UE90, QCM Internat
Virologie générale

Dorine Bonte (dorine.bonte@universite-paris-saclay.fr)

21 mars 2024

Organisation des séances de virologie UE90 et UE94

- **UE90 (4A PHBMR)**
  - **1 séance QCM Virologie générale (2 h)**
  - **1 séance DBT VIH avec Pharmacie clinique (2 h)**
  - **1 séance DBT Hépatites virales avec Pharmacie clinique (2 h)**
  - **1 séance DBT Femme enceinte et infections virales avec Pharmacie clinique (2 h)**

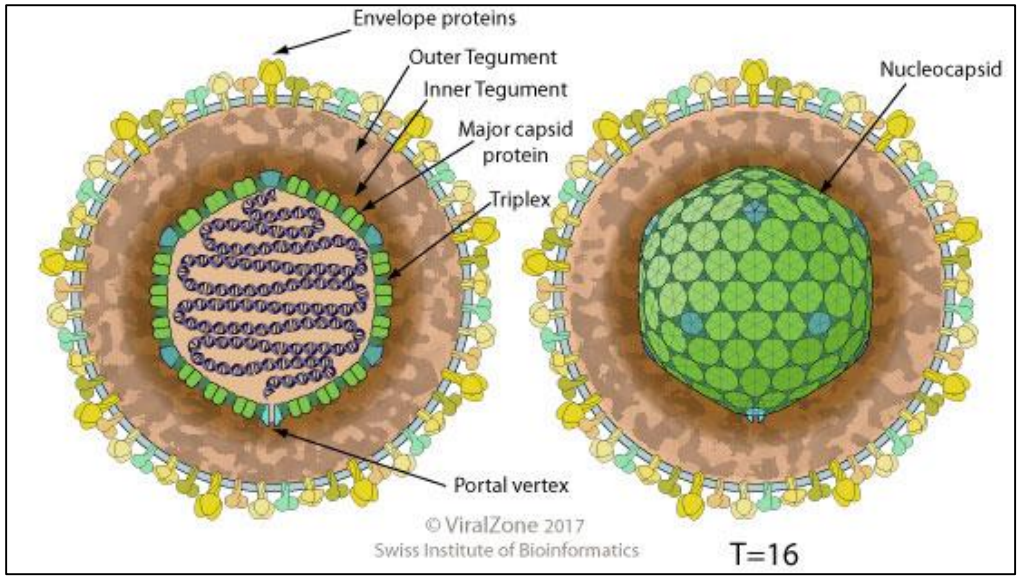
- **UE94 (5A PHBMR)**
  - **1 séance QCM Virologie appliquée (3 h)**
  - **1 séance complémentaire = séance de révisions avec DBT, QCM de révisions et tableaux de synthèse… (3 h)**

Rq : Pour chaque séance de QCM ⇨ révision des **11 virus au programme de l'internat** (HSV-1/2, CMV, entérovirus, rotavirus, virus de la grippe, HPV, VIH, VHA, VHB, VHC et virus de la rubéole)

Virus Herpès simplex

HSV

- **Famille des *Orthoherpesviridae***
  - **Sous-famille des *Alphaherpesvirinae***
  - **Genre *Simplexvirus***
  - **2 sérotypes**
    - **HSV-1 et HSV-2**
- **Virus enveloppé**
  - **Taille 150 à 200 nm**
- **Tégument**
- **Capside**
  - **- icosaédrique**
  - **- 162 capsomères**
- **Génome**
  - **- ADN double brin, linéaire**
  - **- 152 kpb**



Épidémiologie HSV-1 et HSV-2

- Infections très fréquentes
- Virus strictement humains et ubiquitaires
- Tropisme cutanéo-muqueux et neurotropisme
  - ⇨ latence au niveau des ganglions nerveux sensitifs
- Excrétion virale souvent asymptomatique
- Primo-infection
  - HSV-1 ⇨ pendant la petite enfance 1 - 3 ans
  - HSV-2 ⇨ possible dès les premiers rapports sexuels
- Séroprévalence chez l'adulte fonction des conditions socio-économiques
  - HSV-1 ⇨ 70 % dans les pays industrialisés, 95 % dans les PVD
    - ↳ de + en + d'infection au niveau génital
  - HSV-2 ⇨ 5 - 30 % dans les pays industrialisés, 20 - 80 % dans les PVD
    - ↳ en augmentation
    - ↳ sujets jeunes

Modes de transmission

- **Transmission par contact direct**
  - **sexuelle ou salivaire ou contact au niveau des lésions**

- **Transmission verticale**
  - **grossesse**
  - **accouchement +++**
  - **post-natale**

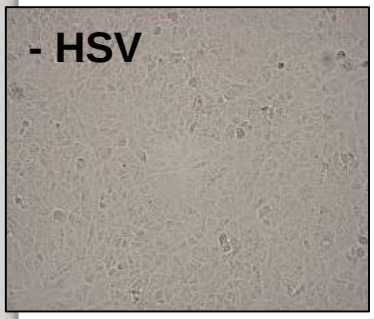
Diagnostic

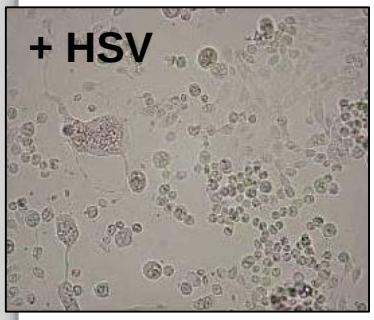
⇨ Diagnostic biologique non systématique

☞ Échantillons biologiques

* Sang (sérum ou sang total)
* Écouvillonnage des lésions cutanéo-muqueuses
* LCS

☞ Diagnostic direct (à privilégier)





* Recherche du génome viral

  PCR qualitative ou quantitative en temps réel

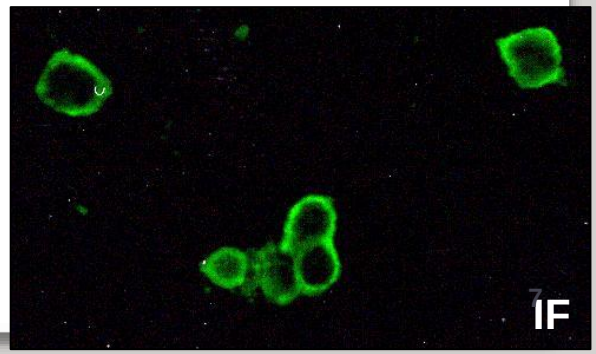
  ↳ typage HSV-1 ou HSV-2

* Recherche du virus par culture sur cellules MRC5

  Culture facile et rapide (24 - 48 h) avec ECP caractéristique

* Recherche des antigènes viraux

  ELISA, Immunofluorescence (sur cellules)



☞ Diagnostic indirect

↳ le plus souvent inutile, sauf études épidémiologiques

Cytomégalovirus humain

Cytomégalovirus humain

- **Famille des *Orthoherpesviridae***
  - **Sous-famille des *Betaherpesvirinae***
  - **Genre *Cytomegalovirus***
- **Virus enveloppé**
  - **Taille 150 à 200 nm**
- **Tégument**
- **Capside**
  - **- icosaédrique**
  - **- diamètre de 100 nm**
  - **- 162 capsomères**
- **Génome**
  - **- ADN double brin, linéaire**
  - **- 230 à 250 kpb ⇨ le plus gros génome des *Orthoherpesviridae***

Épidémiologie du CMV

- **Virus ubiquitaire et endémique**

- **Séroprévalence**

  80 - 100 % dans les PVD

  50 % en France

- **Homme**

  = unique réservoir du virus

- **Infection préférentiellement acquise à deux périodes de la vie**

  - la petite enfance

  ↳ infection qui survient tôt dans les collectivités d'enfants comme les crèches

  - le début de l'âge adulte

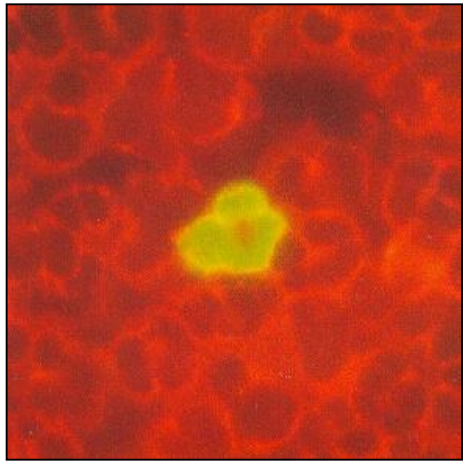
  ↳ transmission sexuelle, pic de séroconversion observé chez l'adolescent et l'adulte jeune

Modes de transmission

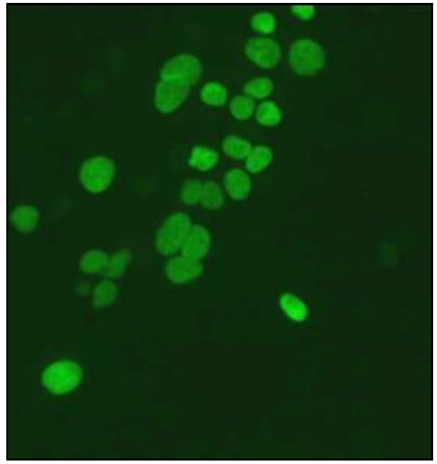
- **Transmission par contact direct**
  - **sexuelle ou salivaire**
- **Transmission par voie sanguine**
- **Transmission verticale**
  - **grossesse**
  - **accouchement**
  - **post-natale**

Diagnostic (1)

- **Échantillons biologiques**
  - * Sang (sérum ou sang total)
  - * Liquide amniotique
  - * LCS
  - * Urines



- **Diagnostic direct (à privilégier)**
  - * Recherche du génome viral
    - PCR quantitative en temps réel
  - * Antigénémie pp65 (n'est plus utilisée en France)
    - IF de la protéine pp65
      - ↳ test quantitatif (sur 200 000 polynucléaires)
  - * Recherche du virus par culture
    - Culture classique sur cellules MRC5 avec ECP lent
    - Culture rapide (24 h) avec mise en évidence par IF des antigènes viraux très précoces (IEA)



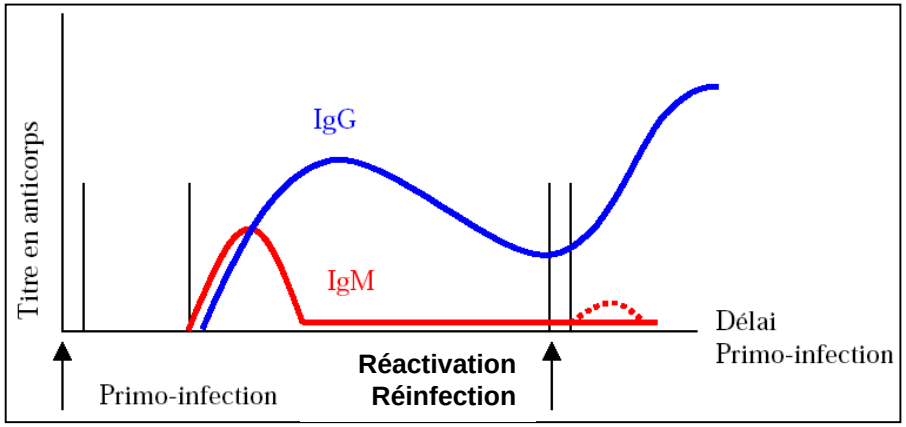
Diagnostic (2)

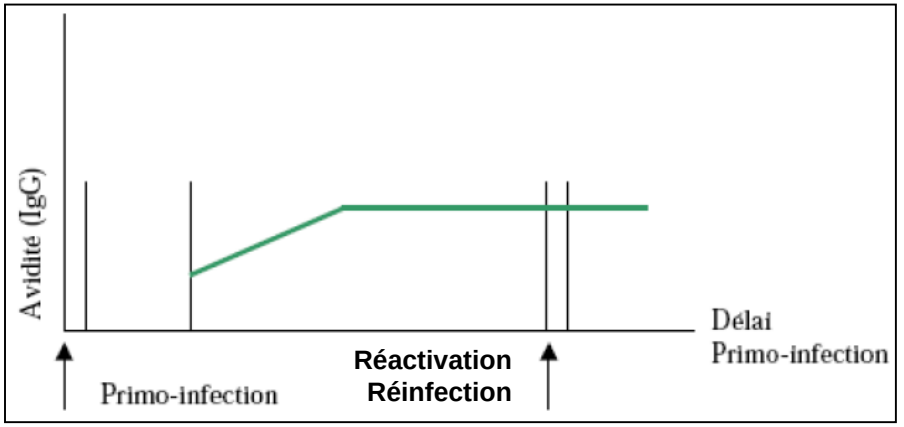
☞ Diagnostic indirect

*** Recherche d'anticorps spécifiques**

ELISA (IgM et IgG)

Test d'avidité des IgG





Entérovirus

Classification

- **Famille**
  - ***Picornaviridae***
- **Genres et espèces**
  - ***Enterovirus***
    - **Entérovirus humain A (> 12 sérotypes)**
    - **Entérovirus humain B (> 36 sérotypes)**
    - **Entérovirus humain C (> 11 sérotypes)**
      - **Poliovirus (3 sérotypes 1, 2 et 3)**
    - **Entérovirus humain D (2 sérotypes)**
    - **Rhinovirus A, B et C**

Les entérovirus

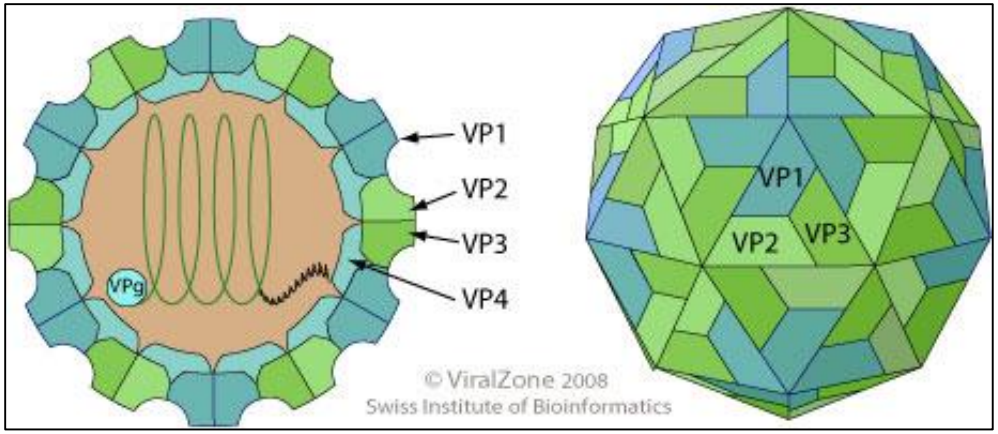
- **Virus nus**

  Taille environ 30 nm

- **Capside**

  - icosaédrique

  - 60 capsomères (VP1 à VP4)



- **Génome**

  - ARN monocaténaire de polarité positive, linéaire

  - 7,5 kb

  - **une seule polyprotéine clivée en protéines enzymatiques et protéines de structure**

Tropisme et transmission

- **Tropisme**
  - **- tube digestif**
  - **- système nerveux**
- **Transmission**
  - **Essentiellement féco-orale**
    - **directe ou indirecte par l'alimentation, les coquillages, l'eau contaminée**
  - **Possible par la salive (aérienne)**
- **Épidémies**
  - **Été et début d'automne**
- **Incidence élevée**

Résistance des entérovirus

Résistance physico-chimique importante

- **Résistants à la plupart des désinfectants**
  - ⇨ **alcool, éther, détergents**
- **Résistants à la chloration habituelle des eaux**
- **Résistants aux enzymes digestives**
- **Sensibles à certaines molécules halogénées**
  - ⇨ **eau de javel, iode**
- **Sensibles à certains aldéhydes**
  - ⇨ **formol**

Diagnostic

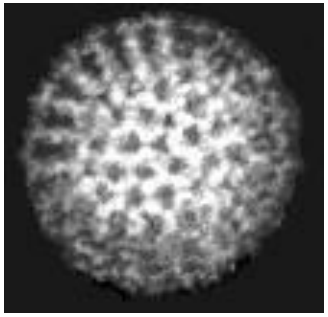
- **Échantillons biologiques**
  - * selles
  - * sérum
  - * LCS
  - * prélèvement au niveau de la gorge
- **Diagnostic direct**
  - * Isolement sur culture cellulaire (ECP, IF) (n'est plus utilisé en pratique)
  - * Recherche du génome par RT-PCR
  - * Génotypage pour suivi épidémiologique
- **Diagnostic indirect**
  - * Intérêt limité
    - ↳ pour l'évaluation de l'immunité post-vaccinale contre le poliovirus

Rotavirus

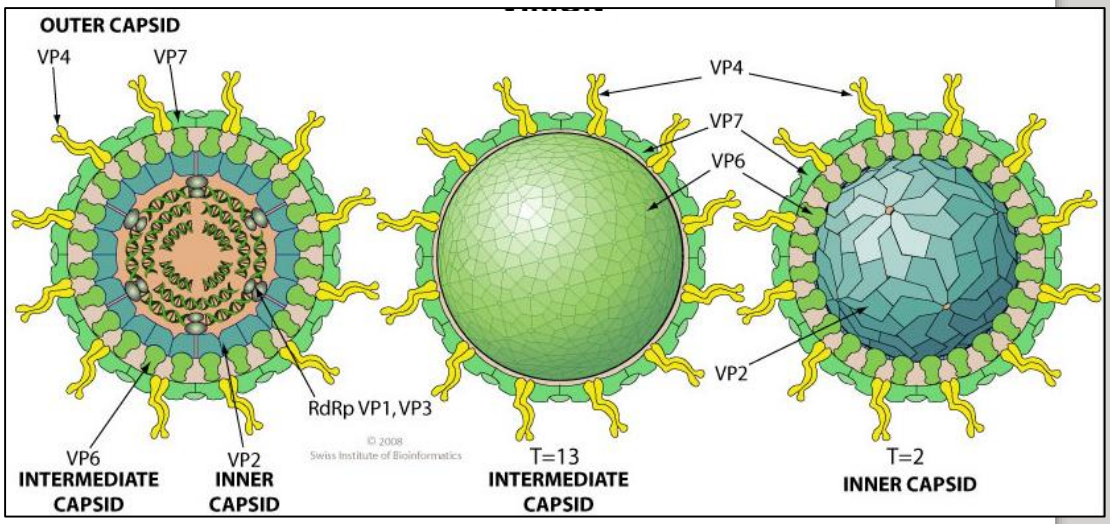
Classification

- **Famille**
  - ***Sedoreoviridae***
- **Genre et espèces**
  - ***Rotavirus***
    - **Rotavirus A**
    - **Rotavirus B**
    - **Rotavirus C**

Les rotavirus



- **Virus nus**
  - Taille moyenne 80 nm
- **Capside**
  - icosaédrique
  - complexe avec 3 couches de protéines
- **Génome**
  - ARN double brin, linéaire
  - 11 segments
    - ↳ monocistroniques sauf fragment 11 codant 2 protéines
    - ↳ de taille variable (au total 18 kb)
- **Réplication intracytoplasmique**
  - dans les entérocytes humains



Groupes et types de rotavirus

- **9 groupes de A, B, C, D, F, G, H, I et J**
  - **A, B et C infectent les humains**
  - **Sérogroupe A le plus fréquent**
  - **VP6 = Ag de la capside de groupe**
- **Type G et type P**
  - **VP7 = définit le type G**
  - **VP4 = définit le type P**
    - **anticorps neutralisants dirigés contre la capside externe**
- **Dans le monde**
  - **plus de 90 % des souches humaines sont de type G1P[8], G2P[4], G3P[8] et G4P[8]**
- **En France**
  - **types G1 à G4**
  - **prédominance du type G1P[8]**

Transmission

- **Réservoirs**
  - Nombreuses espèces animales
- **Transmission**
  - Surtout de personne à personne
  - Transmission féco-orale
    - directe ou indirecte par l'alimentation, les coquillages, l'eau contaminée
- **Éléments favorisant cette transmission**
  - Faible dose infectieuse
  - Longue durée d'excrétion du virus dans les selles des sujets infectés
    - 10^{11} particules virales par gramme de selles
      - seuls 10 virus suffisent pour infecter un enfant
  - Grande résistance dans l'environnement
  - Épidémies hivernales
    - chez les enfants de moins de 3 ans
  - Infections nosocomiales

Épidémiologie

- **Portage asymptomatique**
  - **chez les adultes**
- **30 à 40 % des causes de diarrhées aiguës infectieuses de l'enfant**
  - **chez l'enfant jeune**
- **Principale cause de mortalité infantile dans les PVD**
- **500 000 morts par an chez les enfants de moins de 5 ans**
- **En France**
  - **en moyenne 13 à 14 décès par an**

Diagnostic

⇨ Diagnostic biologique non systématique

☞ Échantillons biologiques

* Selles (à la phase aiguë)

☞ Diagnostic direct (à privilégier)

* Recherche d'antigènes viraux

  ELISA ou agglutination de particules de latex

  Immunochromatographie (TDR)

* Recherche du génome

  RT-PCR

* Culture (difficile en routine)

☞ Diagnostic indirect

* Sans intérêt diagnostique

Virus de la grippe

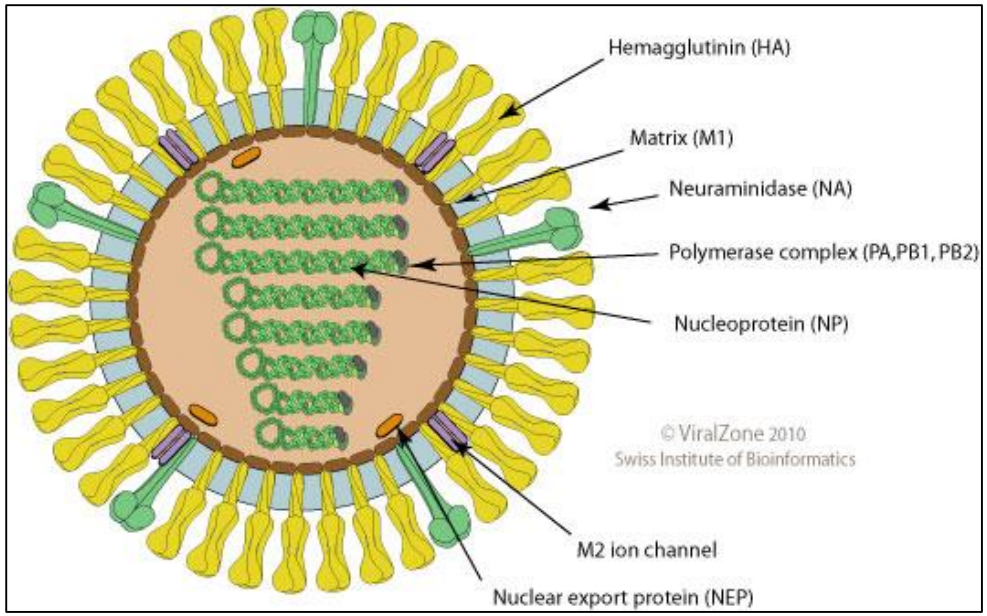
Classification

- **Famille**
  - ***Orthomyxoviridae***

- **Espèces**
  - ***Influenzavirus A***
  - ***Influenzavirus B***
  - ***Influenzavirus C***
  - ***Influenzavirus D***

Le virus de la grippe

- **Virus enveloppé**
  - Grande taille (100 nm)
  - Virus polymorphe
  - Enveloppe porteuse
    - d'hémagglutinines (H1 à H17 pour les virus A)
    - de neuraminidases (N1 à N12 pour les virus A)
- **Matrice**
  - Protéine M1
- **Capside**
  - Symétrie hélicoïdale
- **Génome**
  - ARN monocaténaire linéaire de polarité négative
  - Génome segmenté
  - Environ 14 kb au total



Tropisme et contamination

☞ **Tropisme**

⇨ **cellules de l'arbre respiratoire humain**

☞ **Contamination par**

*** voie aérienne (toux, éternuements)**

*** voie indirecte par contact (mains)**

☞ **Transmission**

*** interhumaine le plus souvent**

*** zoonotique possible**

↳ Épidémies hivernales annuelles ou pandémies

Les glissements antigéniques

- **Variations antigéniques mineures**

  HA et NA, mais surtout HA

- **Mutations ponctuelles des gènes codant HA ou NA**

- **Apparition de nouveaux variants viraux de façon continue**

- **Pour les virus de types A et B, peu pour le type C**

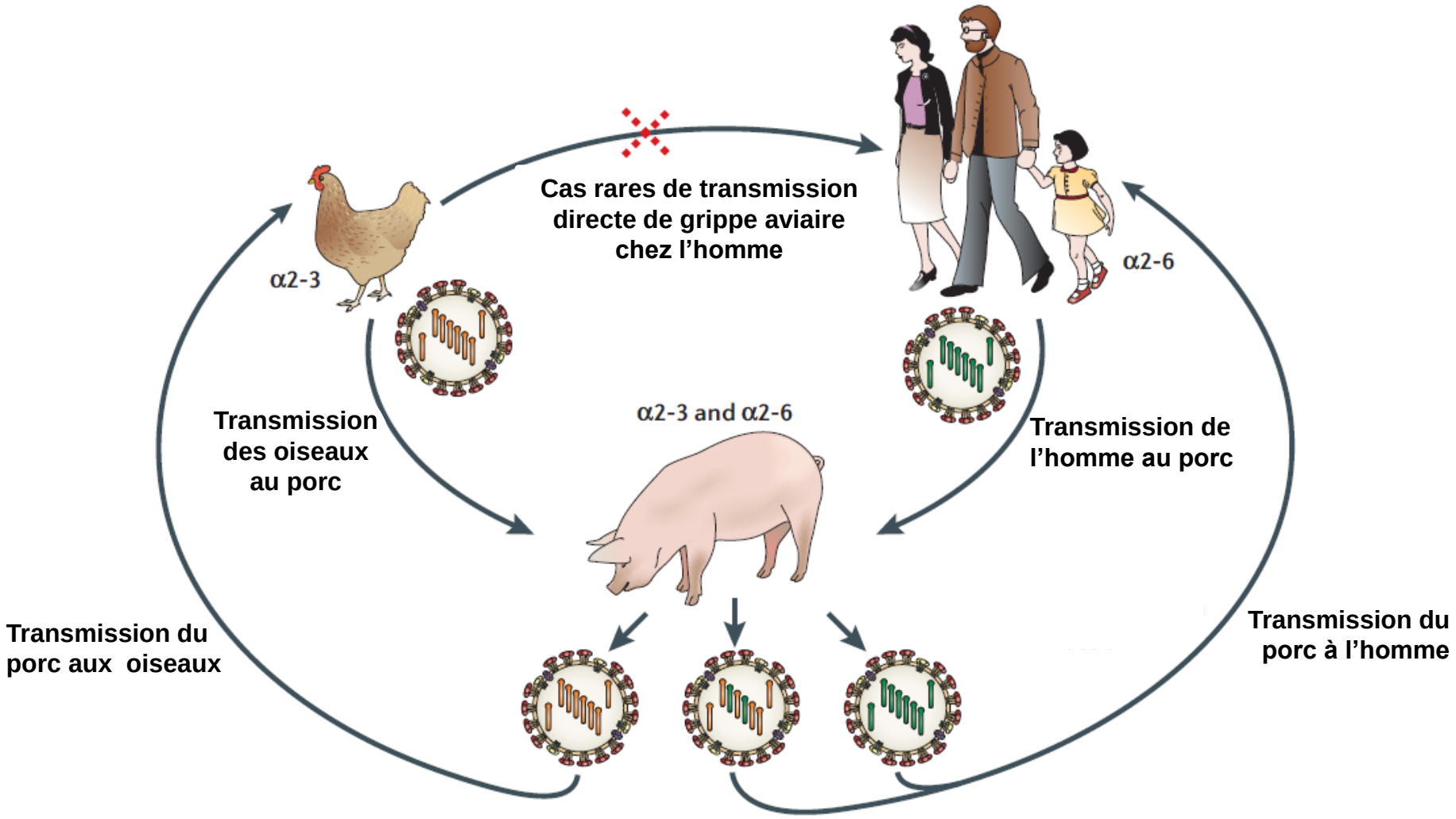
- **À l'origine des épidémies annuelles**

- **À l'origine de la réactualisation du vaccin**

Les cassures antigéniques

- Variations antigéniques majeures
- Apparition brutale
- Échange de segments de gènes entre sous-types de virus
- Nouveaux virus produits de façon régulière
- Uniquement pour le virus de type A
- À l’origine des pandémies de grippe

Réassortiment du virus de la grippe A



[Stevens et al., Nat. Rev. Microbiol., 2006]

Épidémiologie

- **Épidémies hivernales : maladie saisonnière**
  - **Virus A : H3N2, H1N1**
  - **Virus B : lignage Yamagata et Victoria**
- **Pandémies**
  - **Risques liés aux virus aviaires A H5N1, A H7N9 et A H9N2**
    - **↳ virus virulents, peu adaptés à l'homme**
  - **A H1N1 pdm 2009-2010**
    - **↳ virulence classique, adapté à l'homme**

Diagnostic

⇨ Diagnostic biologique non systématique

☞ Échantillons biologiques

* Aspiration nasopharyngée
* Écouvillonnage nasopharyngé

☞ Diagnostic direct

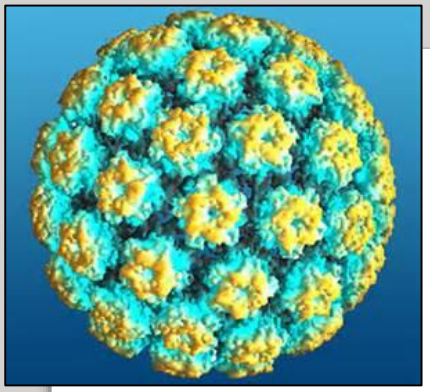
* Recherche du génome viral
  - RT-PCR (GeneXpert) ou PCR multiplex possible (après RT)
* Recherche d'antigènes viraux
  - ELISA ou immunofluorescence
  - Immunochromatographie (TDR)
* Recherche du virus par culture (pas en routine)

☞ Diagnostic indirect

* Intérêt rétrospectif

Papillomavirus humains

Papillomavirus (1)



- **Famille des *Papillomaviridae***

  Genre *Papillomavirus*

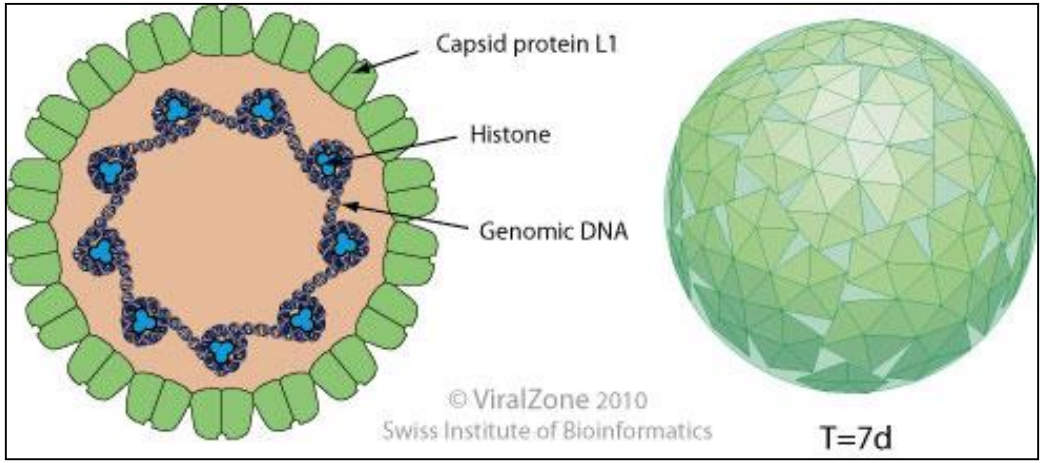
- **Virus nu**

  Taille 45 à 55 nm

- **Capside**

  - icosaédrique

  - 72 capsomères



- **Génome**

  - ADN bicaténaire circulaire

  - 8 kpb environ, un seul brin codant

Papillomavirus (2)

- Virus ubiquitaire
- > 200 génotypes strictement humains
- Transmission
  - directe par contact (sexuel, accouchement)
  - indirecte (objet, sol des piscines)
- Tropisme épithélial
  - virus à tropisme cutané
  - virus à tropisme muqueux (génital et sphère ORL)
- Persistance possible
  - ⇨ épisome ou intégration
- Virus à haut risque et virus à bas risque
  - = oncogènes et non oncogènes

Diagnostic

⇨ Diagnostic biologique non systématique

⇨ Diagnostic cytohistologique des condylomes

⇨ Diagnostic anatomopathologique sur les biopsies

☞ Échantillons

- Frottis cervico-utérin ou anal

- Biopsie (colposcopie)

☞ Diagnostic direct

- Recherche du génome viral

  PCR, hybridation, hybridation *in situ*

- Typage haut risque ou bas risque par hybridation ou séquençage

☞ Diagnostic indirect

↳ non fait en pratique

☞ Cytologie

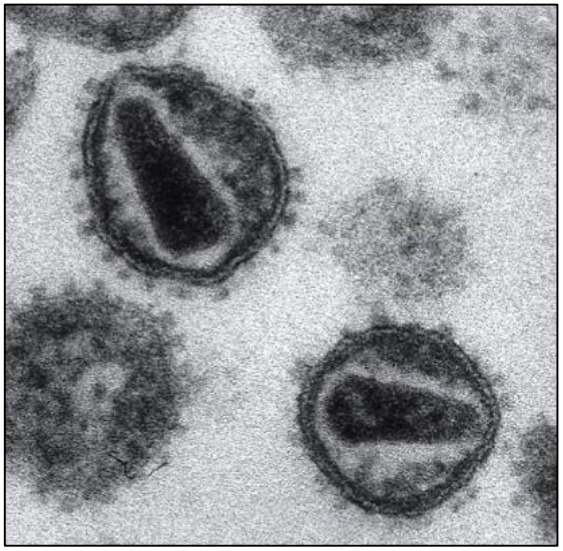
Recherche de koïlocytes (cellules caractéristiques) sur frottis cervico-utérin ou anal

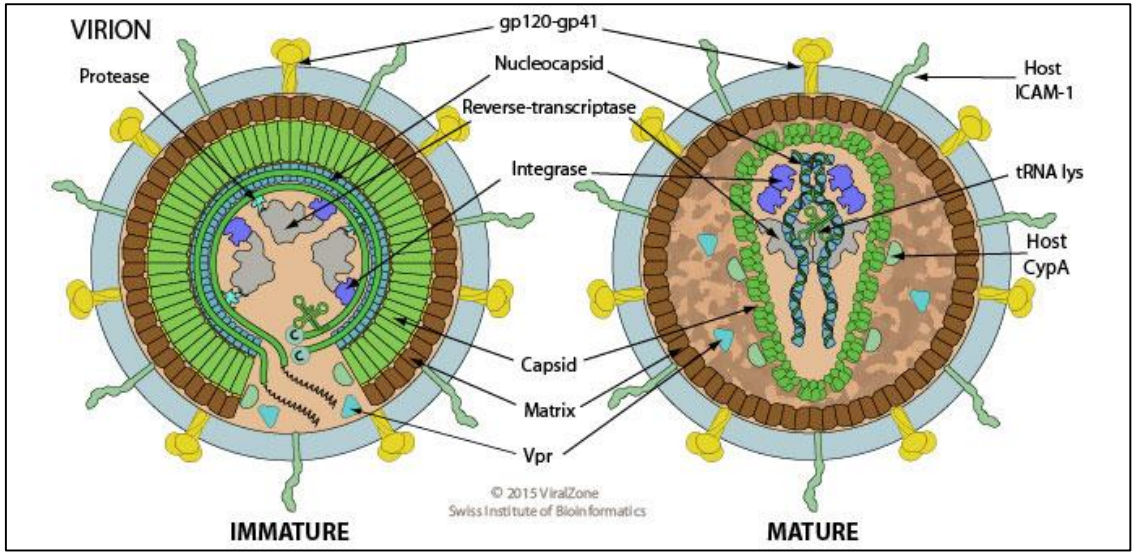
Virus de l’immunodéficience humaine

Classification

- **Famille**
  - ***Retroviridae***
- **Sous-famille**
  - ***Orthoretrovirinae***
- **Genres et espèces**
  - ***Alpha-*, *Beta-*, *Epsilon-* et *Gammaretrovirus***
    - ↳ **tumeurs et leucémies chez les animaux**
  - ***Deltaretrovirus***
    - **HTLV-1 et HTLV-2**
      - ↳ **leucémies chez l'homme**
  - ***Lentivirus***
    - **VIH-1 et VIH-2**
    - **SIV**
    - **FIV**

Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

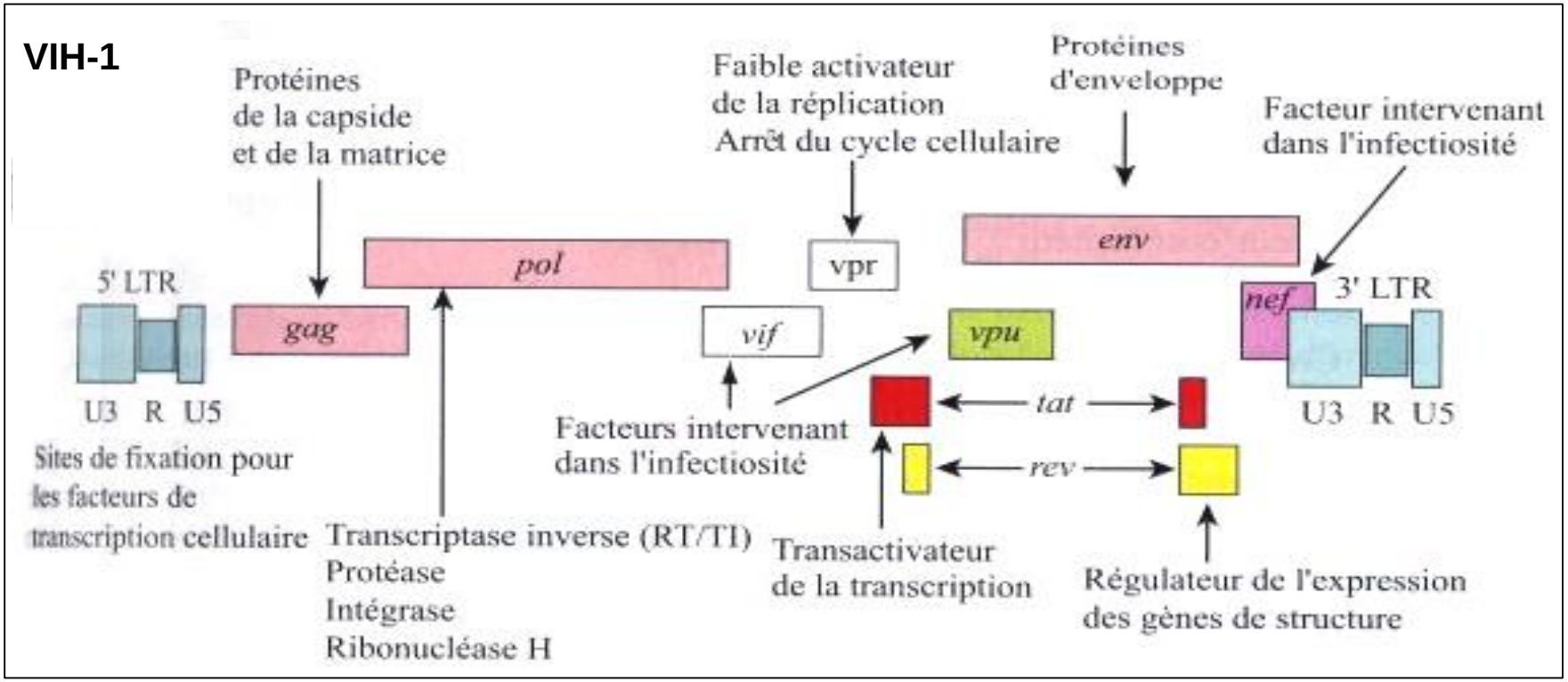




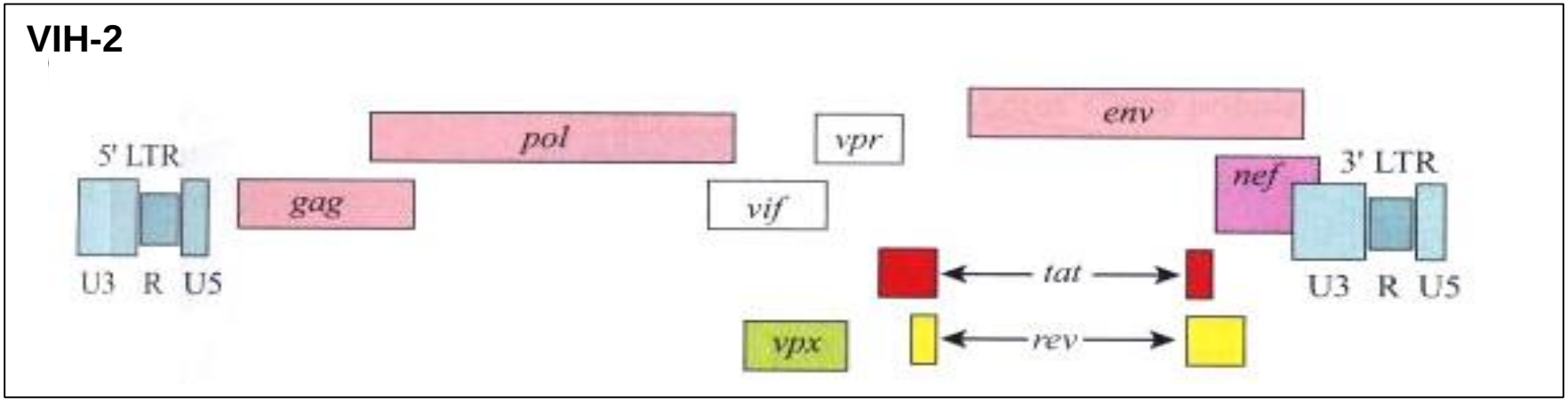
- **Virus enveloppé**
  - **Taille 90 à 120 nm**
- **Capside**
  - **- icosaédrique de symétrie conique tronquée**
- **Génome**
  - **- diploïde**
  - **- ARN monocaténaire, linéaire et de polarité positive, 9,2 kb**

Génome

VIH-1



VIH-2



[Huraux, 2003, Traité de Virologie Médicale]

Modes de transmission

☞ **Voie sexuelle**

- 80 % des nouvelles infections dans le monde
- plus de 90 % en Afrique

☞ **Voie sanguine**

☞ **Transmission de la mère à l'enfant**

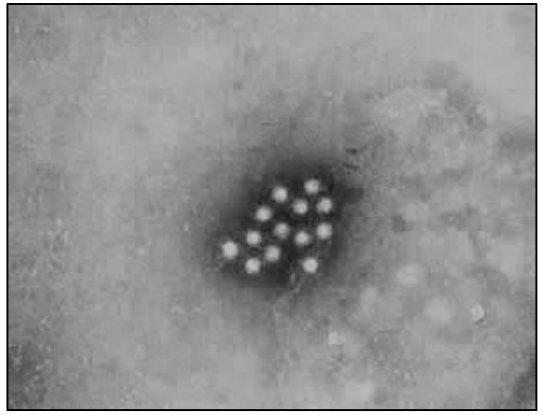
- la grossesse
- l'accouchement +++
- l'allaitement

Virus de l’hépatite A

Classification

- **Famille**
  - * ***Picornaviridae***
- **Genres et espèces**
  - * ***Enterovirus***
    - **- Entérovirus humain A**
    - **- Entérovirus humain B**
    - **- Entérovirus humain C**
      - **Poliovirus (3 sérotypes 1, 2 et 3)**
    - **- Entérovirus humain D**
    - **- Rhinovirus A, B et C**
  - * ***Hepatovirus***
    - **- Virus de l'hépatite A**

Le virus de l’hépatite A (VHA)



- **Virus de petite taille**
  - **environ 30 nm de diamètre**
- **Virus nu**
  - **capside à symétrie icosaédrique**
- **Génome**
  - **ARN simple brin de polarité positive, linéaire, 8 kb**
- **Réplication intracytoplasmique dans les hépatocytes humains**
  - **virus strictement humain**
- **Cas sporadiques ou petites épidémies**
- **Très grande résistance aux agents physico-chimiques**

Transmission

- Transmission féco-orale directe ou indirecte

- Transmission par voie sanguine possible

  * par le sang et ses dérivés

    - mais uniquement en cas de prélèvement pendant la courte phase de virémie

- Transmission par voie sexuelle

    - lors de rapports oro-génitaux

- Pas de transmission verticale

Diagnostic

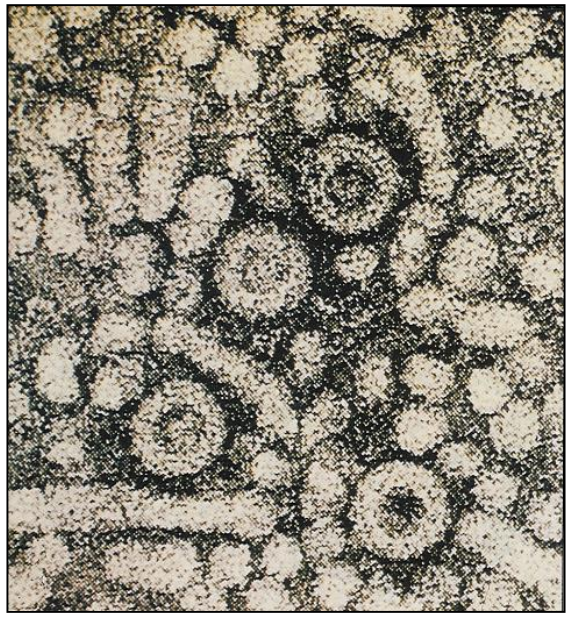
- **Échantillons biologiques**
  - * Sang (sérum)
  - * Selles
- **Diagnostic direct**
  - * Recherche du génome viral
    - RT-PCR (non fait en pratique)
- **Diagnostic indirect**
  - * Recherche d'anticorps spécifiques
    - IgM en cas de suspicion d'hépatite A aiguë
    - IgG pour contrôle de l'immunité post-vaccinale ou post-infectieuse

Virus de l’hépatite B

Le Virus de l'Hépatite B (1)

- Famille des *Hepadnaviridae*

  Genre *Orthohepadnavirus*



- Virus hépatotrope

  - Réplication intranucléaire principalement dans les hépatocytes humains

  - Persistance possible

    ↳ épisome ou intégration

- Virus polymorphe

  * 3 structures observées en microscopie électronique

    - particules infectieuses de 42 nm

      = « particules de Dane »

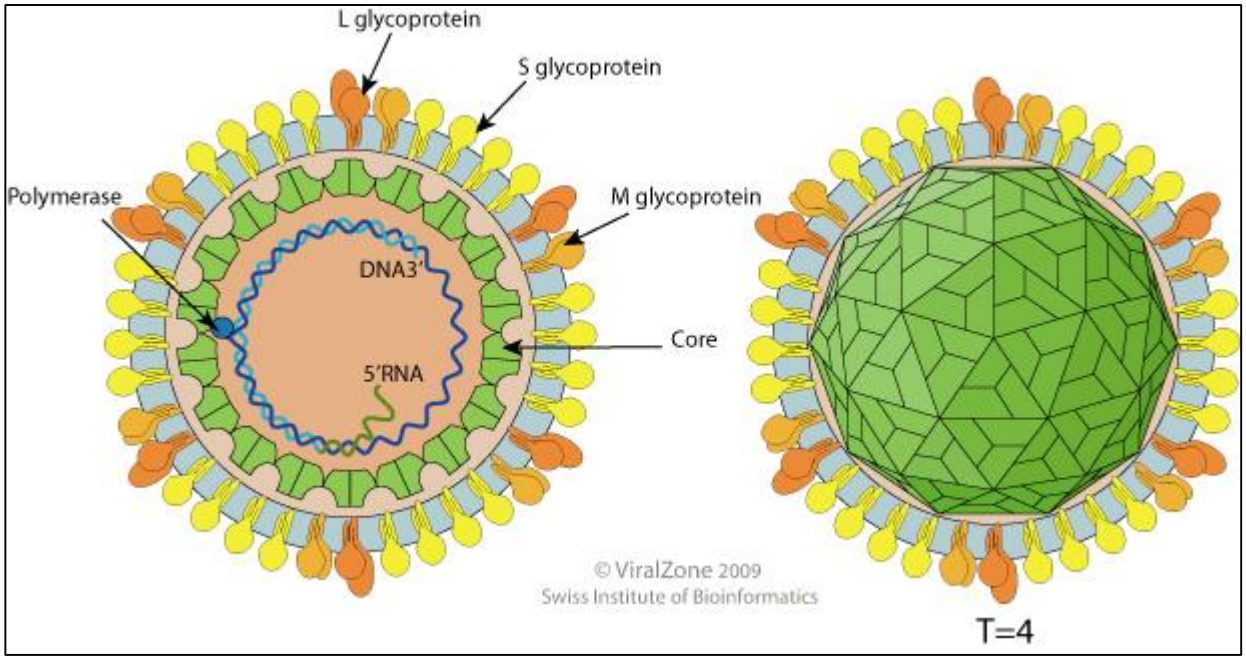
    - particules sphériques de 22 nm

    - tubules ou filaments de 22 nm de diamètre et 200 à 700 nm de longueur

- 10 génotypes A à J

Le Virus de l'Hépatite B (2)

- **Virus enveloppé**
  - taille 42 - 47 nm
  - antigène HBs
- **Capside**
  - icosaédrique
  - antigène HBc
- **Génome**
  - ADN circulaire de 3 200 pb
  - partiellement bicaténaire



Génome et protéines virales

☞ **4 cadres de lecture chevauchants**

*** la région *préC/C* code l'antigène HBe**

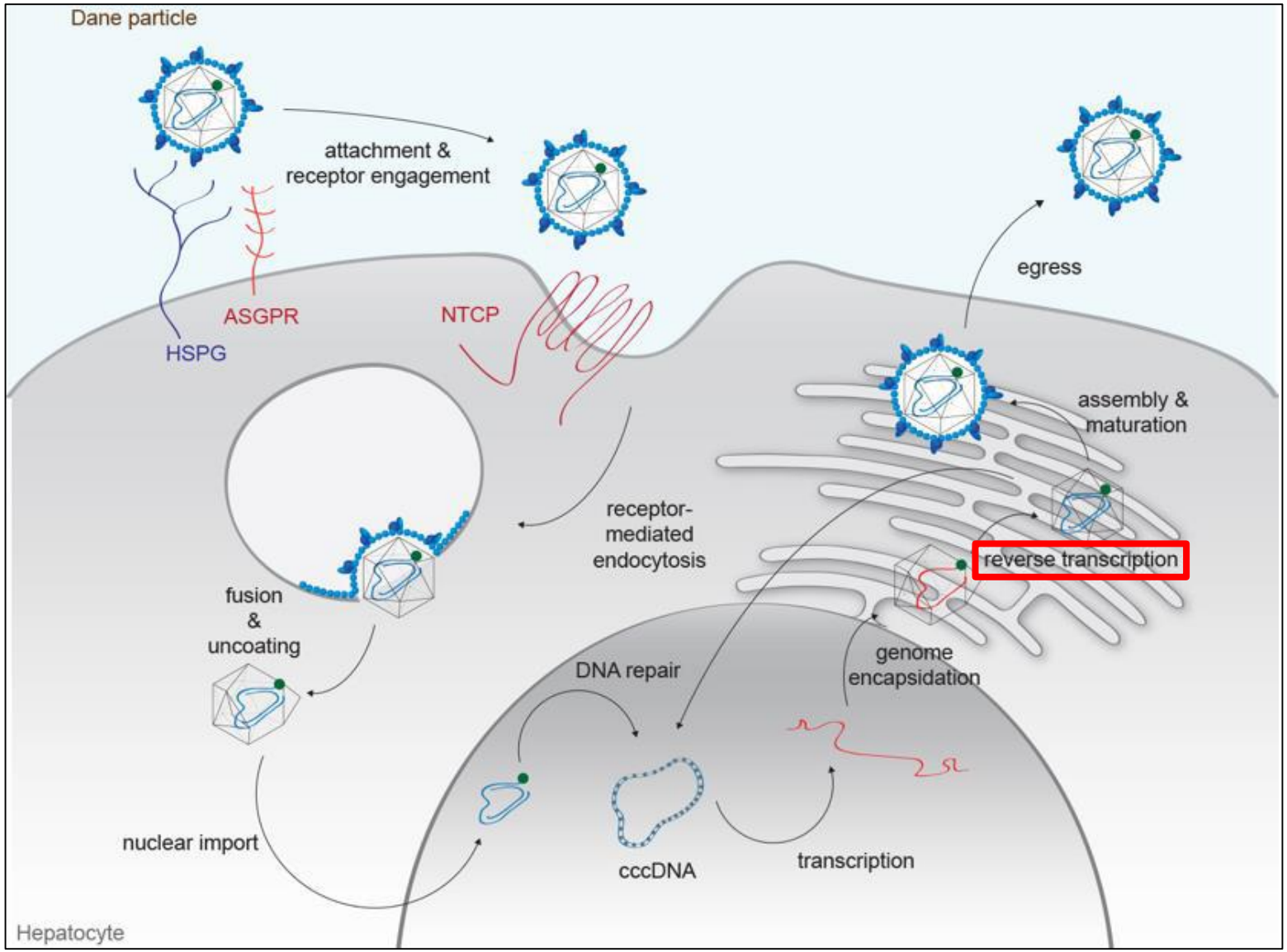
*** la région *C* code la protéine de la nucléocapside ⇨ antigène HBc**

*** la région p*réS1/préS2/S* code les protéines de l'enveloppe virale ⇨ antigène HBs**

*** la région *P* code l'ADN polymérase ARN/ADN dépendante**

*** la région *X* code la protéine transactivatrice X ⇨ antigène HBx**

Cycle de multiplication virale



[J. Lucifora and F. Zoulim, 2007, Hépato-Gastroenterology]

Modes de transmission

- Transmission par voie sanguine
- Transmission par voie sexuelle
- Transmission horizontale
- Transmission verticale mère/enfant
  - à l'accouchement +++
  - en période néonatale
  - passage transplacentaire possible

Diagnostic

- **Échantillons biologiques**
  - * Sang (sérum ou plasma)
  - * Biopsie hépatique
- **Diagnostic direct**
  - * Recherche du génome viral
    - PCR quantitative ou hybridation moléculaire
  - * Recherche d'antigènes viraux spécifiques (ELISA, IF, immunoperoxydase)
    - Antigène HBs (sérum et biopsie)
    - Antigène HBe (sérum)
    - Antigène HBc (biopsie)
- **Diagnostic indirect**
  - * Recherche d'anticorps spécifiques (ELISA)
    - Anticorps anti-HBs
    - Anticorps anti-HBc (anticorps totaux ou IgM)
    - Anticorps anti-HBe

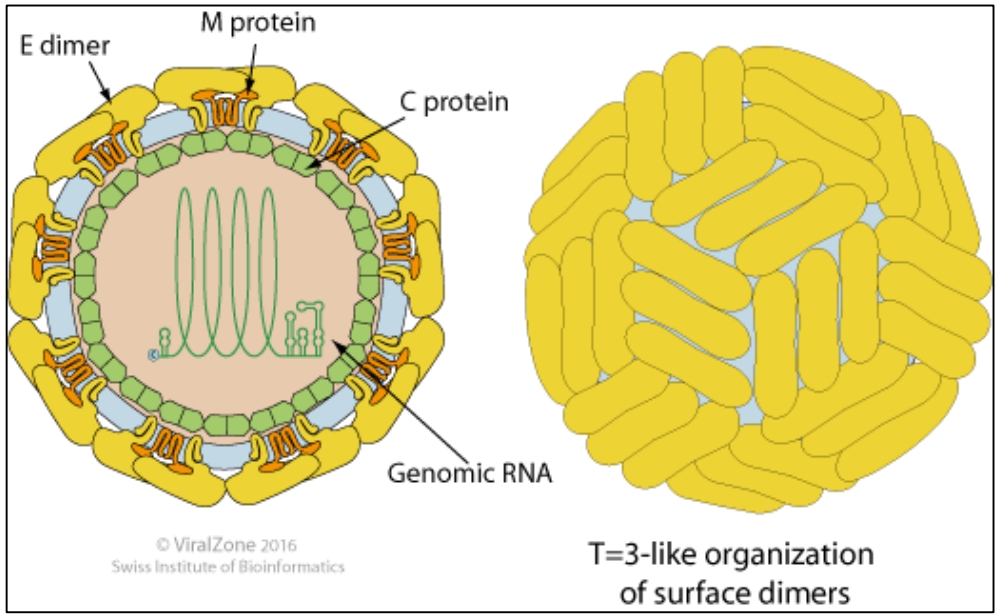
Virus de l’hépatite C

Le Virus de l'Hépatite C (1)

- Famille des *Flaviviridae*
  - Genre *Hepacivirus*
- Réplication cytoplasmique
  - ⇨ principalement dans les hépatocytes humains
- Persistance possible
  - ↳ réplication continue, pas de latence
- 8 génotypes
- Virus non cultivable

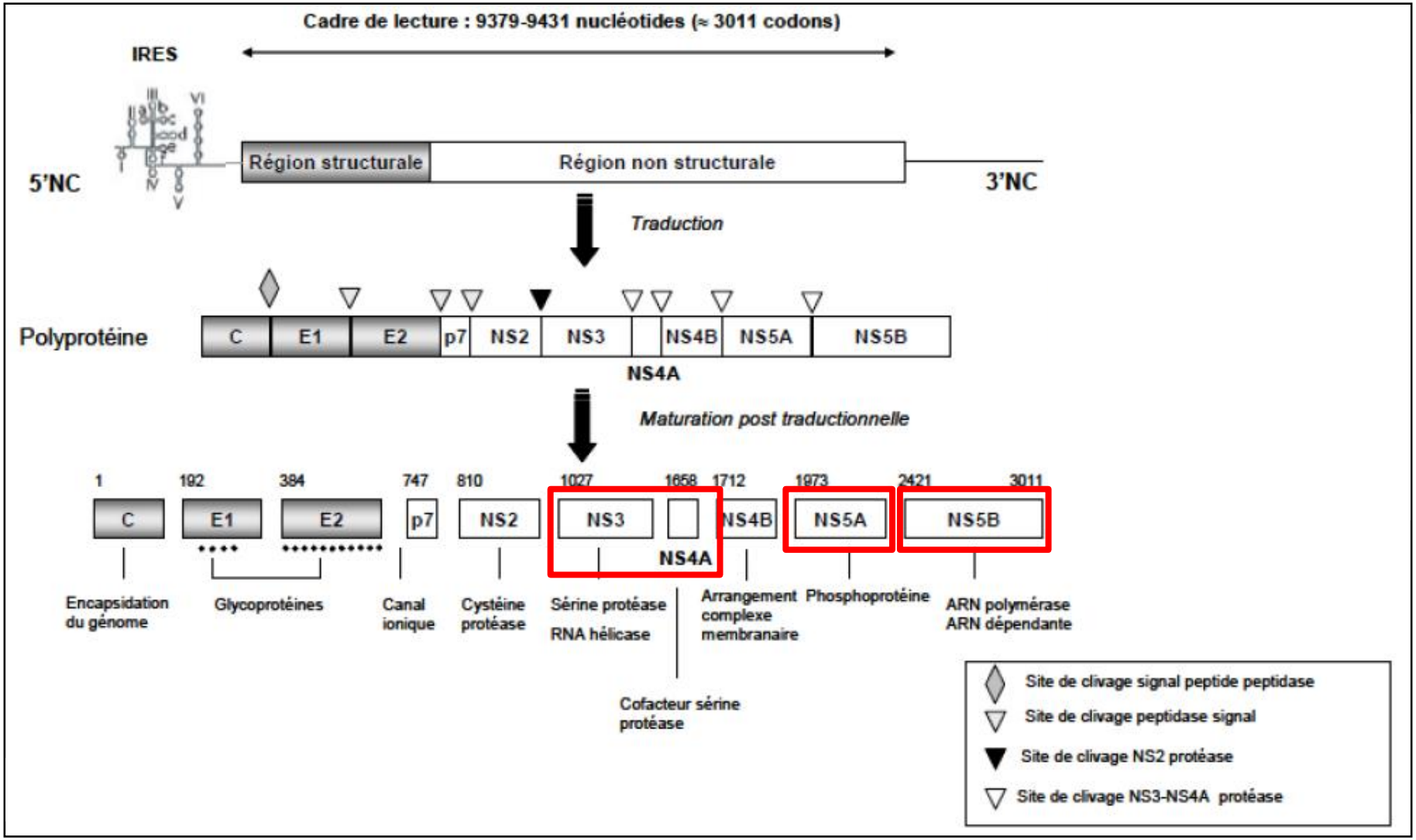
Le Virus de l'Hépatite C (2)

- **Virus enveloppé**
  - **Taille moyenne 60 nm**
  - **Polymorphe**
- **Capside**
  - **- symétrie icosaédrique**



- **Génome**
  - **- ARN linéaire, monocaténaire de polarité positive**
  - **- 9,6 kb**

Du génome à la polyprotéine du virus de l'hépatite C



Modes de transmission

- **Transmission par voie sanguine**
- **Transmission verticale mère/enfant**
  - **< 5 %**
- **Transmission par voie sexuelle exceptionnelle**
  - **via le sang**

Diagnostic

- **Échantillons biologiques**
  - * Sang (sérum ou plasma)
- **Diagnostic direct**
  - * Recherche du génome viral
    - - RT-PCR quantitative, TMA ou hybridation moléculaire (bDNA)

      détection et quantification
  - * Génotypage

    séquençage du génome viral ou hybridation
  - * Recherche d'antigènes viraux spécifiques
    - - ELISA
- **Diagnostic indirect**
  - * Recherche d'anticorps spécifiques anti-VHC
    - - ELISA

Virus de la rubéole

Le Virus de la rubéole

- **Famille des *Matonaviridae***

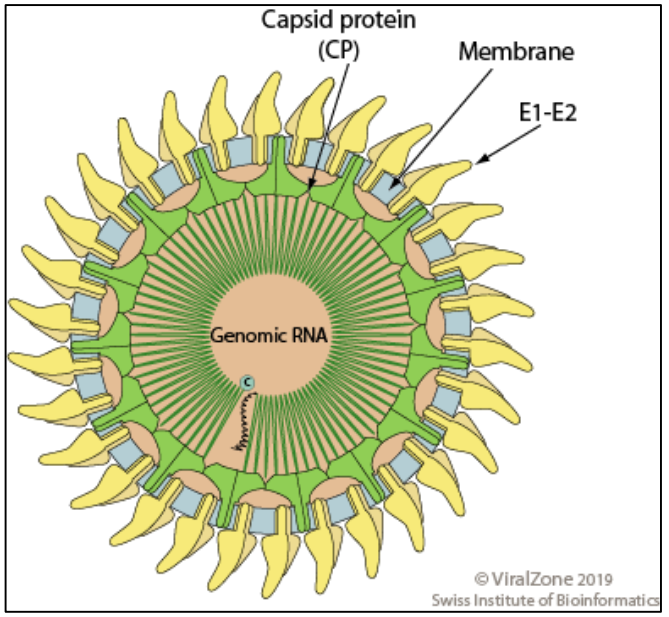
  Genre *Rubivirus*

- **Virus enveloppé**

  Taille moyenne de 70 nm

- **Capside**

  - icosaédrique



- **Génome**

  - ARN linéaire, monocaténaire de polarité positive

  - 10 kb

- **Réplication cytoplasmique**

  dans de nombreuses cellules humaines

Épidémiologie

- Virus strictement humain
- Virus très fragile
- Contamination par voie aérienne
- Transmission materno-fœtale
  - problème chez les femmes enceintes séronégatives
- Cas sporadiques ou épidémies vernales
  - enfants ou jeunes adultes

Diagnostic

- **Échantillons biologiques**
  - * Sérum
  - * Liquide amniotique ou sang fœtal
  - * Sang ou LCS (nouveau-né)

- **Diagnostic direct**
  - * Recherche du génome viral
    - RT-PCR
  - * Recherche du virus par culture
    - rarement réalisée car difficile

- **Diagnostic indirect**
  - * Recherche d'anticorps spécifiques
    - ELISA, IHA, technique agglutination