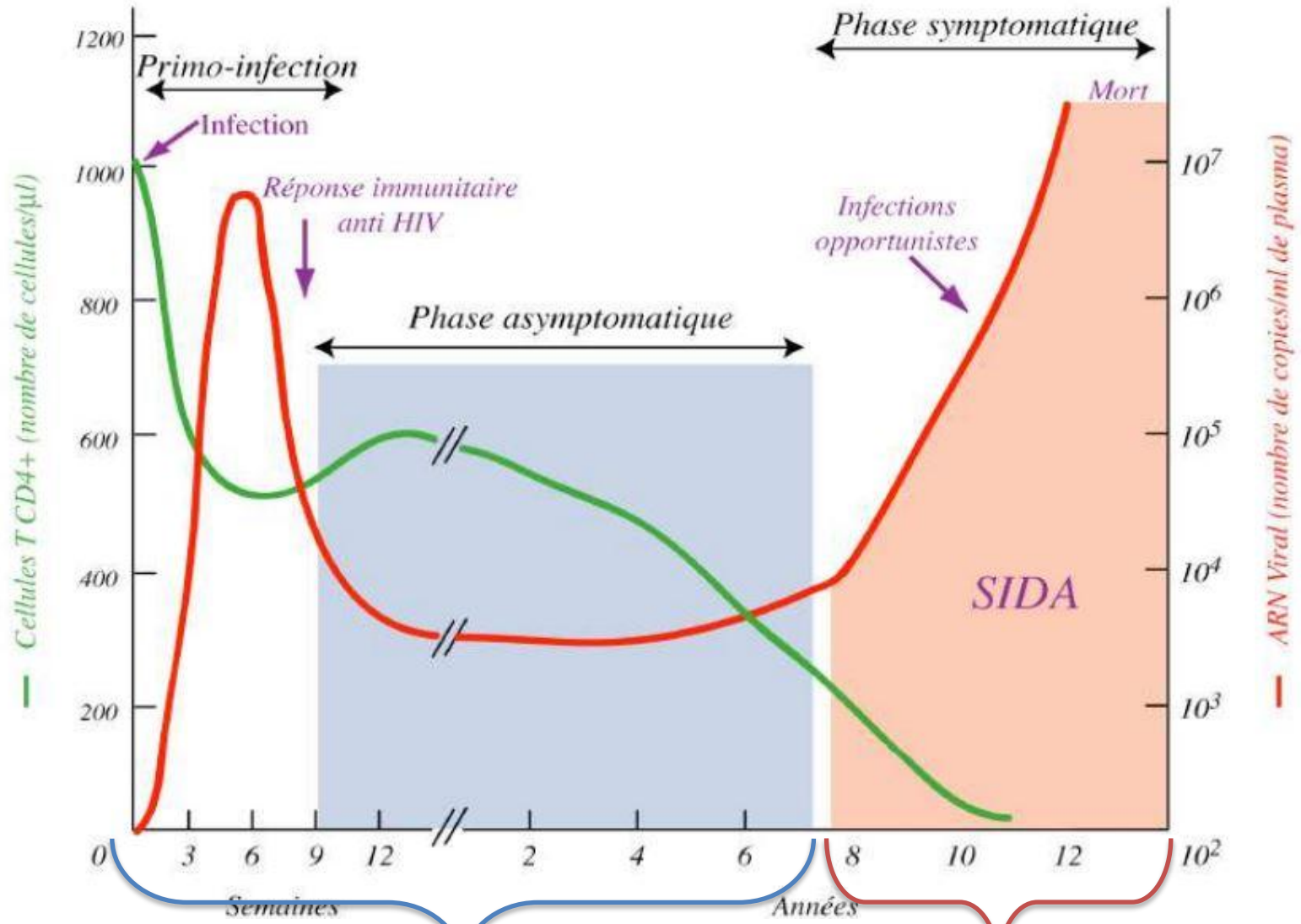




# 7) Physiopathologie



# 7) Physiopathologie



Séropositivité sans signes cliniques particuliers

SIDA : Infections opportunistes / tumeurs

## 8) Clinique

### **Primo-infection**

- Souvent asymptomatique (50-70%)

- Syndrome pseudo-grippal

Rash, diarrhée, fièvre, arthralgies, myalgies, pharyngite...

- Adénopathies persistantes

## 8) Clinique

### **SIDA → Immunodéficience**

#### **Pathologies tumorales:**

Lymphome, KSV, carcinomes cutanés...

#### **Infections opportunistes**

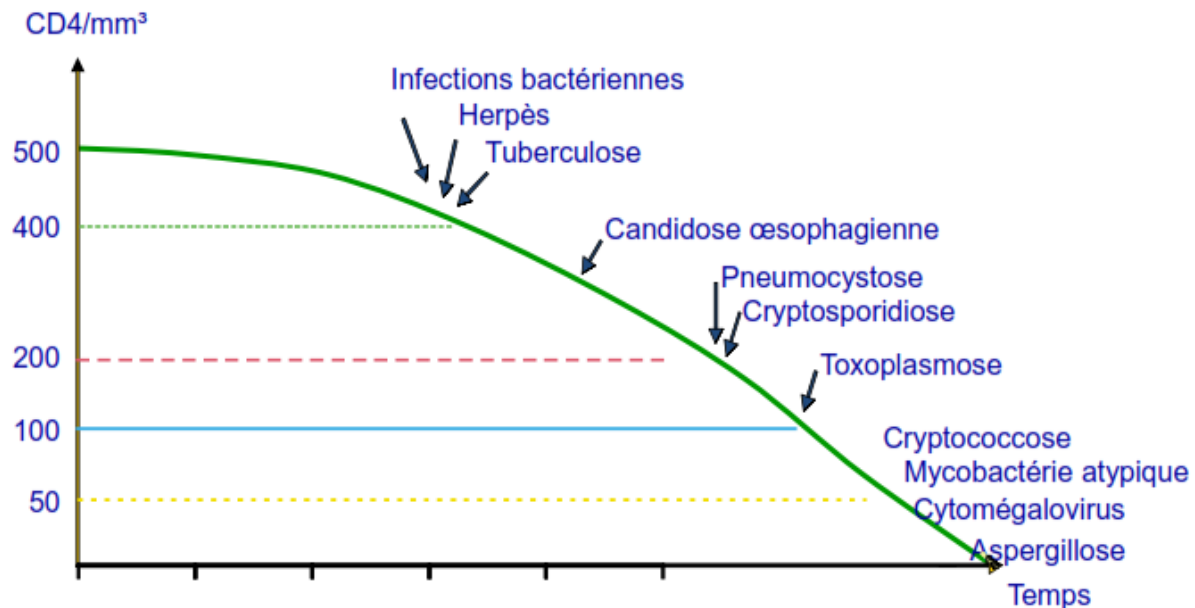
Cutanées: infections virales (herpès), bactériennes, ...

Pulmonaires: pneumocystose, tuberculose, cryptococcose

Neurologiques: méningites, neuropathies

Digestives : candidoses, entérocolites, ulcères

Ophtalmologiques : rétinite à CMV...



## 9) Biologie

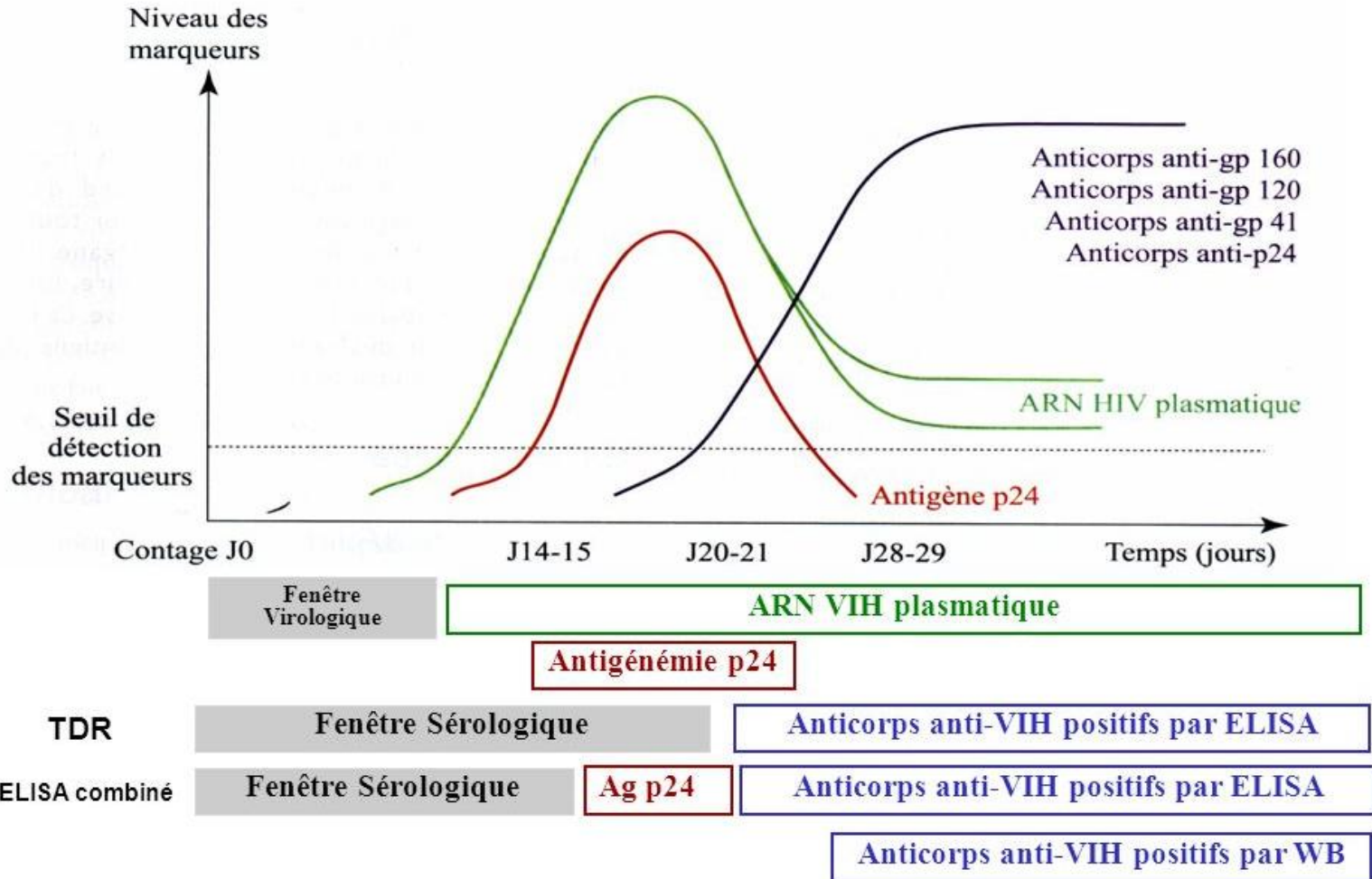
**Dépistage = sérologie (détecter les Ac anti VIH)**



# 9) Biologie

## Dépistage = sérologie (détecter les Ac anti VIH)

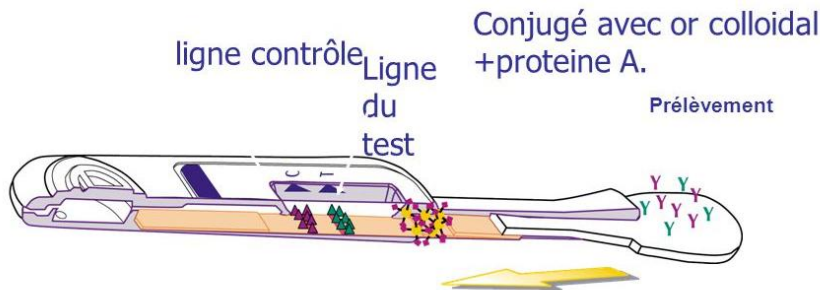
- Test ELISA Mixte → HIV-1/2 + Ag P24 du Virus



# 9) Biologie

## Dépistage = sérologie (détecter les Ac anti VIH)

- Test ELISA Mixte → HIV-1/2 + Ag P24 du Virus
- TROD (Test rapide d'orientation diagnostique)  
→ Uniquement les anticorps



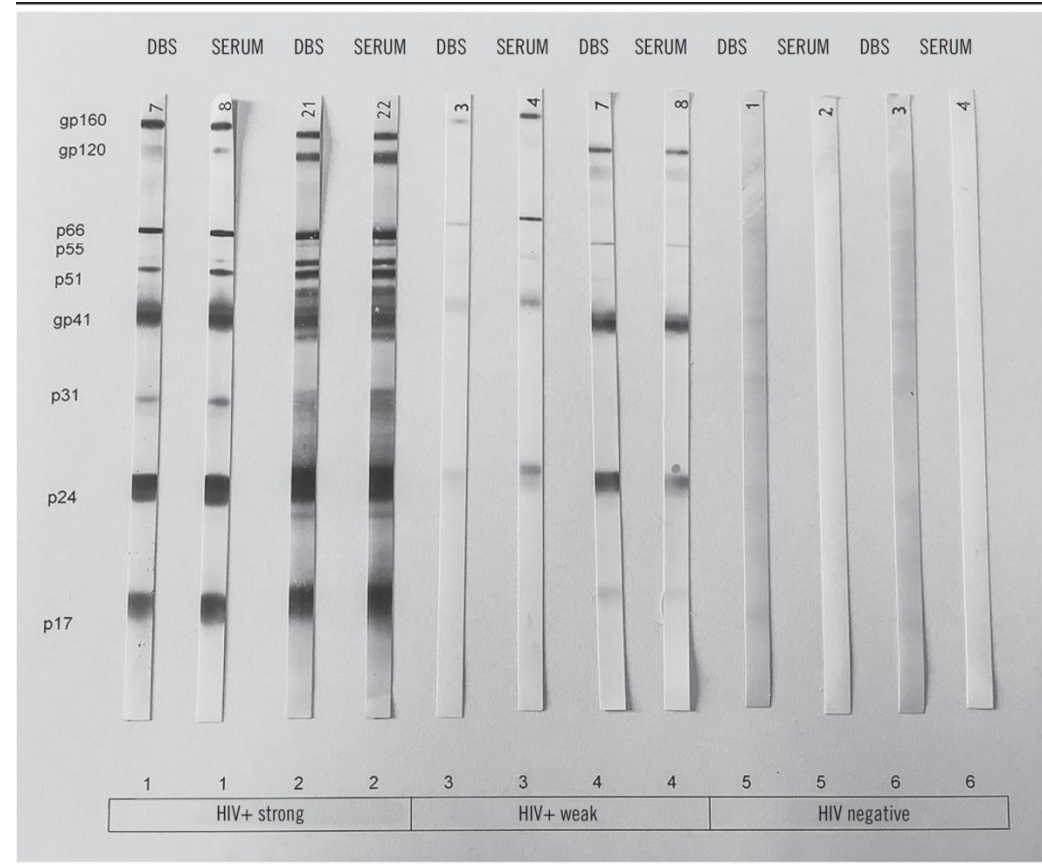
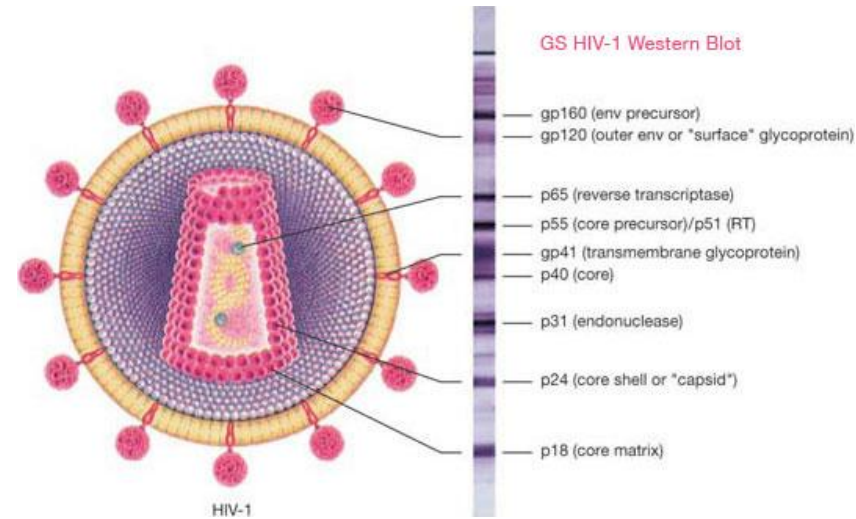
- ▲ Ac anti anticorps humain
- ▲ Antigène HIV-1/2
- Or Colloïdal Conjugué à la Protéine A
- Y AC Humains non HIV
- Y Ac HIV-1/2



# 9) Biologie

## Confirmation = détecter tous les Ac anti VIH

- Western blot (Ac anti gp120, anti gp41, ...)





## 9) Biologie

### **Dosage de la charge virale (CV) = Dosage de l'ARN**

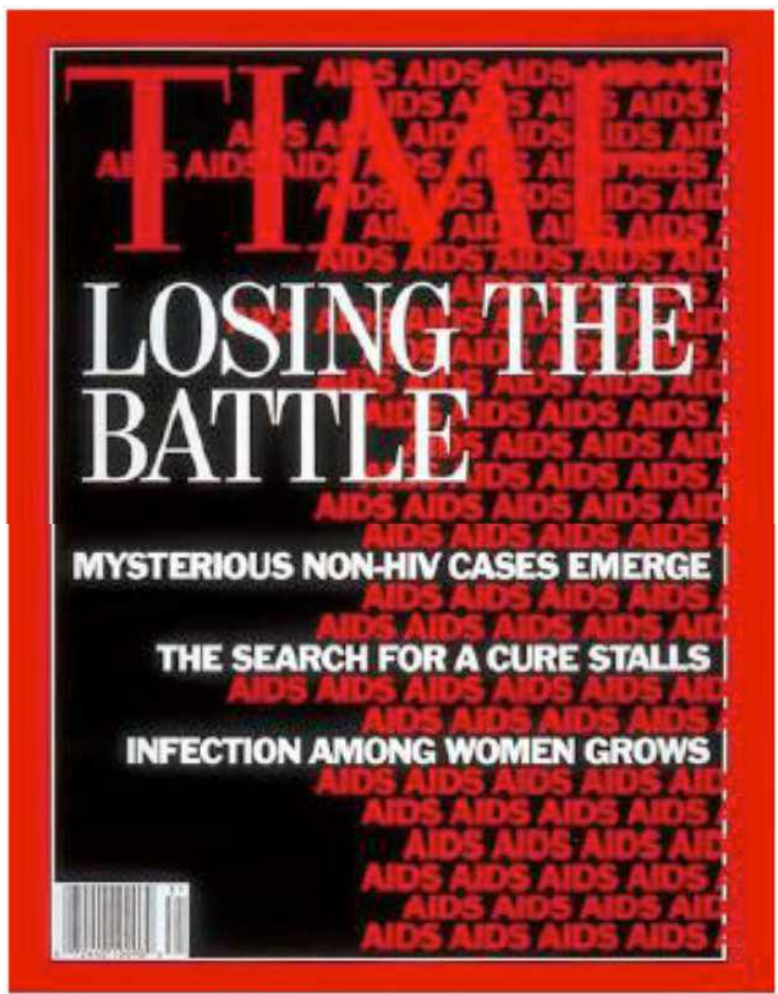
- RT-PCR (copies par ml)
- Indication :
  - > Suivit des patients séropositifs
  - > Diagnostic des nouveaux nés de mères séro+
  - > Dons du sang

### **Dosage des Lymphocytes T CD4**

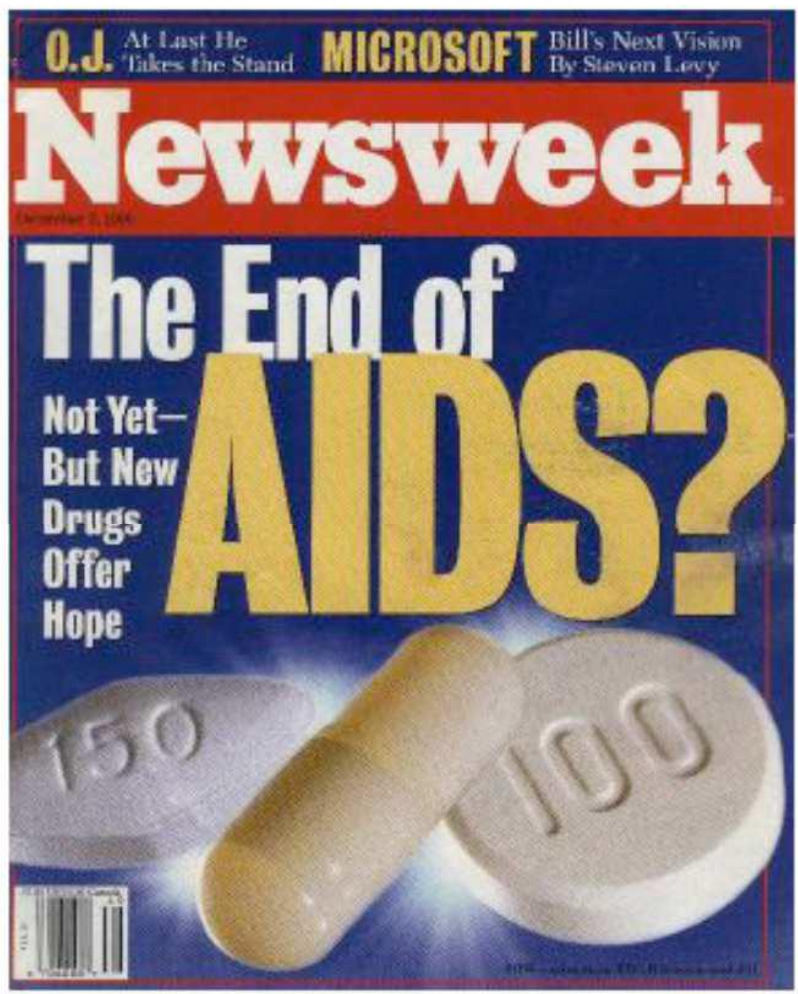
- Cytométrie en flux
- Suivit de l'immunité des patients VIH+
- >500/ml = OK



# 10) Traitement

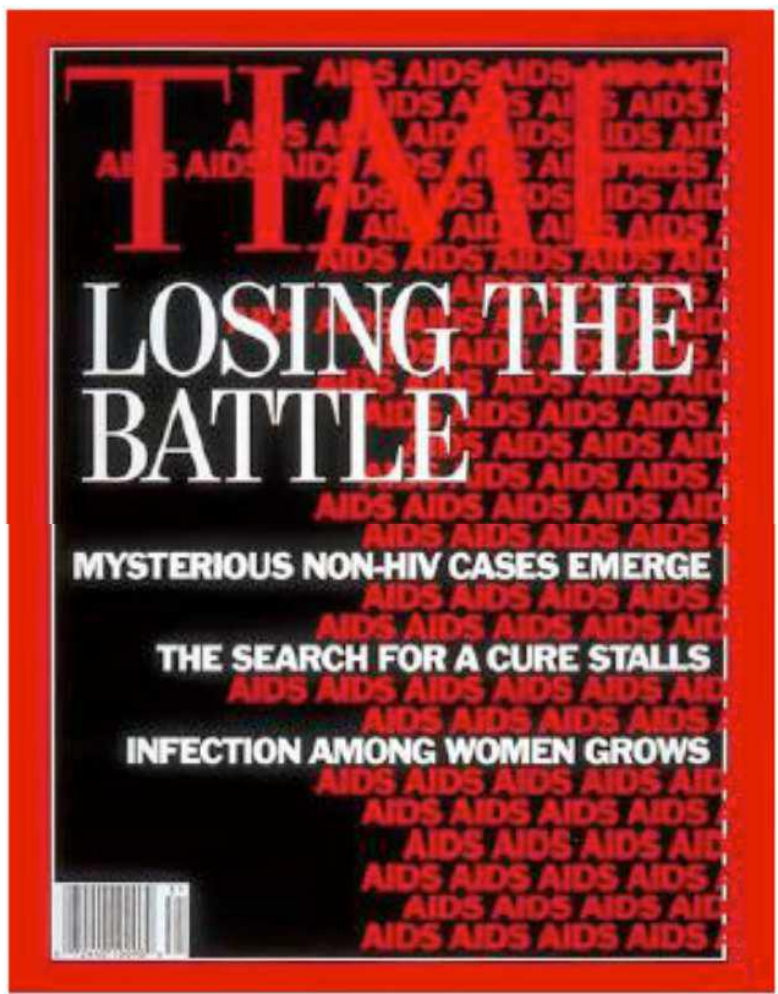


August 3, 1992

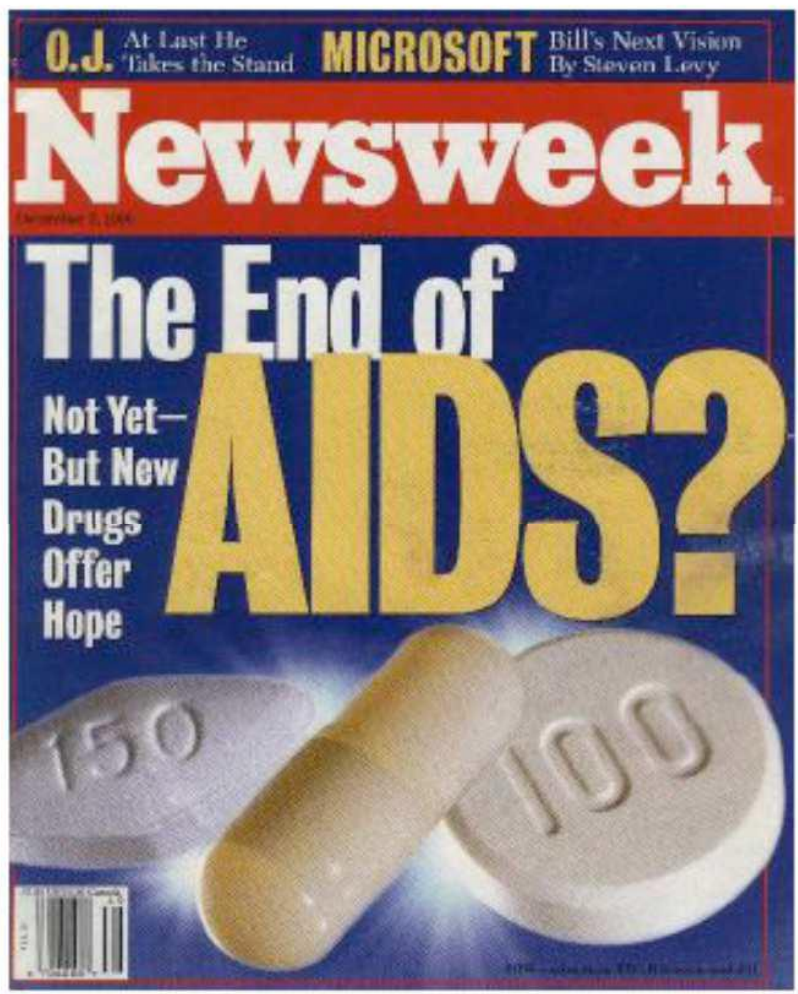


December 2, 1996

# 10) Traitement



August 3, 1992



December 2, 1996

Trithérapie

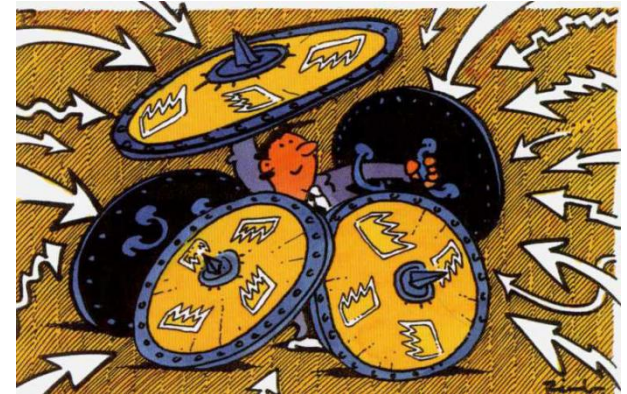
# 10) Traitement

## Les objectifs du traitement

### Individuel



Diminution de la charge virale

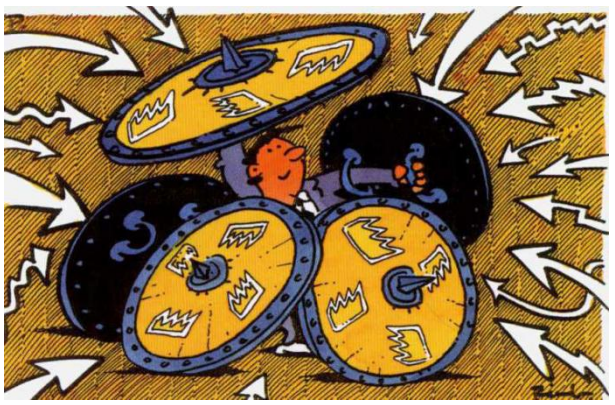
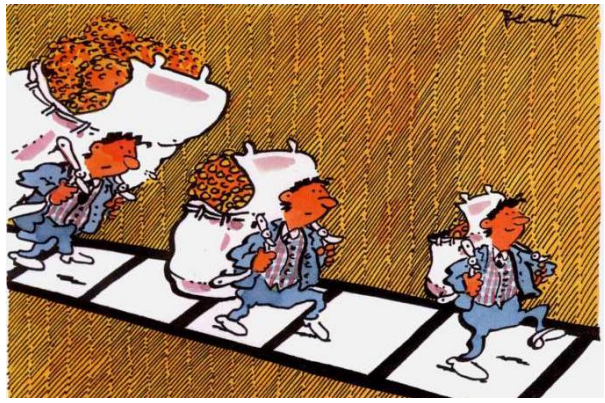


Restauration de l'immunité

# 10) Traitement

## Les objectifs du traitement

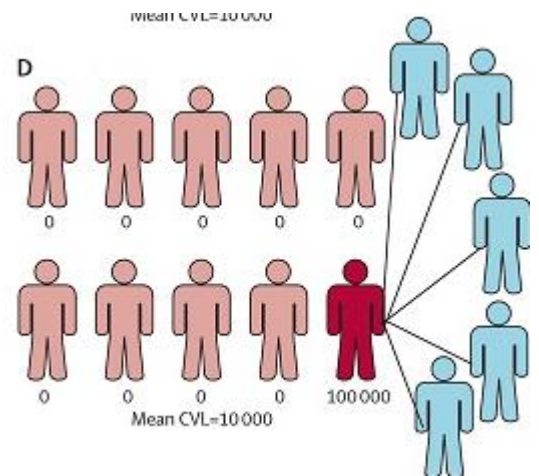
### Individuel



Diminution de la charge virale

Restauration de l'immunité

### Collectif



Charge virale indétectable (<20 copies /ml)  
= STOP transmission

# 10) Traitement

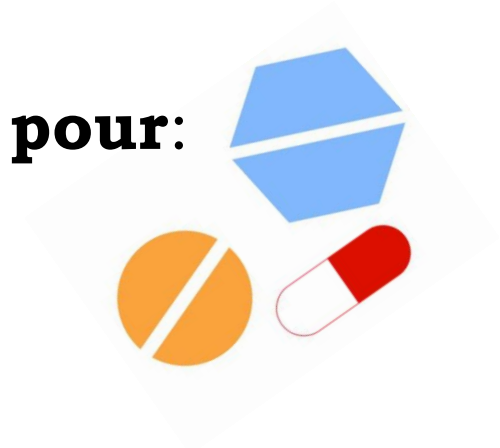
## **Les modalités du traitement**

→ Antirétroviraux

## **Association de différentes molécules pour:**

↑ la puissance virologique

↓ le risque de résistances



# 10) Traitement

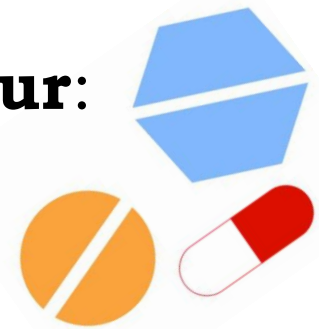
## Les modalités du traitement

→ Antirétroviraux

## Association de différentes molécules pour:

↑ la puissance virologique

↓ le risque de résistances



## Adaptation du traitement

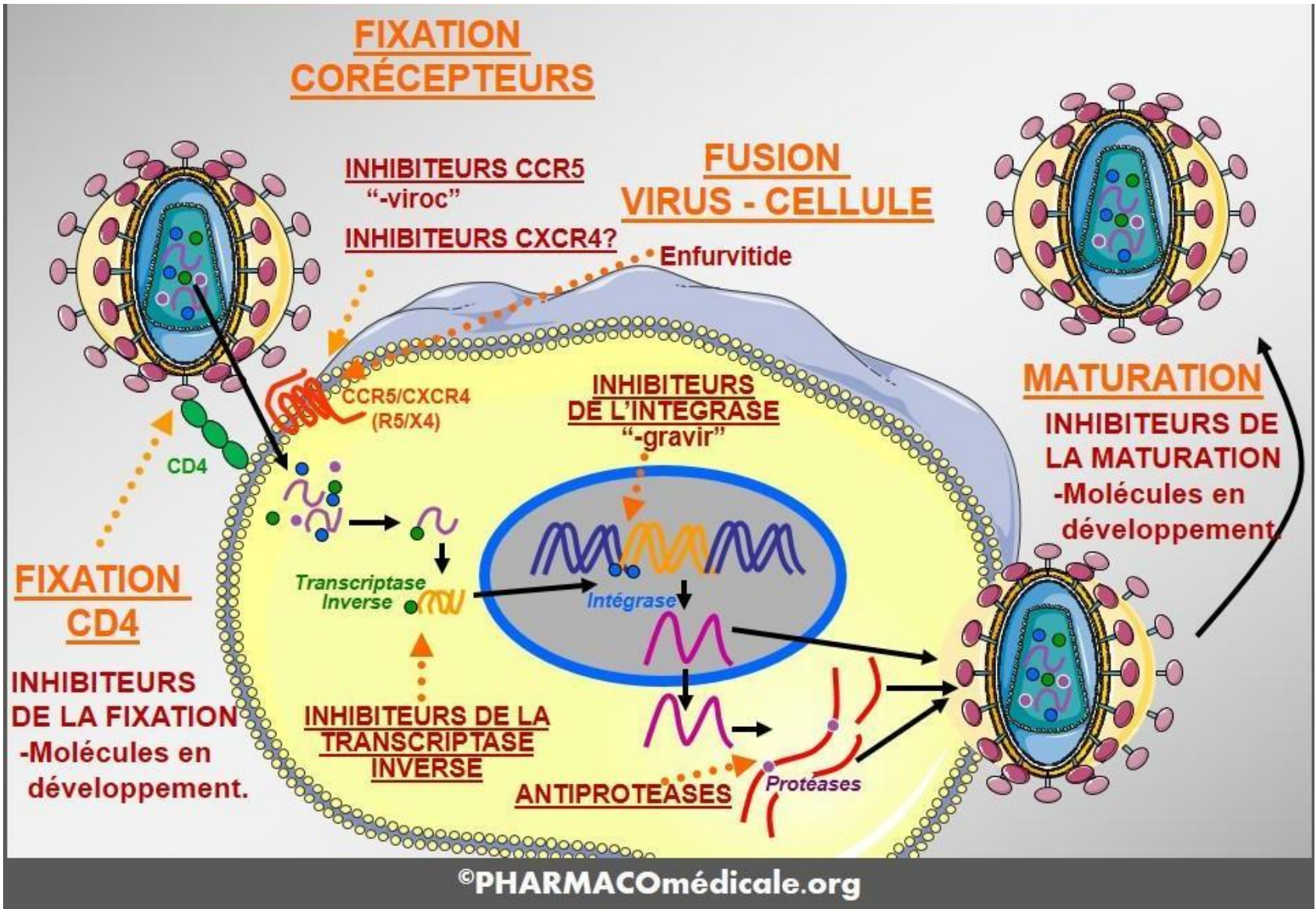
→ En fonction CV, CD4 et clinique

→ En fonction du génotype de résistance

- PCR : séquençage des gènes cibles

→ En fonction des effets secondaires

# 2) Les antirétroviraux





# 10) Traitement

## Les différentes cibles virales

### Inhibiteurs de la Transcriptase Inverse +++

#### Inibiteurs Nucléosidiques (INTI)

AZT = Rétrovir\*

Abacavir = Ziagen\*

Ténofovir = Viréad\*

3TC=emtricitabine=Epivir\*

D4T = Zérit\*

**TRUVADA = Tenofovir + Epivir**

#### Inibiteurs Non Nucléosidiques (INNTI)

Efavirenz = Sustiva\*

Névirapine = Viramune\*

Etravirine = Intellence \*

Rilpivirine = Edurant \*



# 9) Traitement

## Les différentes cibles virales

### Inhibiteurs de la Transcriptase Inverse +++

#### Inibiteurs Nucléosidiques (INTI)

**AZT** = Rétrovir\*

**Abacavir** = Ziagen\*

**Ténofovir** = Viréad\*

**3TC=emtricitabine=Epivir\***

**D4T** = Zérit\*

**TRUVADA = Tenofovir + Epivir**

#### Inibiteurs Non Nucléosidiques (INNTI)

**Efavirenz** = Sustiva\*

**Névirapine** = Viramune\*

**Etravirine** = Intellence \*

**Rilpivirine** = Edurant \*

### Inhibiteurs de Protéase ++

**Saquinavir** = Invirase\*

**Indinavir** = Crixivan\*

**Nelfinavir**= Viracept\*

**Lopinavir** = Kalétra\*

**Fosamprénavir** = Telzir\*

**Tipranavir** = Aptivus\*

**Atazanavir** = Reyataz\*

**Ritonavir** = Norvir

**Prézista**

**TMC 114**

# 9) Traitement

## Les différentes cibles virales

### Inhibiteurs de la Transcriptase Inverse +++

#### Inibiteurs Nucléosidiques (INTI)

AZT = Rétrovir\*  
Abacavir = Ziagen\*  
Ténofovir = Viréad\*  
3TC=emtricitabine=Epivir\*  
D4T = Zérit\*  
**TRUVADA = Tenofovir + Epivir**

#### Inibiteurs Non Nucléosidiques (INNTI)

Efavirenz = Sustiva\*  
Névirapine = Viramune\*  
Etravirine = Intellence \*  
Rilpivirine = Edurant \*

### Inhibiteurs de l'intégrase

Raltégravir  
Eviltégravir  
Dolutégravir

### Anti CCR5 (co-recepteur cellulaire)

- Maraviroc

### Inhibiteur de fusion

- Fuséon\*

### Inhibiteurs de Protéase ++

Saquinavir = Invirase\*  
Indinavir = Crixivan\*  
Nelfinavir = Viracept\*  
Lopinavir = Kalétra\*  
Fosamprénavir = Telzir\*  
Tipranavir = Aptivus\*  
Atazanavir = Reyataz\*  
Ritonavir = Norvir  
Prézista  
TMC 114

# 9) Traitement

## Les lignes thérapeutiques (1er traitement)

2018 : 2 INTI + une autre molécule

### 2 INTI + 1 Inhibiteur de Protéase

Ex : AZT + 3TC + Nelfinavir

### 2INTI + 1INNTI

Ex: 3TC + Ténofovir + Efavirenz =

### 3INTI

Ex: AZT + 3TC + Abacavir



## 9) Traitement

### Effets secondaires +++

« Court » terme = quelques jours à fin du 1<sup>er</sup> mois

- Digestifs (tous, à des degrés variables): nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales
- Neuro psychiatriques (Sustiva): insomnie, irritabilité, vertiges, cauchemars
- Allergie ou hypersensibilité (Viramune)
- Acidose lactique: NRTI: risque vital
- Hépatite: attention co-infectés VHC ou VHB

# 9) Traitement

## Effets secondaires +++

« **Court** » terme = **quelques jours à fin du 1<sup>er</sup> mois**

- Digestifs (tous, à des degrés variables): nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales
- Neuro psychiatriques (Sustiva): insomnie, irritabilité, vertiges, cauchemars
- Allergie ou hypersensibilité (Viramune)
- Acidose lactique: NRTI: risque vital
- Hépatite: attention co-infectés VHC ou VHB

**Moyen terme = premiers mois**

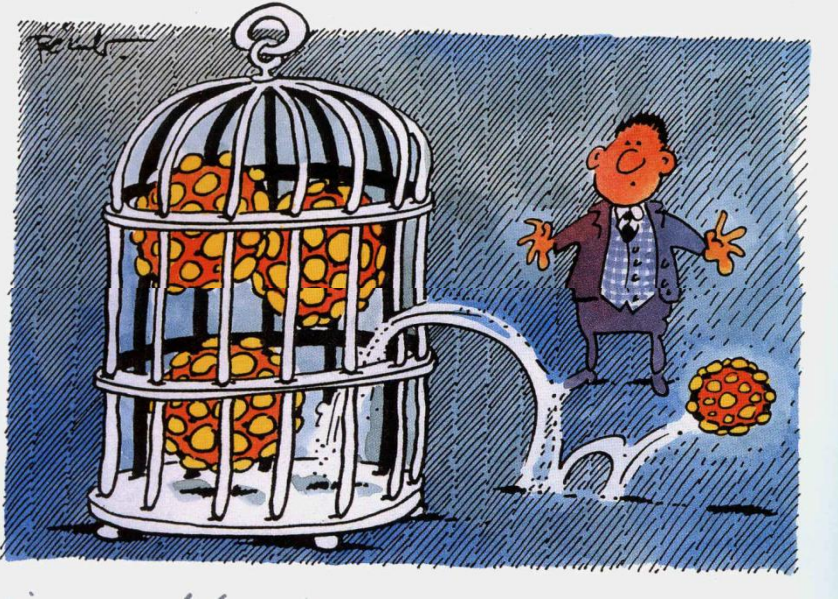
- Effets habituellement fugaces qui se pérennisent: diarrhées, ...
- Toxicité mitochondriale: neuropathie, myosite, ...

**Long terme = plusieurs années**

- Anomalies du sucre ou des graisses (cholestérol et Triglycérides):
  - Risque cardio vasculaire accru (+ tabac!)
- Lipodystrophie = répartition anormale des graisses
- Ostéoporose

## 9) Traitement

### Échappement virologique



#### Causes d'échecs thérapeutiques

- Compliance = mauvaise observance +++
  - Nombreux effets secondaires
- Echec virologique par résistance
  - Dose sub-optimale

# 10) Prévention





# 10) Prévention

## Transmission parentérale

- Don de sang et d'organe (DGV)
- Toxicomanie IV → Seringues à usage unique (steribox®)
- AES et personnels de santé

## IST

- Préservatif +++
- Multiplicité des partenaires à éviter



## Transmission materno-foetale

- Prophylaxie antirétrovirale chez la mère pendant la grossesse et en périnatal
- Dépistage précoce des Nxnés, et traitement éventuel

## Traitement prophylactique post-exposition

- Discuté au cas par cas (médecin référent)

# 10) Prévention



## **Dépistage +++**

- Individuel (avec effet collectif)
- EFS (dons du sang)...

## **Traitements antirétroviraux**

# 10) Prévention



## Dépistage +++

- Individuel (avec effet collectif)
- EFS (dons du sang)...

## Traitements antirétroviraux

- TasP = « Traitement as Prevention »
  - traiter les patients VIH+ diminue le risque de transmission
- TPE = Traitement Post Exposition
  - débuté dans les 4h, au plus tard 48h après l'exposition
  - trithérapie d'antirétroviraux, à prendre pendant 4 semaines
  - 2/3 jeunes ne connaissent pas ce recours possible après un risque
  - 66 % des personnes VIH+ connaissaient le TPE (Enquête 2003)
- PreP = Prophylaxie Pré-Exposition (Avril 2017)
  - Truvada® prescrit par un médecin spécialiste
  - Accompagnement et un suivi médical régulier
  - Personnes à risque d'acquisition du VIH (relations non protégées)



# EN 2015 EN FRANCE

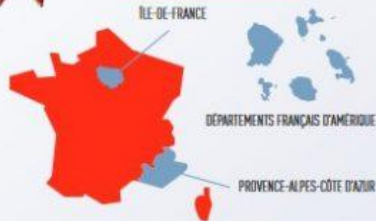
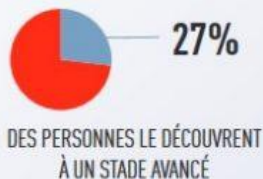


Source : Bulletin épidémiologique Santé Publique France  
publié en novembre 2016,  
données chiffrées année 2015.



**6 000**  
NOUVELLES INFECTIONS

**?**  
**25 000**  
PERSONNES IGNORENT  
QU'ELLES SONT SÉROPOSITIVES



LES RÉGIONS LES PLUS TOUCHÉES

**MODE DE TRANSMISSION  
PRINCIPAL**



14

# EN 2015 DANS LE MONDE



Source : Onusida, décembre 2014,  
données chiffrées année 2015.



**1 PERSONNE / 2**  
N'A PAS ACCÈS AU TRAITEMENT

**† 35 MILLIONS**  
DE PERSONNES DÉCÉDÉES  
DEPUIS LE DÉBUT DE L'ÉPIDÉMIE

**91 667 PERSONNES PAR MOIS**  
**3 014 PERSONNES PAR JOUR**



**2,1 MILLIONS**  
NOUVELLES INFECTIONS

**† 1,1 MILLION**  
DE PERSONNES EN 2015

**126 PERSONNES PAR HEURE**  
**2 PERSONNES PAR MINUTE**

**?**  
**17,1 MILLIONS**  
DE PERSONNES IGNORENT QU'ELLES SONT SÉROPOSITIVES

15

# **VII – La grippe**

# 1- La grippe → un fléau familial...

## Infection respiratoire basse

Décrite depuis Hippocrate –500 avt JC

Grippe terme germanique (grippen = saisir)

Grippe aviaire ou peste aviaire, forme équine, porcine....

→ Anthroozoonose

Potentiel pandémique (pan = tous, demos = peuple)

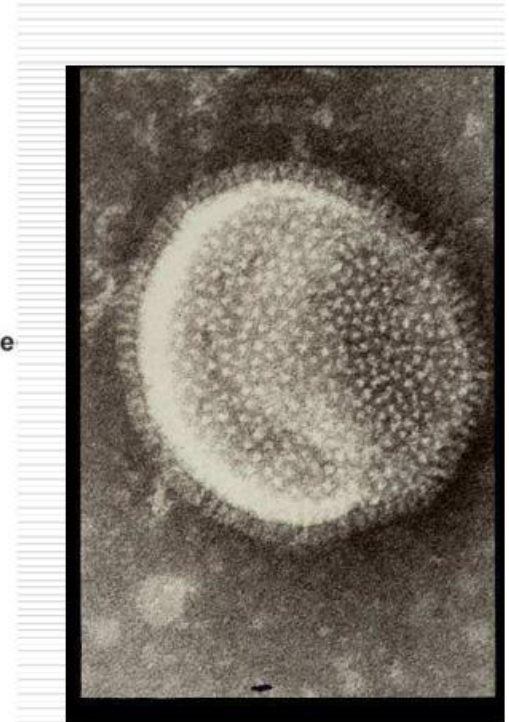
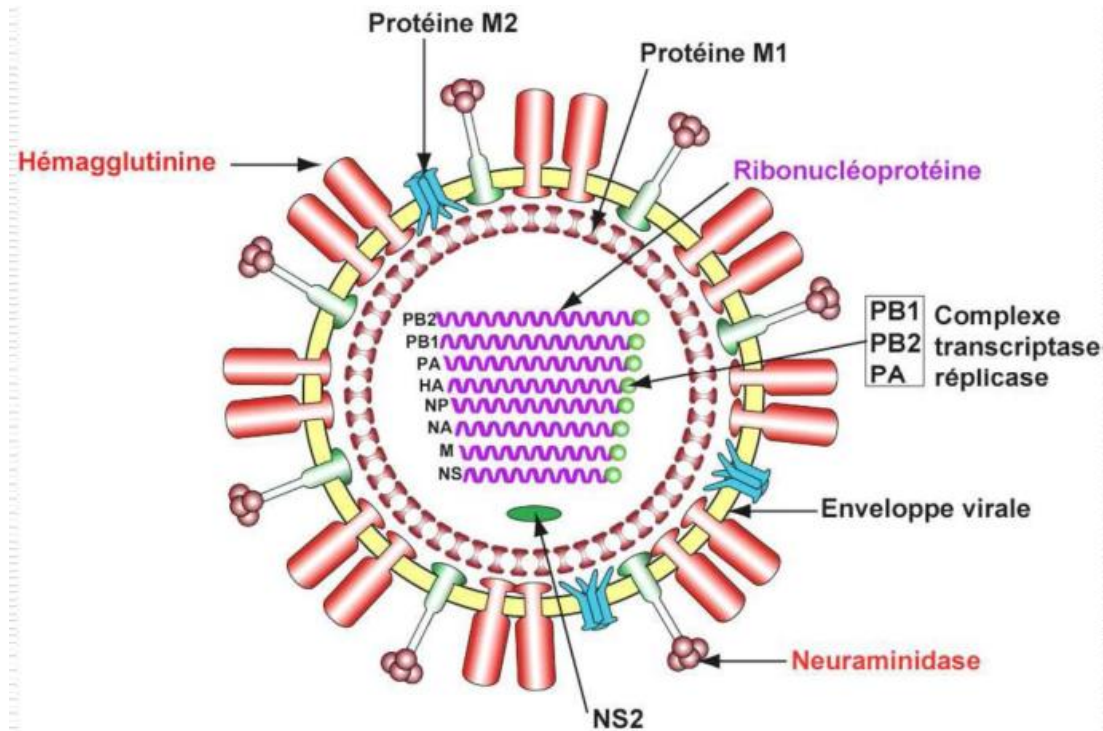
- Grippe espagnole 1918
- Grippe asiatique 1957
- Grippe de Hong Kong 1968....
- Pandémie 2009 H1N1



# 2- Le virus

## Classification

- Famille des *Orthomyxoviridae*
- Genre Influenzavirus
- Virus Influenzae A, B et C



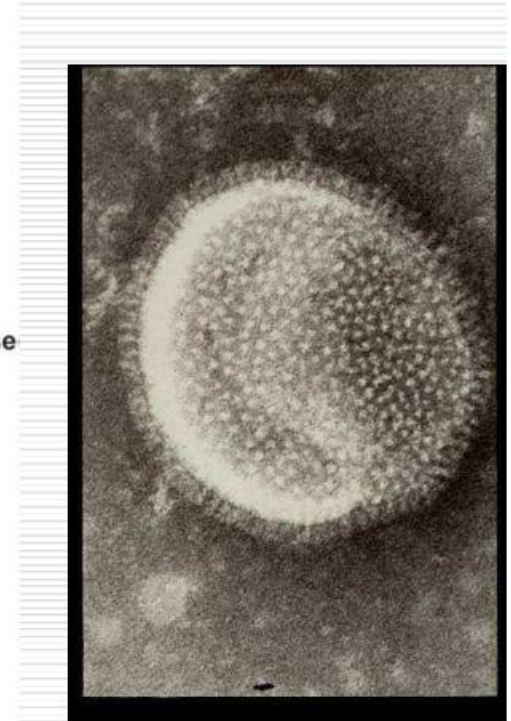
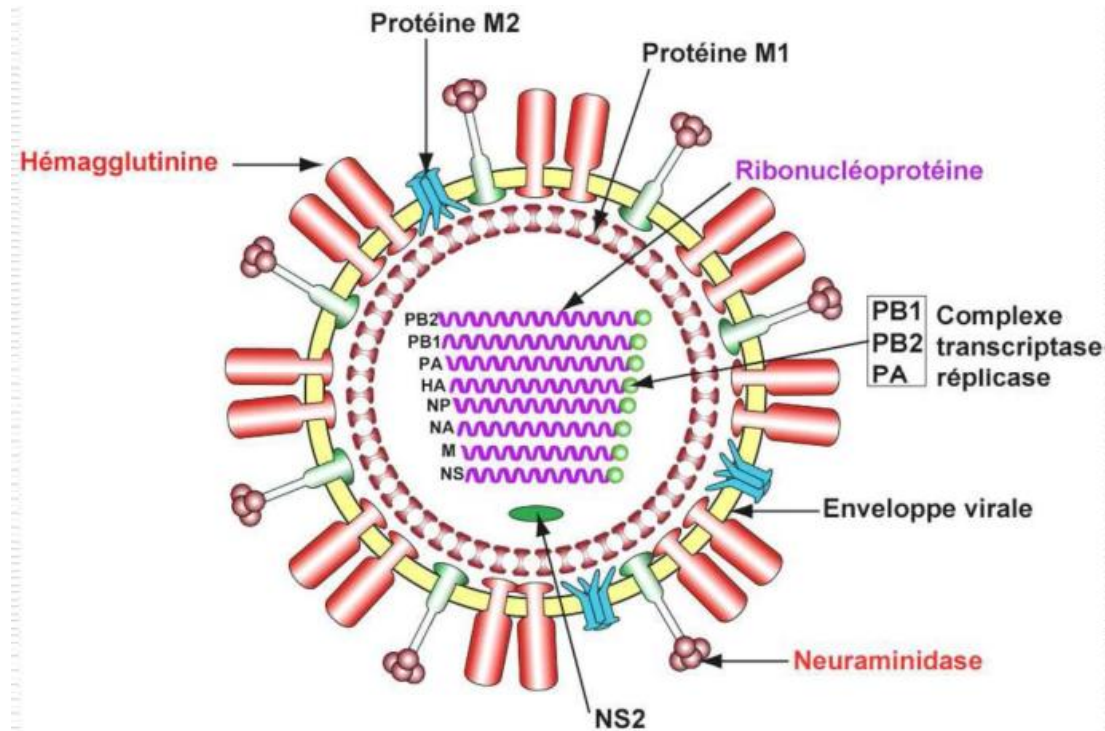
# 2- Le virus

## Classification

- Famille des *Orthomyxoviridae*
- Genre Influenzavirus
- Virus Influenzae A, B et C

## Structure

- Virus à ARN segmenté
  - Capside hélicoïdale → Ag A, B ou C
  - Virus enveloppé
- Hémagglutinine (H) -> 16 types  
Neuraminidase (N) -> 9 types





# 3- Les cibles

## Cibles cellulaires

Récepteur du virus = acide sialique présent sur les cellules épithéliales pulmonaires

## Hôtes des virus Influenzae

Type A: Homme, porc, cheval, vison, baleine, phoque, réservoir aviaire ++++ (domestique et sauvage, aquatique)

Type B: Homme, phoque

Type C: Homme, porc, chien



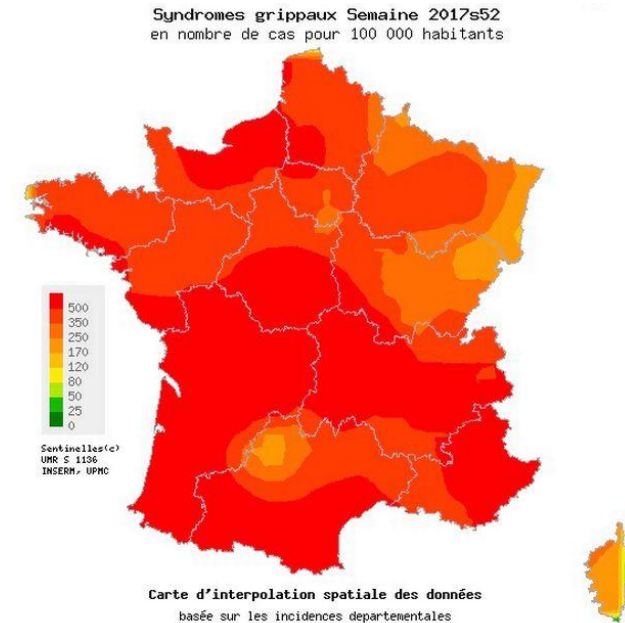
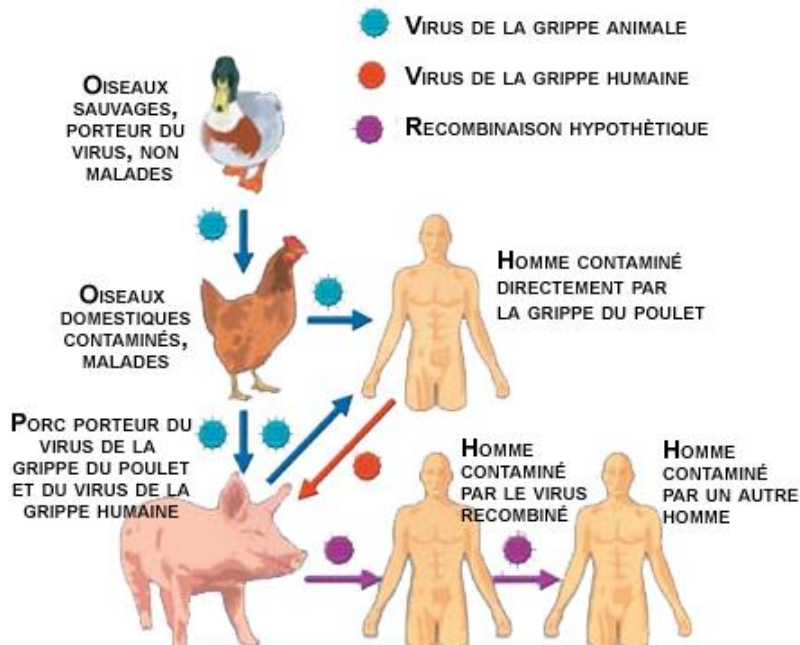
# 4- Epidémiologie

## Epidémiologie → les fondements majeurs

1- Plasticité du génome → modifications fréquentes

2- Zoonose

*Influenzae* A partagé avec de nombreux animaux



Modifications génétiques et épidémies  
annuelles de grippe  
→ plus reconnue par le système immunitaire

# 5 - Clinique

## Physiopathologie

Atteinte respiratoire

- Nécrose épithélium cilié
- Atteinte haute et basse (pneumopathie)

Virus de la grippe  
cherche personne fragile  
pour passer l'hiver



# 5 - Clinique

Virus de la grippe  
cherche personne fragile  
pour passer l'hiver



## Physiopathologie

Atteinte respiratoire

- Nécrose épithélium cilié
- Atteinte haute et basse (pneumopathie)

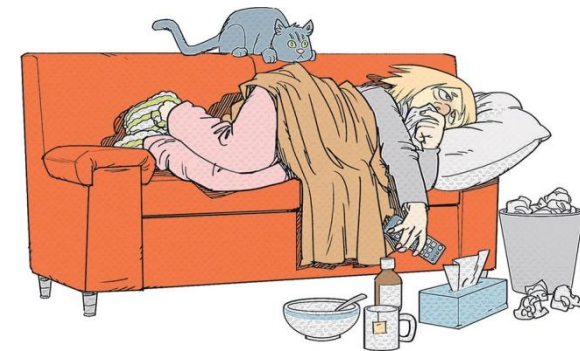
## Clinique

Incubation courte

Syndrome grippal

- Début brutal
- Fièvre, frissons, céphalées, myalgies, arthralgies, asthénie intense
- Signes respiratoires rhino-pharyngite et toux

Guérison spontanée 5-7j (parfois « V » grippal)



# 5 - Clinique

4 Million de français  
touchés par an



1500 - 5000 décès

## Complications

Surtout chez sujets affaiblis ou avec co-morbidités

Chez tous si nouveaux virus pandémiques

- Grippe espagnole, grippe H1N1 de 2009

Surinfections bactérienne, insuffisance respiratoire ou cardiaque

Grippe maligne (pneumopathie sévère)

Parfois formes neurologiques type encéphalites

## 6 - Traitement



Symptomatique +++ → antalgiques antipyrétiques

# 6 - Traitement



Symptomatique +++ → antalgiques antipyrétiques

## **Antiviraux (rarement utilisés)**

Inhibiteur de la décapsidation (amantadine )

Inhibiteur de la Neuraminidase → spécifique grippe, efficace si précoce

Zanamivir, Relenza, inhalation

Oseltamivir, Tamiflu, voie orale



Ne se substituent pas à vaccination

Indication sujets contacts à risque non vaccinés?

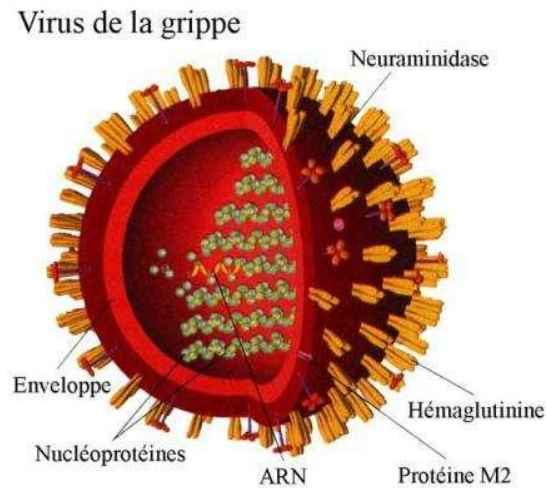
# 6 - Traitement

L'oséltamivir est une molécule antivirale antigrippale

Inhibiteur de la neuraminidase = glycoprotéines de surface des virus grippaux

La neuraminidase virale permet au virus

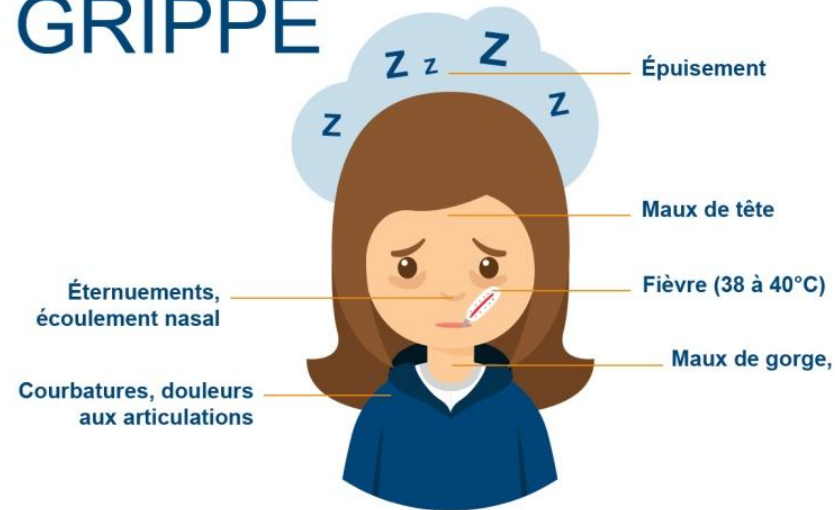
- de pénétrer dans les cellules non infectées
- de libérer les particules virales nouvellement formées





# 7 - Prévention

## Les symptômes de la GRIPPE



### LES GESTES POUR ÉVITER LA PROPAGATION



Se laver les mains  
régulièrement



Jeter immédiatement  
ses mouchoirs



Aérer régulièrement  
les pièces



Porter un masque  
si vous êtes malade



Nettoyer écrans,  
claviers, portables,  
poignées de porte...



Éviter les contacts  
avec autrui



Éviter de se toucher  
le visage



Éviter de partager  
aliments, couverts,  
verres...

# 7 - Prévention

## Vaccination +++

### Recommandations vaccinales

Générales: Personnes > 65 ans

Particulières:

Femme enceinte

Obésité morbide (IMC > 40)

Personnes en établissements moyen ou long séjour

Entourage nourrissons (< 6 mois )

Personne avec maladie chronique

Milieu professionnel:

Personnel de santé

Personnel naviguant (bateaux, avions)

L'Assurance Maladie

L'ANNÉE DERNIÈRE,  
**77%\*** DES CAS  
DE **GRIPPE**  
admis en réanimation étaient

DES SENIORS | DES MALADES CHRONIQUES | DES FEMMES ENCEINTES

POUR ÉVITER L'HOSPITALISATION,  
PASSEZ À LA VACCINATION.

#lagrippejedison

PARLEZ-EN AVEC VOTRE MÉDECIN

ameli-sante.fr

\*Source: Institut National de Veille Sanitaire (InVS), 2019

**STOP**  
aux virus  
de la  
grippe

Vaccination antigrippale  
\*Veuillez consulter les critères de gratuité\*

# **VII – Quelques exemples d'antiviraux**

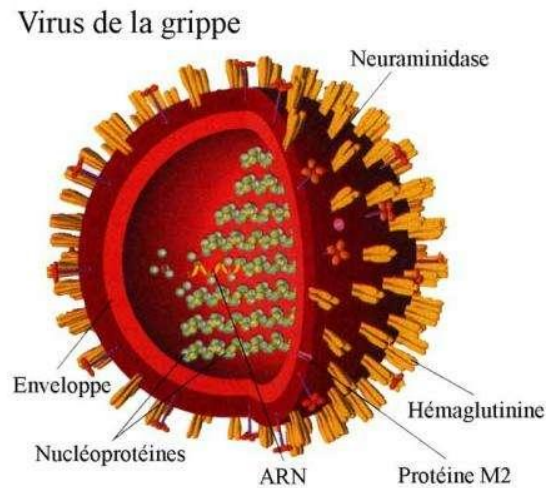
# 1) L'oseltamivir (tamiflu®)

L'oseltamivir est une molécule antivirale antigrippale

Inhibiteur de la neuraminidase = glycoprotéines de surface des virus grippaux

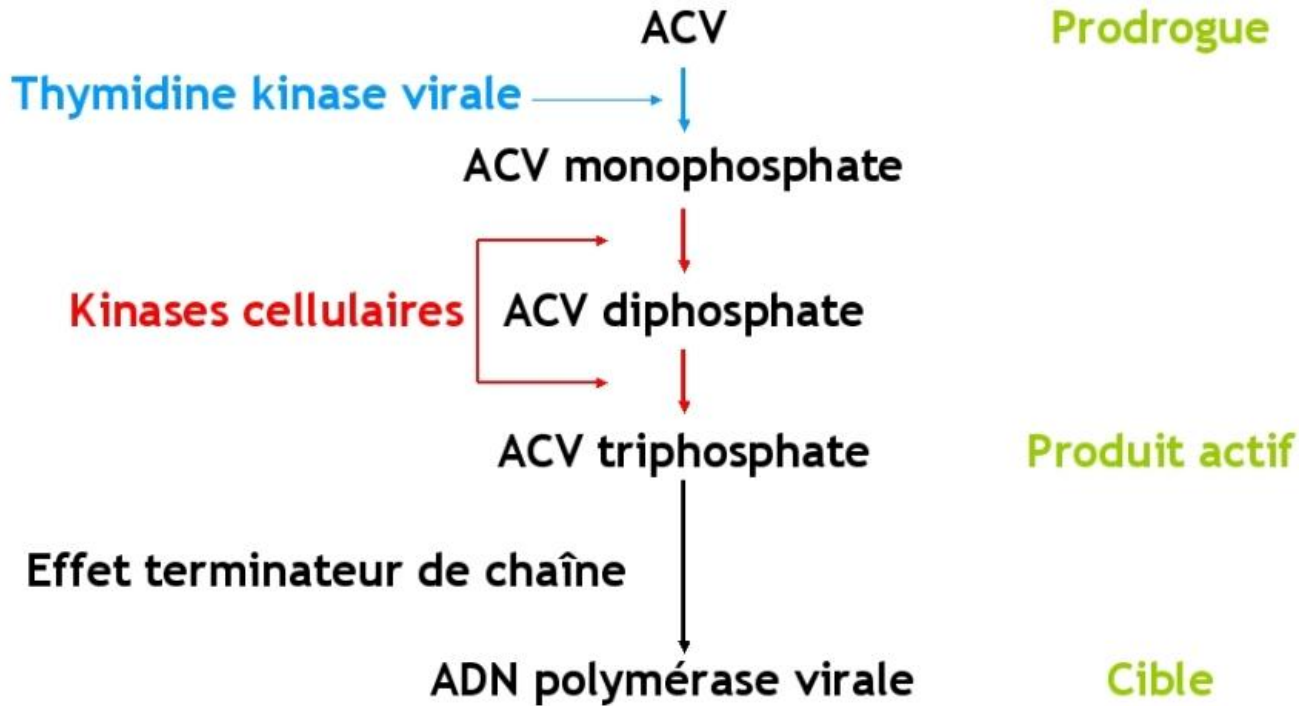
La neuraminidase virale permet au virus

- de pénétrer dans les cellules non infectées
- de libérer les particules virales nouvellement formées



### 3) L'aciclovir®

Inhibiteur spécifique des virus Herpes simplex (HSV) et varicelle-zona (VZV)



L'aciclovir triphosphate s'incorpore dans l'ADN et bloque l'ADN polymérase interrompant ainsi la synthèse d'ADN viral (réplication virale bloquée)