Virologie

place des virus du monde vivant :

- eucaryotes : noyau vrai
- procaryotes : presque un noyau
- acaryotes : pas de noyau, mais ac nucléique (N), capacité de réplication, pas vivant car ne produit pas d'E.

↳ virus, bien connus

↳ et agents lents non conventionnels (ANC) responsables d'encéphalopathies (ex : maladie vache folle, maladie de Creutsfeld Jakob)

terme de protistes pouvant prêter à confusion

Structure des Virus

Rappel

agents infectieux dt structure se résume à un génome (ac $\mathcal{N}$) + une protection (coque ou capside).
cet Σ = nucléocapside, certains possèdent une enveloppe supplémentaire.
extrême simplicité, conséquences : pour se répliquer, sont obligés d'utiliser le matos d'autrui → parasites intra ¢ stricts.
∃ autres parasites intra ¢ stricts, mais peuvent vivre autre part.
ac $\mathcal{N}$ = ADN ou ARN, jamais les 2.
duplication par réplication ac $\mathcal{N}$, pas de mitose ou autre.
↳ difficultés thérapeutiques et passage obligatoire pour leur étude de syst vivant permissif (animal ou cultures ¢)

Le génome viral.

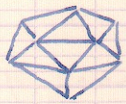
↳ seul type d'ac $\mathcal{N}$ ADN ou ARN
peut être simple ou double brin
" " linéaire ou circulaire
" " segmenté ou non
PM variable, ds Hs les cas très petit
les + petits virus à DNA : 2.10^6
" " gros " " : 160.10^6

↳ pauvreté d'information, qq gènes, une 100e au max
impossibilité de coder synthèse enz, ARN_t, ribosomes.
↳ parasite obligatoire.
les seules protéines codées sont les protéines de la capside.

La capside virale

structure protéique qui renferme ac N.
grec capsa = boîte.
↳ protection + faciliter le transfert ac N.
2 types de capsides :

- icosaédriques à symétrie cubique
  polyèdre de 20 face, 30 arêtes.



  formé d'unités de structure appelées capsomères régulièrement disposées sur les faces de l'icosaèdre.
  ∃ capsomères avec 5 fois la m̄ protéine : pentons, situés aux sommet (nb = 12), sur les faces, les capsomères ont 6 unités de structure : hexons.
  ce qui est caractéristique pour virus : taille icosaèdre, plus le nb de capsomères.
  ex : chez adénovirus
  - capside 70 → 80 nm ∅
  - 252 capsomères
  - 12 pentons
  - 240 hexons → /20 = nb hexons par face.

  ↳ construction symétrique.
- tubulaires à symétrie hélicoïdale.
  les unités de structure sont Hes équivalentes, s'empilent en colimaçon, coincent ac N entre 2 tour de leur

spic → tube creux.
pour virus des vgs → aspect en batonnet, rigide (VMT).
" " animaux → la spic s'invagine ou elle même (grippe).

La nucléocapside

∃ nbx interactions entre ac N° et capside, on parle généralement de nucléocapside qd on parle structure (compacte).
sans enveloppe supplémentaire : virus nus.
avec " " " : " enveloppés.

Les enveloppes virales.

caractéristiques de certaines familles de virus.
structure de ℓ types : de mb ou plus complexe.
si mb : pylos (manteau en grec), simple, ces mb dérivent des mb ¢ ou nucléaires de la ¢ hôte.
bi couche lipidique volée.
parfois, fait fabriquer par la ¢, des spicules sur son pylos pour s'attacher à d'autres ¢ à infecter.

pylos et épidémiologie virale

la possession d'une env supplémentaire introduit une fragilité
les mb ¢ sont des structures fragiles, le pylos se désagrège facilement et n'arrive pas à traverser le TD animal, car lipides détruits par enz digestives.
n'arrivent pas à survivre ds milieux extérieurs, nec pour contamination un contact très étroit, contrairement aux virus nus (qui ont une épidémiologie semblable aux bactéries : polio = typhoïde)
le contact peut être assuré par un vecteur (arthropode comme moustique, animal pour rage).

Les bactériophages.

virus parasites des bactéries.

nbx types de bactériophages. sont spécifiques d'une seule souche bactérienne.

structure ≠ des autres virus : tête à symétrie cubique + queue de fixation.

Classification

grâce à :

- nature de N°
- structure de la capside
- enveloppé ou nu

(- nb capsomères)

(- dimension nucléocapside)

(- PM de N°)

(- provenance de l'enveloppe, si présence)

(- protéines antigéniques → types et ss types)

ex : polio type 1, 2, 3.

nommés :

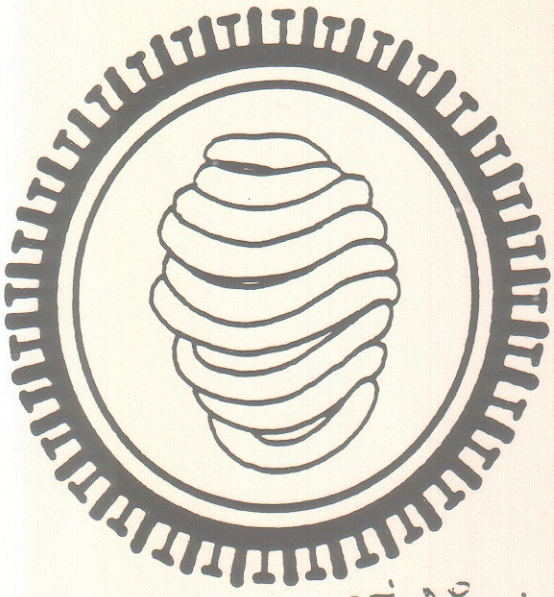
nom du virus + viridae

ou

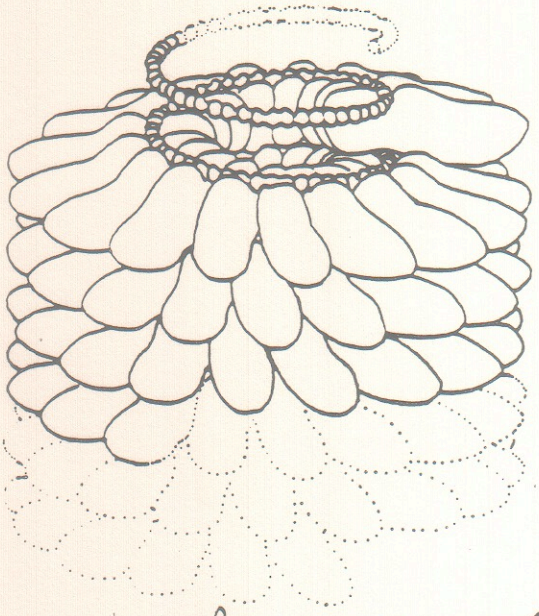
nom vernaculaire : virus de la grippe

rage

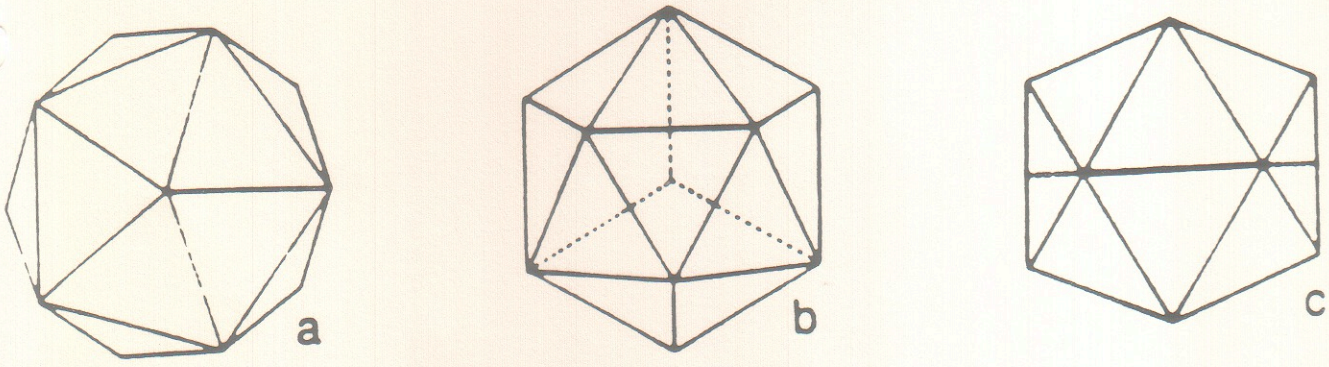
poliomyélite.



Virus de la grippe.



Capside tubulaire à symétrie hélicoïdale.



Capside icosaèdrique à symétrie cubique

Le développement des virus.

Caractères originaux de la multiplication virale

parasite intra ¢ strict.
parasitisme absolu (pas E, ni ARN_t, enz, ribosomes)
enz ¢ qui interviennent ds cycle de la réplication, 99 enz d'information virale que l'hôte ne possède pas.
↳ économie génique importante.
la multiplication virale bloque la machine ¢ à son profit.
le virus apporte seulement l'info génique.

Les grds étapes de la multiplication virale.

- attachement ou absorption
  rencontre fortuite, liaison ¢ - virus se fait grâce à des interactions électrostatiques entre molécules de surface virales et ¢ → nécessité spécifique au niv ¢, si ce récepteur est absent, la ¢ est résistante à l'infection virale.
  Les structures virales d'attachement sont bien caractérisés ↳ hémagglutinines, protéines virales côté extérieur, parfois ce sont des protéines constitutives de la capside (poliovirus)
  l'attachement est réversible en dilut, mais devient vite irréversible grâce à des liaisons.
  c'est le moment où peuvent intervenir les moyens de défense (anticorps).
- pénétration du génome.
  l'Ac ne peut plus agir

la nucléocapside franchit la mb cytoplasmique par pinocytose (virus nu) ou fusion cytos/mb (virus env)

- la décapsidation

qui libère l'ac N, la capside se désagrège.
suit la pénétration, plus ou moins complexe dépend d'enz ℄ et parfois d'enz d'info virale.

- la réplication

de l'ac N.
le virus n'est plus à ce stade, c'est la phase d'éclipse.
Ø type d'ac N, il y a 2 processus : réplication du génome et transcription de l'ADNv, traduit en protéines par les ribosomes ℄.
pour les virus à DNA : 1ère transcription + traduction en protéines virales précoces qui interviennent ds synthèse ADN viral, ces protéines ne seront pas incorporées dans le virus fils.
puis 2e production, de protéines tardives ou constitutives.
pour les virus à RNA : si structure à RNA_m, elle marche comme plus haut, sinon, passage par l'ARN complémentaire qui aura la structure du RNA_m
contrôle de la réplication réalisé grâce à des protéines d'info virale.

- l'assemblage

les ≠ éléments se mettent en place, autoassemblage à compris fabriqués en excès. les virus enveloppés tirent leur cytos à mb ℄.

- la libération

virus nus : par éclatement ℄
" env : par bourgeonnement des mb ℄
fin de la phase d'éclipse, le virus apparaît et est de nouveau sensible aux défenses de l'organisme.

Aspects cellulaires de la multiplication virale.

- cycle productif

  ds le meilleur des cas, la xcation produit des virus. cette production conduit à la mort ¢ : cycle lytique, car à la fin : lyse ¢.

  au sein de la ¢ : inhibition de la synthèse protéique et libération d'acg viro-induits (succédant de produits viraux, mais non utilisé → mort ¢)

  mort ¢ : effet cytopathique (ECP)

  cet effet est soit provoqué par la ¢ infectée. il est défini par une altération des ¢, observable au µo. la nappe ¢ dans laquelle se développe le virus est détruite. Parfois rétrécissement mailles, réfringence modifiée. ds certains cas, fusion ¢ → syncitium.

  les caractéristiques du virus et de la ¢ hôte

  si coloration de ces types ¢ → inclusions évocatrices de tel ou tel virus.

  structures virales mises en évidence en coloant : exemple pour les hémagglutinines → agglutination des ¢ infectées

- cycle abortif

  le virus pénètre, il s'arrête là, car la ¢ n'est pas permissive.

  qd virus infecte une espèce non hôte de celui-ci.

- la transformation.

  résultat de l'intégration du génome viral au génome ¢.

  dans la continuité de l'ADN ¢ (episome)

  l'expression de certains gènes viraux ne donne pas la mort, mais une série de caractères malignes → immortalité, cancer dûs à un virus oncogène.

  le virus persiste dans la cellule infectée et ds sa descendance

on peut mettre en évidence des Ag viraux sur ce type de ¢.

- Les infections persistantes.

définies à observation de cultures ¢ in vitro.
mise en évidence de virus latent (ex: singe avec SV40, tissu amygdalien humain avec + adénovirus)
l'infection est tempérée, car il y a production de virus sans mort ¢.
la division ¢ donne des ¢ filles qui produisent aussi des virus.
la transfo se fait sans intégration du génome, comme si il y avait infection lytique sans blocage de la machine ¢.
↳ état d'équilibre entre production virale / ¢.

de virus peut avoir les ces types de cycles selon les conditions initiales.

Les aspects moléculaires de la multiplication virale.

- réplication du génome viral.

≠ si ARN_v / ADN_v
pour les virus à ADN, la × cation se passe comme avec le DNA ¢. la polymérase responsable de la fabrication est soit ¢, soit d'info virale.

- Les ARN_m viraux

sont d'info virale, la traduction = idem que pour l'ARN_m ¢. production de protéines précoces (enz viro induites) et tardives (de structure)
pour les virus à ARN: si l'ARN_v a la structure de ARN_m ¢, cela marche de suite.
dans le cas contraire, nec passage par ARN_m complémentaire

qui donnera la structure de l'ARN$_m$ sous la dépendance d'une enz virale induite, car la ℓ n'a pas cet équipement.

certains virus = ARN : les rétrovirus. ex: HIV, l'ARN$_v$ génomique viral est transcrit en ADN$_v$ qui s'intègre dans le génome de l'ADN ℓ → puis passage par les voies normales de la synthèse ℓ.

- les enz virales.

sont l'expression la plus poussée et la plus précise de la puissance virale de la ℓ. quelquefois indispensables, présentes lorsque le syst ℓ n'est pas prêts pour faire la xcation virale.

les enz sont les cibles privilégiées des thérapies (chimiothérapie) virale.

nec ℓt précis, constitué par les enz virales.

ts médics virostatiques, mais non virucides.

la relation ℓ / virus

+ complexe en réalité.

intervient nbx facteurs, l'environnement ℓ en particulier (hormones, pH, Θ°C ...)

Agents lents non conventionnels

(ANC)

agents infectieux caractéristiques, maladies avec latence longue, chiffrable en années.
tissus nerveux.
les manifestations sont des encéphalites subaiguës spongiformes (le cerveau devient spongieux).
touche le monde animal et l'homme.

chez l'homme :
- maladie de Creutzfeldt-Jakob
- maladie de Kuru (cannibales de Nouvelle Guinée, cannibalisme : manger le cerveau des défunts).

chez l'animal :
- la tremblante du mouton ou scrapie
- la vache folle (Angleterre et France) où l'on a donné des broyats de cerveaux de mouton infecté (années 80)
maladie apparue depuis peu : 84 → 85.
mesures strictes appliquées dès le départ qui semblent avoir été efficaces
l'épidémie s'est arrêtée en France et Angleterre, mais peut resurgir d'pays de l'est.

éthiologie : se caractérise par la présence anormale de protéines normales dans le cerveau, mais leur conformation est différente. il ne s'agit pas d'acides nucléiques en les broyats

traités aux nucléases sont encore contaminants.
injection de ces protéines de conformation spéciale
la contamination.

méthodes de diagnostic des infections virales.

pourquoi ?

avoir besoin de cela, ds beaucoup de cas, la tableau clinique est évocateur pour caractériser l'infection virale.

sauf :

1. preuve de l'origine virale
2. mettre en œuvre des mesures prophylactiques (contrôle des épidémies).
3. suivre l'infection virale.
4. participer à la décision de diagnostic.
5. apprécier l'état immunitaire du sujet (rubéole avec femme enceinte).
6. étudier la résistance et les vecteurs de maladies virales.
7. éviter la contamination en cours des dons d'organes ou de tissus.

modalités identiques pour bactéries et parasites (ordre ≠).

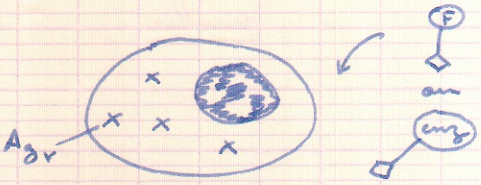
détection directe et rapide du virus ou de ses constituants.

= mise en évidence d'Ag viraux, de génomes viraux, de particules virales complètes.

- immunocytodiagnostic

permet la détection des Ag v intra ¢ par utilisation d'Ac spécifiques du virus donné.

les Ac sont marqués par fluorescéine ou par une enz catalysant une rx donnée.



- recherche d'Ag soluble par ELISA. ou agglutination de particules.

utilisation d'Ac spécifiques.

ELISA (Enz Linked Immuno Sorbent Assay)

support : billes de latex ou polystyrène avec Acs spécifiques collés dessus.

on ajoute Ac identiques billes marqués avec une enz

& agitation

si pas d'Ag, pas de lien

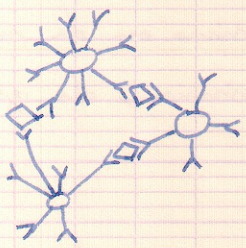
si présence Ag, lien :



on rince la solution, on garde les billes, qui ont l'enz à leur surface, par l'intermédiaire de l'Ag.

avec un substrat à l'enz, soit transfo en produit & simple, automatisable, sensible (99 pg d'enz)

par agglutination de particules : particules de latex + Ac spécifiques, si présence Ag, il y a agglutination des particules.



visible à l'oeil nu.

- détection du génome par hybridation moléculaire après PCR
- la microscopie é : permet de voir les particules virales, avec forte probabilité d'identifier le virus.

détection du virus par isolement et culture.

méthode de référence

culture sur syst ¢, (car virus = parasite obligatoire)

- 3 types de substrats
  - ¢ issues directement de tissus durée de vie limité (3 → 4 passages)
  - ¢ tumorales, immortelles et régulièrement repiquées.
  - souches diploïdes de fibroblastes embryonnaire humain (40e de passage)
- virus mis en contact avec ces ¢ (parfois centrifugation)

on regarde au niv ¢, regarde si les effets cytopathiques sont présents, mise en évidence des Ag viraux, avec les techniques cis-dessus.

la culture est une sorte d'amplification.

on peut identifier un virus par une rx de neutralisation du pouvoir infectieux. on mélange l'inoculum au sérum + ¢ → si l'effet cytopathique disparaît ↳ présence virus. cette rx est spécifique.

→ délai de qq j à semaines.

pas fabuleux sur le plan clinique.

détection de la réponse immunitaire humorale.

meth indirecte : recherche d'Ac spécifiques ; si oui, alors le virus est à l'état de trace

si |Ac| ↗ après entre 2 → 3 j → il y a séro conversion

la maladie involutive.
si [Ac] = cte, pas de maladie.
Ig M spécifiques, apparaissent précocement, signe de maladie récente, les techniques sont les mêmes, sauf que c'est l'Ag qui est connu.
avec technique ELISA et autres.

prévention des infections virales.

antibiotiques restent efficaces ≠ bactéries
par d'abord ≠ virus.

mesures individuelles.

de bon sens.

- le lavage des mains prévient les infections virales.
- éviter les collectivités infectées.
- éviter les mauvaises habitudes. (mettre la cuillère tjrs).
- la sérioprophylaxie : prévention par inj de Ac = γ globulines spécifiques, pas fréquent (en France : hépatite + rage).

mesures collectives.

→ pbs de santé publique

- réseau d'assainissement des eaux par exemple pour se débarasser des virus entériques (poliovirus).
- les vaccinations.

  prévention spécifique des maladies virales, aussi antivirus par excellence.

→ les vaccins inactivés

suspension de virus, mais leur pouvoir infectieux est détruit par traitement dénaturant (UV, chaleur, RX)
(Formol, β propiolactone)
ex : anti polio, anti grippe, anti rabique.

théoriquement bonne arme, mais l'immunité conférée est réduite, svt incomplète, qu'humorale (→ dissémination bénéfique), de courte durée.
nec ↑ doses, ↑ nb inj et rappels, contrôle population.
pas de contre indications.

→ les vaccins vivants atténués.
svt sont des mutants qui ont perdu leur pouvoirs pathogènes sont apathogènes.
avantages : on réalise une infection avec porte d'entrée naturelle, on développe une immunité locale
ce qui évite la circulation du virus dans la pop, non dissémination, et l'inoculum peut être réduit.
ex : . antipolio buvable (vaccin sapin)
· rougeole, rubéole, oreillons (ROR)
· fièvre jaune.
ennuis : difficultés à les manipuler (chaîne du froid)
la mutation peut être réversible (épidémies avec souches vaccinales)

→ prendre souche hétérologue : utilisation du virus
pox de la vache ≠ rubéole
"vaccine" (Jenner)
contre indications : femme enceinte et immunodéprimé.

→ les vaccins synthétiques.
constitués de prot et de glucoprot de virus, capables de provoquer une réponse immunitaire
synthèse par le génie génétique (Gen Hevac B)

notion de thérapeutique virale.

les interférons

- def

Σ de protéines qui confèrent un état de résistance à l'infection virale. moyen de défense non spécifique de l'organisme, que l'on a cherché à amplifié.
les gènes de l'interféron sont clonés et produits par le génie génétique.
3 types d'interférons : α β γ
grd spécificité pour l'espèce (humain ≠ vache).

- activité antivirale

se manifeste au niv ¢, le spectre d'activité de l'interféron est large : tts les virus.
l'interféron n'inactive pas directement le virus, il agit sur le site de Xcation virale par l'intermédiaire de la ¢.
l'interféron reconnaît des récepteurs mb.
la rx provoque une induction ou stimulation de l'expression de plusieurs gènes, dt ceux responsables de la synthèse de 2 protéines qui agissent comme enz
↳ inhibition formation virus.

sont utilisés ds le traitement de certaines maladies.

La chimiothérapie antivirale.

- def

consiste à introduire des produits artificiels pour limiter l'infection virale.

il est illusoire de tuer le virus sans tuer la ¢.

pb : ce sont des substances virostatiques.

∃ une tentative de chimiothérapie par photostimulaΘ.

(produits provoquant des radicaux libres → photophérèse expérimentale, sur le sang en dehors du corps).

on peut seulement espérer leur Xcation.

- cible : pénétration et libération

sur le plan moléculaire : amantadine et rimantadine sont utilisés en traitement préventif de la grippe A, elles inhibent la pénétration virale en ↑ pH de la vacuole d'endocytose.

modification du tapis de la face interne de l'enveloppe virale. lors de la fusion m3 peplos et mb vacuole d'endocytose.

- cible : réplication

la plupart des antiviraux agissent s'il y a protéine ou ARNm d'info virale. pour bloquer la réplication.

ADN polymérases cibles privilégiées de ces antiVir

(analogues nucléosidiques : acyclaguanosine, adénine aralinoside → Vidaraline, azidothymidine → AZT, dérivés des pyrophosphates : ac phosphonoformique → foscarnet)

↳ bloquent la machine enz virale. ≠ Xcation, au niv du site d'action de l'enz virale.

grds espoirs, mais pas Hes dépourvues de toxicité.