

Christophe Pasquier
Stéphane Bertagnoli
Daniel Dunia
Jacques Izopet

Virologie humaine et zoonoses

Cours et fiches de synthèse

DUNOD

Tout le catalogue sur
www.dunod.com



Illustration de couverture :
Virus Chikungunya à la surface d'une cellule © Institut Pasteur

Le pictogramme qui figure ci-contre mérite une explication. Son objet est d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, particulièrement dans le domaine de l'édition technique et universitaire, le développement massif du photocopillage.

Le Code de la propriété intellectuelle du 1^{er} juillet 1992 interdit en effet expressément la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants droit. Or, cette pratique s'est généralisée dans les établissements

d'enseignement supérieur, provoquant une baisse brutale des achats de livres et de revues, au point que la possibilité même pour

les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée. Nous rappelons donc que toute reproduction, partielle ou totale, de la présente publication est interdite sans autorisation de l'auteur, de son éditeur ou du Centre français d'exploitation du

droit de copie (CFC, 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris).



© Dunod, Paris, 2013

ISBN 978-2-10-059110-7

Le Code de la propriété intellectuelle n'autorisant, aux termes de l'article L. 122-5, 2^o et 3^o a), d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective » et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause est illicite » (art. L. 122-4).

Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles L. 335-2 et suivants du Code de la propriété intellectuelle.

TABLE DES MATIÈRES

Avant-propos	1
Chapitre 1. Notions de base sur les virus	3
1.1 Définitions	3
1.2 Historique	5
1.3 La structure des virions	7
1.4 Classification et nomenclature des virus	16
1.5 Les autres virus et agents infra-viraux	18
Chapitre 2. Multiplication et cycles viraux	21
2.1 La réplication des génomes viraux	21
2.2 Le cycle viral	22
2.3 La variabilité virale	35
Chapitre 3. Physiopathologie des infections virales	41
3.1 Introduction – Immunité intrinsèque	41
3.2 Immunité innée	43
3.3 Réponse antivirale adaptative	50
3.4 Pathogénie	55
Chapitre 4. Émergence virale et zoonoses	65
4.1 Les concepts de « zoonoses » et d'« émergence »	65
4.2 Étapes et circonstances de l'émergence d'un virus zoonotique	69
4.3 Quelques maladies virales zoonotiques émergentes remarquables	71
4.4 Caractéristiques des agents pathogènes émergents : place des virus zoonotiques	77

Table des matières

Chapitre 5. Circonstances diagnostiques	79
5.1 Les infections respiratoires	80
5.2 Les infections digestives	81
5.3 Les infections hépatiques	82
5.4 Les infections cutanéomuqueuses	83
5.5 Les infections du système nerveux et de l'œil	85
5.6 Les infections chez le sujet immunodéprimé	88
5.7 Les infections chez la femme enceinte et le nouveau-né	89
5.8 Autres infections virales	90
Chapitre 6. Outils du diagnostic virologique	95
6.1 Introduction	95
6.2 Le prélèvement	96
6.3 Le diagnostic direct	96
6.4 Le diagnostic indirect	105
Chapitre 7. Traitements antiviraux	109
7.1 Le développement d'une molécule antivirale	109
7.2 Les cibles virales	110
7.3 Les limites de la chimiothérapie antivirale	116
Chapitre 8. Prévention des infections virales	121
8.1 Les vaccins antiviraux	121
8.2 Autres moyens de prévention	128
Chapitre 9. Les virus à ADN	131
Virus à ADN infectant l'humain. Présentation des familles et des genres	131
Légende explicative des logos	132
Famille des <i>Adenoviridae</i>	133
Famille des <i>Papillomaviridae</i>	135
Famille des <i>Polyomaviridae</i>	138
Genre <i>Orthopolyomavirus</i>	138
Genre <i>Wukipolyomavirus</i>	140
Famille des <i>Herpesviridae</i>	141
Genre <i>Simplexvirus</i>	142
Genre <i>Varicellovirus</i>	144
Genre <i>Cytomegalovirus</i>	146

Genre <i>Lymphocryptovirus</i>	148
Genre <i>Roseolovirus</i>	151
Genre <i>Rhadinovirus</i>	152
Famille des <i>Poxviridae</i>	153
Famille des <i>Anelloviridae</i>	157
Famille des <i>Parvoviridae</i>	158
Genre <i>Parvovirus</i>	159
Genre <i>Erythrovirus</i>	159
Genre <i>Dependovirus</i>	160
Genre <i>Bocavirus</i>	161
Famille des <i>Circoviridae</i>	161
Famille des <i>Hepadnaviridae</i>	162
Chapitre 10. Les virus à ARN	165
Légende explicative des logos	166
Famille des <i>Picobirnaviridae</i>	166
Famille des <i>Reoviridae</i>	167
Genre <i>Coltivirus</i>	167
Genre <i>Rotavirus</i>	168
Genre <i>Seadornavirus</i>	169
Genre <i>Orthoreovirus</i>	169
Famille des <i>Astroviridae</i>	170
Famille des <i>Caliciviridae</i>	171
Famille <i>Hepeviridae</i>	172
Famille des <i>Picornaviridae</i>	174
Genre <i>Cardiovirus</i>	175
Genre <i>Enterovirus</i>	175
Genre <i>Enterovirus</i>	179
Genre <i>Hepatovirus</i>	179
Genre <i>Kobuvirus</i>	180
Genre <i>Parechovirus</i>	181
Autres Genres	
<i>Klassevirus, Salivirus, Cosavirus</i>	181
Famille des <i>Coronaviridae</i>	182
Genres <i>Alpha</i> et <i>Betacoronavirus</i>	182
Genre <i>Torovirus</i>	183
Famille des <i>Flaviviridae</i>	184
Genre <i>Flavivirus</i>	184
Genre <i>Hepacivirus</i>	190
Famille des <i>Togaviridae</i>	193
Genre <i>Alphavirus</i>	193
Genre <i>Rubivirus</i>	195
Famille des <i>Arenaviridae</i>	197
Famille des <i>Bunyaviridae</i>	199

Table des matières

Famille des <i>Orthomyxoviridae</i>	203
Genres <i>Influenzavirus A, B et C</i>	203
Genre <i>Thogotovirus</i>	206
Genre <i>Deltavirus</i>	206
Famille des <i>Bornaviridae</i>	208
Famille des <i>Filoviridae</i>	209
Genres <i>Ebolavirus</i> et <i>Marburgvirus</i>	209
Famille des <i>Paramyxoviridae</i>	211
Genre <i>Henipavirus</i>	212
Genre <i>Morbillivirus</i>	213
Genre <i>Respirovirus</i>	214
Genre <i>Rubulavirus</i>	214
Genre <i>Pneumovirus</i>	215
Genre <i>Metapneumovirus</i>	216
Famille des <i>Rhabdoviridae</i>	217
Genre <i>Lyssavirus</i>	217
Genre <i>Vesiculovirus</i>	221
Famille des <i>Retroviridae</i>	222
Genre <i>Gammaretrovirus</i>	222
Genre <i>Deltaretrovirus</i>	223
Genre <i>Lentivirus</i>	224
Genre <i>Spumavirus</i>	232
Rétrovirus endogènes humains	233
Chapitre 11. Les agents transmissibles non conventionnels	235
Glossaire	241
Bibliographie	251
Index	257

AVANT-PROPOS

Cet ouvrage est le second né de la collaboration entre les équipes toulousaines de virologie des Facultés de Médecine et de Pharmacie, de l'École Nationale Vétérinaire et de l'INSERM. Nous partageons la même passion pour la virologie fondamentale, la pratique professionnelle du diagnostic virologique et l'enseignement de cette discipline. Cet ouvrage a été l'occasion de renforcer et d'enrichir nos échanges scientifiques et pédagogiques. Ce nouvel ouvrage, centré sur les virus infectant l'Homme et les virus animaux responsables de zoonoses, développe aussi les aspects fondamentaux des interactions entre les virus et l'organisme, prérequis pour les Masters de virologie, d'immunologie anti-infectieuse et les études de biologie médicale.

Notre première idée était de proposer aux étudiants un ouvrage de référence allant à l'essentiel. Ceci a conduit à la genèse des fiches par virus. Du fait du nombre croissant de zoonoses et d'importantes similitudes entre les virus infectant l'Homme et les animaux, la seconde idée était de proposer un ouvrage permettant aux médecins, pharmaciens, vétérinaires et scientifiques d'avoir une vision plus globale et synthétique du monde viral.

Nous remercions chaleureusement les étudiants, techniciens et biologistes qui ont relu le manuscrit et apporté leur contribution à son amélioration. Un grand merci à nos conjointes et enfants respectifs pour le temps que la rédaction de cet ouvrage leur a volé.

Enfin, nous souhaitons dédier ce nouvel ouvrage à notre collègue et amie, le Professeur Frédérique Messud-Petit qui nous a quittés quelques jours avant la publication de *Virologie humaine et animale* dont elle est coauteur.

C. PASQUIER
S. BERTAGNOLI
D. DUNIA
J. IZOPET

NOTIONS DE BASE SUR LES VIRUS

1

PLAN

- 1.1 Définitions
- 1.2 Historique
- 1.3 La structure des virions
- 1.4 Classification et nomenclature des virus
- 1.5 Les autres virus et agents infra-viraux

1.1 DÉFINITIONS

Les virus sont des **agents biologiques et infectieux** de très petite taille, parasites obligatoires des cellules. Libres à l'extérieur d'une cellule, ils sont inertes et ont une structure propre appelée virion (ou particule virale). À l'intérieur d'une cellule, ils peuvent, à partir de leur génome, se multiplier, persister et parfois induire des perturbations responsables de maladies. Les virus entretiennent des liens étroits avec les cellules et les organismes qu'ils infectent : eucaryotes (animaux, végétaux, champignons, protistes), bactéries et archées. Selon une hypothèse récente, les virus seraient à l'origine de l'utilisation de l'ADN comme support génétique et auraient, au cours de l'évolution, transmis cette capacité aux cellules primitives (utilisant initialement uniquement l'ARN) pour créer les trois domaines cellulaires actuels (eucaryotes, archées et bactéries). Du fait de la communauté de certains gènes entre les cellules et les virus géants (**NCLDV** pour *Nucleo-Cytoplasmic Large DNA Viruses*, probable futur ordre des *Megavirales*), les génomes de ces derniers et des cellules peuvent être comparés grâce à des analyses phylogénétiques. Les virus pourraient former un quatrième domaine du vivant (Fig. 1.1).

Plus de 6 000 espèces virales sont actuellement identifiées, mais probablement beaucoup plus (> 30 000) sont encore à découvrir, en particulier parmi les virus qui ne sont pas ou peu pathogènes.

Comme pour l'ensemble des êtres vivants, le message génomique est l'élément clef permettant de définir leur nature. Leurs génomes sont constitués d'ADN ou d'ARN. Ils assurent la continuité entre générations et permettent également une

évolution. Ce matériel génétique viral utilise la machinerie cellulaire pour se répliquer, produire des ARNm et les traduire en protéines virales nécessaires à la production de virions. Les virus sont donc essentiellement des informations génétiques parasites.

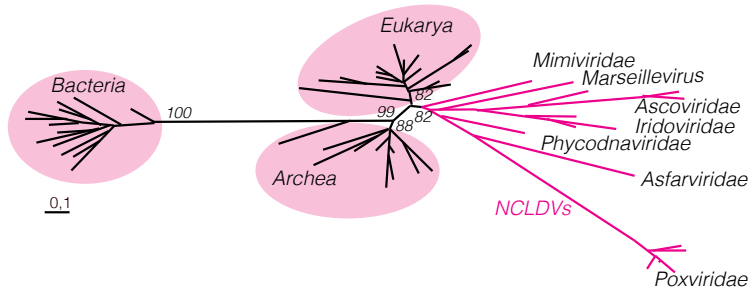


Figure 1.1 – Exemple d'arbre phylogénétique montrant les liens des NCLDV avec les trois domaines du vivant décrits (*Bacteria*, *Archaea* et *Eukarya*).
D'après Boyer M *et al.*, PLoS One 2010.

En utilisant d'autres méthodes d'analyses qui seraient plus adaptées, les NCLDV ne sont pas systématiquement regroupés et paraissent avoir différents ancêtres.

Par analogie, ils sont comparés aux virus informatiques. Ces derniers sont de même nature que l'information numérique et les logiciels (composés de 0 et 1 au lieu des 4 bases ACTG de l'ADN), se multiplient, se propagent et interfèrent avec le fonctionnement normal des systèmes informatiques.

L'**origine des virus** est probablement multiple et reste à préciser. Certains proviendraient de gènes cellulaires ou d'éléments transposables ayant acquis une certaine indépendance, d'autres seraient des micro-organismes parasites intra-cellulaires simplifiés à l'extrême, suite à une longue évolution, ou des descendants des premières molécules terrestres capables de se répliquer, les réplicons ARN. Les virus semblent des précurseurs de la vie et peuvent être également un moyen de la définir grâce leur capacité à infecter tous les êtres vivants.

La définition classiquement utilisée des virus a été proposée par André Lwoff en 1962. Ce sont des entités biologiques caractérisées par une structure nucléoprotéique simple et des propriétés fonctionnelles particulières. Le génome de ces agents est constitué d'un seul type d'acide nucléique (ADN ou ARN), associé à une structure protéique protectrice, la capside et parfois une enveloppe lipidique. Ce sont des parasites intra-cellulaires absolus, car ils ne contiennent pas de systèmes métaboliques et de synthèse capables d'assurer une répllication autonome.

Cette définition reste globalement valable actuellement même si des exceptions à cette dernière sont régulièrement mises en évidence : croissance du *Acidianus two-tailed virus*, présence concomitante d'ADN et d'ARNm dans une particule virale (*Herpesviridae*, *Mimivirus*), présence d'enzymes virales impliquées dans la synthèse protéique et la réparation de l'ADN (*Mimivirus*), parasitisme par les virophages de type *Sputnik* ou *Mavirus*.

Récemment il a été proposé de définir les virus comme des **agents capables de produire une capsid mais pas de ribosome**. Par opposition, l'ensemble des cellules produisent et possèdent des ribosomes mais pas de capsid.

1.2 HISTORIQUE

Les maladies infectieuses sont connues depuis l'Antiquité du fait des grandes épidémies dévastatrices de l'histoire humaine. La nature des agents responsables s'est précisée au fil du temps avec l'évolution des techniques et des connaissances. De concept théorique pendant l'Antiquité et le Moyen Âge, l'existence de micro-organismes n'a réellement été confirmée que par l'observation microscopique. Les premières observations connues de micro-organismes ont été faites par un drapier hollandais, Antonie Van Leeuwenhoek (1632-1723). La mise au point de milieux de culture pour les bactéries à la fin du XIX^e siècle permit la réfutation de la théorie de la génération spontanée et la caractérisation par des méthodes scientifiques de nombreuses bactéries par des grands noms de la science comme Louis Pasteur et Robert Koch (tableau 1.1).

La diversité des micro-organismes se révélait alors. Ainsi, certains agents ne se multipliaient pas sur les milieux de culture et semblaient de taille inférieure aux autres car ils étaient invisibles au microscope. En 1892, un jeune chercheur russe, Dimitri Ivanowsky montra expérimentalement que l'agent responsable de la mosaïque du tabac (TMV) persistait après une filtration éliminant les bactéries. Son collègue hollandais, Martinus Beijerinck confirma en 1899 qu'il s'agissait bien d'un agent infectieux « *contagium vivum fluidum* » capable de se multiplier et non d'une toxine. Après l'identification du virus de la mosaïque du tabac, les découvertes d'agents ultra-filtrables se multiplièrent chez les animaux (virus de la myxomatose, de la peste aviaire) et enfin chez l'Homme, avec le virus de la rage. C'est l'émergence du concept de virus tel que nous le connaissons aujourd'hui. Le terme « virus » qui pouvait désigner les poisons devient alors spécifique d'un type d'agent infectieux.

Au début du XX^e siècle, les caractérisations de virus se poursuivent avec le virus de la poliomyélite et la découverte de virus infectant les bactéries, baptisés bactériophages. À partir de 1935, la microscopie électronique à transmission (MET) permet enfin la visualisation des particules virales. Le virus de la mosaïque du tabac ainsi

Chapitre 1 • Notions de base sur les virus

que de nombreux autres furent purifiés et leurs structures furent définies, puis précisées ensuite par des approches de diffraction aux rayons X.

Tableau 1.1 – DATES CLEFS DANS L'HISTOIRE DE LA VIROLOGIE.

Date	Nom	Événement
1798	E. Jenner	Premier vaccin, protégeant contre la variole
1885	L. Pasteur	Vaccin contre la rage
1892	D. Ivanowsky	Caractère ultra-filtrable du TMV
1898	F. Löffler, P. Frosch	Découverte du virus de la fièvre aphteuse
1899	M. Beijerinck	Concept de virus
1901	W. Reed, J. Carroll	Découverte du virus de la fièvre jaune
1903	A. Negri	Découverte des inclusions dans l'encéphalite rabique
1909	K. Landsteiner	Découverte du poliovirus
1911	P. Rous	Virus du sarcome de Rous
1915	F. Twort	Découverte des bactériophages
1917	F. D'Hérelle	Lysotypage des bactéries
1926	A. Carrel	Culture virale <i>in vitro</i>
1931	E. Goodpasture	Culture sur œuf embryonné
1935	W. Stanley	Purification et cristallisation du TMV
1936	J. Cuillé, P. Chelle	Transmission et ultra-filtration de l'agent de la tremblante
1937	M. Theiler, H. Smith	Vaccin vivant contre la fièvre jaune (souche 17D)
1939	G. von Kausche	Observation du TMV en MET
1941	G. Hirst	Hémagglutination virale
1953	J. Salk	Vaccin antipolio inactivé
1955	A. Sabin	Vaccin antipolio atténué
1957	D. Gajdusek	Étude du kuru (ATNC)
1957	A. Isaacs, J. Lindenmann	Découverte des interférons
1962	A. Lwoff	Définition des virus
1970	D. Baltimore, H. Temin	Transcriptase inverse

Date	Nom	Événement
1977	G. Hitchings, G. Elion	Découverte de l'aciclovir
1980	OMS	Éradication de la variole
1982	S. Prusiner	Concept de prion
1983	F. Barré-Sinoussi, L. Montagnier	Découverte du HIV-1
1983	M. Balayan	Découverte du HEV
1989	M. Houghton	Découverte du HCV
2003	B. La Scola, D. Raoult	Découverte du <i>Mimivirus</i>
2008	B. La Scola, D. Raoult	Découverte des virophages

En parallèle se sont développées les techniques de culture de virus sur œufs embryonnés (1931) et sur cellules primaires. La nécessité de cellules vivantes pour la multiplication des virus confirma leur parasitisme strict. Les cultures de virus sur cellules se perfectionnèrent jusque dans les années 1950 avec l'utilisation de lignées cellulaires et la caractérisation des anomalies cellulaires viro-induites, en particulier de certains cancers. L'utilisation de l'agglutination des globules rouges (hémagglutination) a permis de détecter *in vitro* les virus possédant des protéines dites hémagglutinantes (1941). Les anticorps dirigés contre les mêmes virus peuvent être détectés et titrés par leur capacité à inhiber cette hémagglutination. Les interférons et leurs propriétés antivirales furent identifiés par Alec Isaac et Jean Lindenmann en 1957.

La découverte de la structure de l'ADN par James Watson et Francis Crick en 1953, puis du rôle des acides nucléiques, permit l'avènement de la biologie moléculaire. Les différentes techniques développées à partir des années 1970 (clonage, séquençage, PCR) ont permis une caractérisation des génomes viraux et le développement de techniques moléculaires de diagnostic et de suivi des infections virales. Elles ont également conduit à la production d'antigènes viraux recombinés utilisés pour la recherche d'anticorps, mais aussi à des fins vaccinales. Les virus sont actuellement utilisés pour leurs capacités de transfert d'informations génétiques en thérapie génique.

1.3 LA STRUCTURE DES VIRIONS

Les particules virales ou virions ont une structure caractéristique dont le rôle est la protection du génome viral durant la phase extra-cellulaire du cycle viral et la reconnaissance des cellules permettant la multiplication du virus. De composition simple, ces particules doivent s'auto-assembler avant de sortir de la cellule parasitée.