

# **VIROLOGIE : monographies sur quelques virus**

<b><i>Herpes virus</i></b> .....	<b>2</b>
<b><i>Grippe</i></b> .....	<b>11</b>
<b><i>Poliovirus</i></b> .....	<b>20</b>
<b><i>Variole</i></b> .....	<b>24</b>
<b><i>Rubéole</i></b> .....	<b>28</b>
<b><i>Rougeole</i></b> .....	<b>29</b>
<b><i>Rage</i></b> .....	<b>30</b>
<b><i>HIV exemple de RÉTROVIRUS et le sida</i></b> .....	<b>33</b>
<b><i>Hépatites virales</i></b> .....	<b>52</b>
<b><i>Hépatite A</i></b> .....	<b>55</b>
<b><i>Hépatite B</i></b> .....	<b>58</b>
<b><i>Hépatite C</i></b> .....	<b>71</b>
<b><i>Hépatites non A non B non C</i></b> .....	<b>77</b>
<b><i>Prions et ESST (ESB...) - ATNC</i></b> .....	<b>80</b>
<b><i>Virus intestinaux</i></b> .....	<b>91</b>
<b><i>SARS = syndrome respiratoire aigu sévère</i></b> .....	<b>92</b>
<b><i>Diverses viroses</i></b> .....	<b>93</b>

# Herpes virus

Les [Herpès virus, virus à DNA bicaténaire](#), rassemblent 8 virus atteignant l'homme nommés HHV suivis d'un numéro :

- HHV 1 et 2 ou HSV 1 et HSV 2 : [les virus Herpes simplex \(HSV\) de type 1 et 2](#)
- HHV 3 : [le virus de la varicelle et du zona \(VZV\)](#)
- HHV 4 : [le Cytomégalo virus \(CMV ou HCMV\)](#)
- HHV 5 : [le virus Epstein Barr \(EBV\)](#)
- HHV 6 : le 6° herpes virus humain (HHV6)
- HHV 7
- HHV 8 : [virus qui serait responsable du sarcome de Kaposi.](#)

Ils peuvent être classés en trois groupes :

- alphaherpesviridae
  - HHV1 et HHV2 (herpes)
  - HHV3 (varicelle-zona)
- betaaherpesviridae
  - HHV5 cytomegalovirus
  - HHV6 virus de la roséole infantile (roseolovirus)
- gammaherpesviridae
  - lymphocryptovirus : HHV4 (epstein barr)
  - rhadinovirus : HHV8 (sarcome de Kaposi)

## 1. GÉNÉRALITÉS SUR LES HERPES VIRUS

### 1.1. Le virus

De 100 à 200 nm de diamètre, il comprend :

- un DNA bicaténaire et linéaire de 80 à 150 Mg.mol<sup>-1</sup> (120 à 230 kbases) codant pour 70 à 200 protéines
- une capside icosaédrique de 100 nm constituée de 162 capsomères et entourée d'une structure fibrillaire
- une enveloppe dérivée de l'enveloppe nucléaire

Ces virus, relativement fragiles et strictement humains, se transmettent par **contact rapproché des muqueuses** : baiser, rapports sexuels, accouchement, greffes, transfusion.

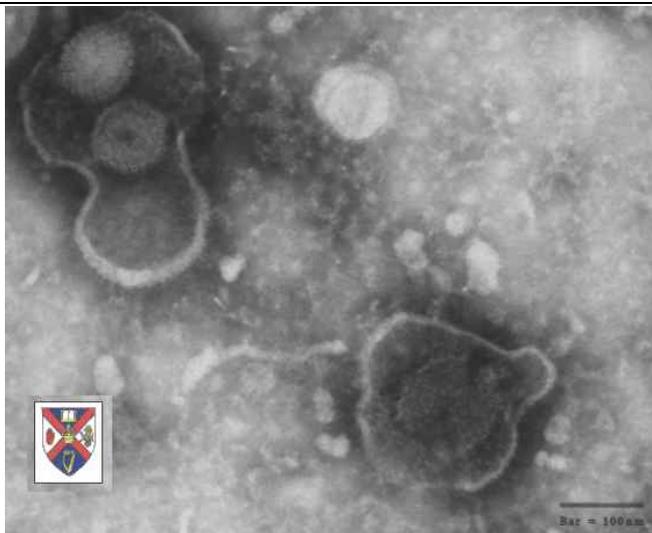


Figure – Électronographie d'Herpès virus

### 1.2. Le cycle de multiplication (durée variable heures)

## 1<sup>ère</sup> Étape : fixation sur la cellule cible (adsorption) - pénétration - décapsidation

L'enveloppe s'attache à des récepteurs de la cellule cible. Les membranes fusionnent et la capsid libérée migre vers le noyau en perdant progressivement ses protéines sous l'action d'enzymes.

## 2<sup>ème</sup> Étape : synthèses

Le DNA se circularise.

- Une première série de gènes sont transcrits dans le noyau. Les RNA produits passent dans le cytoplasme où ils sont traduits en protéines régulatrices qui reviennent dans le noyau.
- Une deuxième série de gènes sont transcrits dans le noyau en présence obligatoire des protéines primaires régulatrices. Les RNA produits passent dans le cytoplasme où ils sont traduits en protéines (protéines enzymatiques et protéines de régulation...) qui reviennent dans le noyau. Un RNA anti-sens est aussi produit.

Le DNA est dupliqué par la DNA polymérase, une de ces protéines de la deuxième série.

- La troisième série de gènes n'est transcrite puis traduite qu'après la synthèse du DNA. (Protéines de structure)

## 3<sup>ème</sup> Étape : fabrication du virion et libération

Les nucléocapsides complètes se forment dans le noyau.

Elles quittent le noyau en s'enveloppant dans l'enveloppe nucléaire : le virus est donc, à ce stade, enveloppé. L'enveloppe nucléaire intègre des protéines virales.

Le virion poursuit son voyage dans le REG en continuité avec l'enveloppe nucléaire, passe dans les dictyosomes puis dans une vacuole.

Celle-ci fusionne avec la membrane plasmique et permet l'excrétion du virus vers l'extérieur.

## Remarque

Le virus peut, sous forme de DNA, persister dans certaines cellules. Des protéines de régulation assurent probablement l'arrêt de l'expression du DNA hormis les gènes de latence. Des facteurs déclenchants de **nature inconnue** ("stress", soleil,...) peuvent assurer le réveil ou réactivation, souvent liée à un **déficit de l'immunité cellulaire**. Une **cancérisation** cellulaire est possible.

# 2. L'HERPÈS (HHV1 ET 2 OU HSV1 ET 2)

## 2.1. La maladie

La maladie présente deux phases :

### Une primo-infection

La primo-infection est généralement inapparente avec des vésicules soit buccales (HSV type 1) soit génitales (HSV type 1 et 2). Une gingivostomatite est possible chez le jeune enfant. Le virus, inactivé dans son extension par le système immunitaire, persiste sous forme de DNA dans des **neurones sensitifs** au niveau de ganglions nerveux proches du territoire infecté.



type 1



type génital 2

Pendant cette phase de latence, il semblerait que seul le génome du virus persiste dans les cellules ganglionnaires (ganglion nerveux de la zone infectée) sous la forme d'épisome (génome non intégré) exprimant seulement certains gènes (ICP4 protéine permettant l'établissement et le maintien de l'état de latence).

La séroprévalence est en France de 75 % pour le type 1 et de 15 % pour le type 2. En Afrique, elle est de 40 à 70 % pour le type 2 (génital)

## Des réactivations

Des réactivations sont possibles sous forme par exemple de **bouton de fièvre** (bouquet de vésicules à la jonction muqueuse-peau de la bouche) toujours au même site de l'infection primaire car le virus migre vers la terminaison cutanée de la fibre infectée avant d'infecter les cellules voisines de la terminaison. La cause de la réactivation n'est pas bien comprise : choc nerveux, physique ou chimique ? ultraviolets (exposition solaire) ?



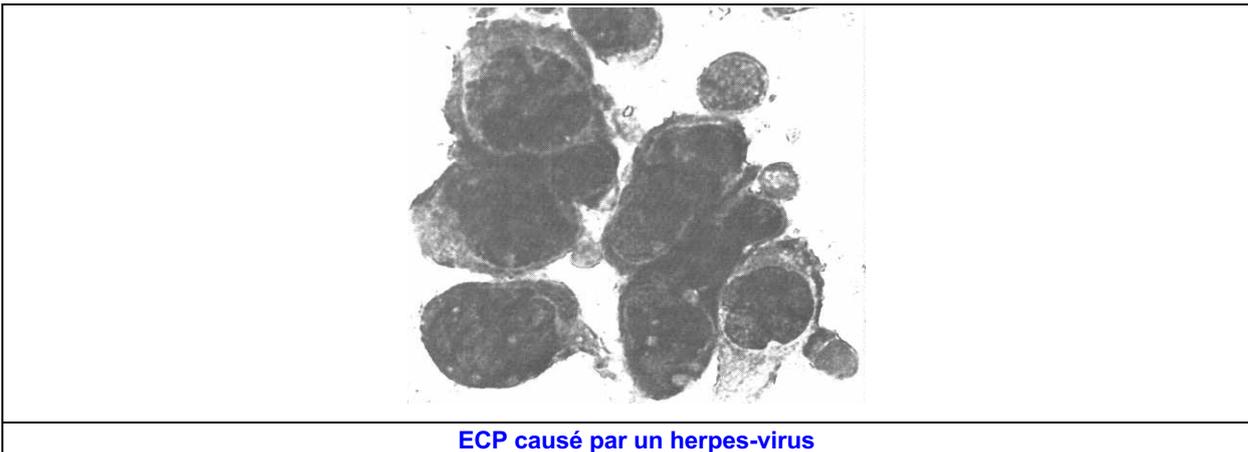
## 2.2. Gravité

Elle n'est grave et dangereuse que dans certains cas particuliers de **sensibilité individuelle** ou **d'immunodépression** avec :

- la **kératite herpétique** pouvant conduire à la cécité
- l'**herpès néonatal** (1 pour 10 000 naissances) avec risque de méningite et encéphalite mortelle à 80 %. Le traitement doit être entrepris au plus vite.
- un **herpès généralisé** chez certains immunodéprimés.

## 2.3. Diagnostic

Le diagnostic direct utilise l'ECP sur cellules de rein de singe (ballonisation des cellules avec margination de la chromatine, formation de syncytium, disparition du nucléole, inclusions éosinophiles), et le diagnostic indirect le titrage des anticorps.



## 2.4. Traitement et prévention

Le traitement utilise l'Iduviran (5-iodo-désoxyuridine incorporée à la place de la thymine), l'Aciclovir ou (=Zovirax®) (acycloguanosine = guanosine modifiée avec désoxyribose non fonctionnel). L'aciclovir, activé par la thymidine Kinase virale, enzyme indispensable à la réplication virale, inhibe les DNA polymérases cellulaire et virale mais uniquement dans les cellules infectées. Il existe des souches résistantes.

La prévention utilise un traitement permanent des immunodéprimés et pour la femme enceinte on conseillera l'accouchement par césarienne.

Il est très probable que la coinfection du HSV 2 avec le HIV favorise les deux virus. L'importance de l'épidémie de sida en Afrique est probablement liée à l'herpès génital : le virus du sida profiterait des dégradations du terrain provoquées par l'herpès.

# 3. VARICELLE - ZONA (HHV3 OU VZV)

## La maladie

### Primoinfection : la varicelle

La **varicelle** est une maladie classique de l'enfance avec une éruption généralisée d'aspect évocateur, et guérissant spontanément. Le nombre de cas de varicelle en France est estimé à 700 000 par an, avec un taux de mortalité de 0,4 pour 100 000 (1,4 à 2 aux USA), 3000 hospitalisations, et 20 décès par an en France. 90% des cas surviennent avant 10 ans, et les complications concernent avant tout les plus de 10 ans (70 % des décès). Le VZV est un virus strictement humain existant à l'état endémique dans le monde entier.

La varicelle est la primoinfection au **VZV**. Le virus pénètre par les voies respiratoires, se multiplie dans les cellules épithéliales de l'oropharynx, de l'appareil respiratoire supérieur et de la conjonctive, se dissémine par les ganglions lymphatiques régionaux, où il se multiplie et provoque une **première virémie**. Il se multiplie alors dans les macrophages. Une réponse immunitaire se développe mais n'empêche pas une **deuxième virémie** (pendant les 5 derniers jours de l'incubation et les 24 premières heures de l'éruption) qui conduit les macrophages vers les cellules épithéliales de la peau et des muqueuses. Une vascularite des petits vaisseaux se déclenche par la multiplication virale dans les cellules des capillaires cutanés provoquant la formation des lésions bulleuses contenant de grandes quantités de VZV, de fibrine et de cellules dégénérées. Les leucocytes envahissent ensuite ces lésions et la résorption du liquide conduit à la formation des croûtes. La cicatrisation ne laisse en général pas de traces. Le poumon peut être atteint de même que le foie ou le système nerveux (2 à 4 pour 10 000 varicelles aux USA).

On estime qu'à l'âge de 14 ans, 90 % de la population est immunisée et que 5 femmes sur 10000 risquent de faire une varicelle durant leur grossesse. (option bio 183 - 4 avril 1997)

Voir pour information l'article du Monde reproduit à la fin.



### Réactivation : le zona

Le **zona** est une réactivation du virus de la varicelle resté "caché" dans un neurone d'un ganglion sensitif après la primoinfection, la varicelle. 21 % des sujets sains de plus de 60 ans possède du VZV dans les cellules mononucléées (démonstration par amplification génique). La virémie est nulle. L'infection se traduit par l'atteinte des extrémités nerveuses du territoire correspondant au ganglion, provoquant un prurit intense et difficile à supporter.

### Complications

Il existe un risque pour le fœtus : des foetopathies sont possibles de même qu'une varicelle néonatale ou un zona néonatal.

**Remarque** : la varicelle est une maladie bénigne sauf si elle est contractée en début de grossesse avec des risques de séquelles chez l'enfant (durant 20 premières semaines).

## Diagnostic

Le virus peut être cherché dans les vésicules, les anticorps antiviraux dans le sang. La prévention peut utiliser une immunisation passive par IgG et un vaccin vivant (souche japonaise 1972, peu utilisée en France). Un traitement par Aciclovir est possible.

## Prévention (VACCINATION)

(voir Médecine et maladies infectieuses de juillet 2004)

Le vaccin, inventé en 1970, est constitué d'une souche de virus atténué thermosensible (ne cultive pas au delà de 39 °C) appelée OKA, nom de l'enfant ayant fourni un virus peu virulent, atténué ensuite par passage sur cellules HELF à 34 °C.

Il est produit sur cellules MRC5. Son efficacité dépend de la couverture vaccinale, importante aux USA. Sa généralisation n'est pas prévue en France actuellement bien qu'elle diminue de 80 % des hospitalisations et décès aux USA. Toutefois, un vaccin tétravalent, ROR + Varicelle, est mis sur le marché en 2005. On se pose la question de l'effet de la vaccination systématique sur la gravité de la maladie chez l'adulte et l'incidence du zona de l'adulte (La Recherche n°385 - avril 2005)

# Lectures

## o MÉDECINE (18 août 2000) :

Une épidémie de varicelle a frappé plus de 130 000 personnes au cours des huit dernières semaines en France métropolitaine, selon une estimation du réseau de surveillance Sentinelles-Inserm. Le nombre de nouveaux cas par semaine a dépassé le seuil épidémique pour la huitième semaine consécutive, avec 37 cas pour 100 000 habitants. Durant la semaine du 7 au 13 août, le seuil épidémique national, fixé à 22 cas pour 100 000 habitants, a ainsi été dépassé dans le Nord-Pas-de-Calais (171), la Bretagne (43), le Midi-Pyrénées (30) et la Picardie (24). 60 % des patients avaient moins de 5 ans, 33% entre 5 et 14 ans, et 7 % 15 ans et plus. " Cette épidémie, saisonnière, est légèrement plus prolongée que lors des années précédentes ", commente le docteur Laurent Letrilliart du réseau Sentinelles-Inserm.

## Complément : Haro sur la varicelle!

LE MONDE/JEUDEI 18 MARS 2004 ÉRIC FOTTORINO

LA GUERRE des boutons est déclarée. C'est officiel. Et comme on disait gamins, c'est sûr et certain. Quelle tristesse! Cette fois l'enfance est bien finies ! on déclare la guerre aux maladies réservées aux petits

L'affaire est grave. Hier, au Salon de la médecine qui vient de commencer à Paris, les spécialistes de la vaccination ont annoncé l'arrivée d'une nouvelle piqûre. Pour lutter contre quoi? Contre la varicelle.

Eh oui! La bonne, la belle varicelle qu'on faisait rimer avec vermicelle, la varicelle des familles qui nous cloîtrait quelques jours à la maison et nous faisait sécher l'école à bon compte la vieille varicelle chérie qui nous écorchait un peu l'abdomen mais nous valait bonbons et consolations, voilà que la médecine veut la zigouiller.

D'après les carabins qui nous promettent une vie sans varicelle, il ne faut pas rigoler avec cette maladie qu'on croyait exclusivement autorisée aux enfants. Elle peut frapper jusqu'à 20 ans bien sonnés. Pis, elle provoque parfois de fâcheuses complications.

Et la faculté de nous énumérer les dangers courus à cause d'une varicelle particulièrement virulente. Ce n'est pas la peste ni le choléra, mais tout de même. Le menu des réjouissances est salé infections de la peau, encéphalites, septicémies, désordres neurologiques et aussi, ô le vilain mot pneumopathies.

D'accord, ces troubles ne surviennent que dans 3 à 5% des cas. Mais si l'on considère que, chaque année, la varicelle touche 600 000 à 700 000 jeunes, on admet que le vaccin peut être d'un certain intérêt.

Il paraît que les champions du monde de la guerre des boutons sont les Japonais. Depuis trente ans, ils piquent et repiquent contre la varicelle. Depuis 1995, les États-Unis Itou. Et les vilaines éruptions ont presque disparu.

On apprend que la tolérance au vaccin est bonne. Seule une réaction cutanée au point d'injection est constatée de temps en temps. Voilà pourquoi les laboratoires Aventis-Pasteur-MSD lanceront cette nouvelle arme en France à partir du 15 mai.

L'argumentaire déployé n'est pas seulement médical pour justifier d'un prix qui vous donnerait des boutons. 50 euros la piqûre, ce n'est pas donné!

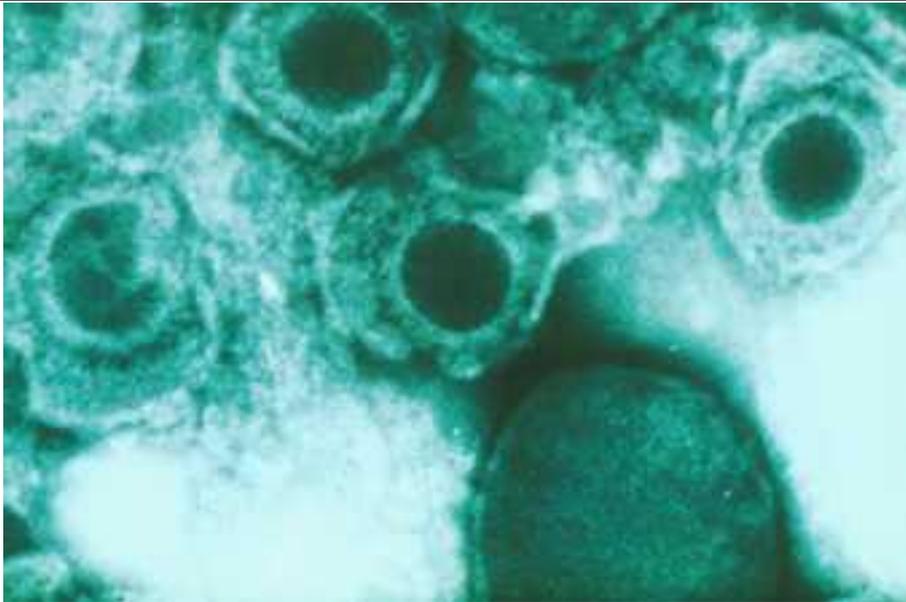
Mais, disent les avocats du vaccin, que représentent 50 petits euros qui peuvent éviter non seulement la maladie, mais aussi le congé forcé d'un des parents, tenu de rester au chevet des chers bambins, au lieu de participer à la production nationale brute et à l'épanouissement du taux de croissance.

Vu comme ça, 50 euros, c'est donné. Il en est pour réclamer le remboursement du remède miracle par la bonne vieille Sécurité sociale, elle aussi menacée d'attraper des boutons. Dans cette hypothèse, les laboratoires vendraient leur vaccin antivarielle pour la somme spasmodique de 70 €. À ce prix-là, on espère que la Ventoline est fournie en prime, en cas de toux subite au comptoir de la pharmacie.

Si la varicelle succombe, que restera-t-il aux petits pour ne pas aller en classe? La coqueluche ? La rubéole ? La scarlatine? Oui, mais ces maladies-là ne sont pas marrantes. Ah si, il y a les oreillons. Lançons un appel solennel non aux vaccins contre les oreillons! À l'approche de Pâques, sûr que les enfants ont encore envie de ressembler à de gros oeufs enrubannés.

Le Monde 7/8 mars 2004

## 4. CYTOMÉGALOVIRUS OU CMV



Le cytomégalovirus est un virus très répandu (80 % des sujets sont infectés chez nous et 100 % dans les pays sous-développés). Il provoque une infection respiratoire. Il est transmis par tous les liquides biologiques et les organes en cas de greffe.

L'infection primaire n'est grave que chez :

- **l'immunodéprimé** (fièvre, pneumonie, atteinte oculaire...) et tout particulièrement les SIDA.
- le **greffé**
- le **foetus** : 1 femme sur deux transmet le virus lors de la grossesse si elle fait une primo-infection. (5 cas d'infections congénitales pour 1000 naissances)
- 30 % des foetus des femmes ayant transmis le virus vont présenter une encéphalite laissant des séquelles psychomotrices importantes. (risque majeur au cours du premier trimestre de la grossesse)

Le virus persiste dans les lymphocytes et peut donc être réactivé de temps à autre. Ces réactivations sont généralement asymptomatiques mais assure la diffusion du virus.

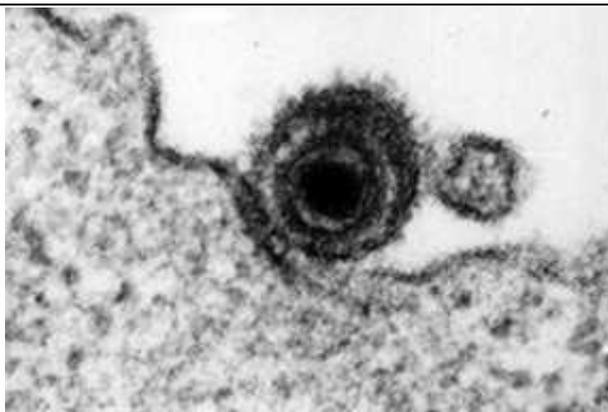
Un traitement à base de Ganciclovir® ou Foscarnet® associé éventuellement à des Id anti CMV est possible.

Exemple d'effets cytopathogènes (lame de l'hôpital BALLANGER Aulnay sous Bois aimablement fournies) : voir diagnostic des viroses.

## 5. EPSTEIN BARR VIRUS (EBV OU HHV5)

### Le virus

L'EBS est un virus de 172 kbases, de 120 à 200 nm de diamètre, mis en évidence dans le lymphome de Burkitt (90 % au moins des cas), tumeur maligne de la mâchoire chez les Africains et dans des cancers nasopharyngés chinois (Canton). D'après RFL 337 (nov 2002), il est cause de la maladie de Hodgkin et retrouvés (son RNA) dans les cellules en cause.



Électronographie de l'EBV

## La maladie

On s'aperçut alors que la plupart des hommes sont séropositifs contre ce virus (séroprévalence de 95 % en France évoluant avec un retard d'apparition dans l'âge).

Une technicienne manipulant de EBV provenant d'un lymphome, a présenté une maladie classique la **mononucléose infectieuse** : grâce à cela on a pu faire le lien : la MNI est due à EBV. Mais la primo-infection n'est cause de MNI que dans 10 % des cas, les 90 autres étant inapparents. (94 % des donneurs de sang ont des Ac anti-EBV)

La MNI se manifeste sous la forme d'une **angine** car la porte d'entrée est la bouche : c'est la maladie du **baiser**. Le virus gagne les tissus lymphoïdes locaux, puis les lymphocytes sanguins. Ces derniers expriment des antigènes viraux en surface (EBNA) et sont la cible de lymphocytes T cytotoxiques ce qui conduit aux signes de la mononucléose infectieuse avec la prolifération lymphocytaire.



Le virus infecte curieusement les lymphocytes B en utilisant, avec la gp350 de son enveloppe, le CD21 (récepteur au composant C3d du complément) ou CR2 selon d'autres sources : il peut se multiplier classiquement avec lyse de la cellule (très faiblement in vivo) ou provoquer une prolifération cellulaire continue ("immortaliser") les lymphocytes B en restant à l'état latent dans la cellule. Cette propriété de transformation cellulaire est utilisée pour conserver les cellules dans le but du séquençage.

Des gènes viraux s'expriment durant la latence permettant le maintien de l'état épisomique du génome viral dans le noyau (gènes EBNA).

Lors de l'infection, les lymphocytes B infectés sont détruits par des lymphocytes T dont la multiplication explique l'hyperlymphocytose.

Le virus persiste dans les glandes salivaires (et peut donc être retrouvé dans la salive), dans les lymphocytes B (ganglions lymphatiques, moelle osseuse) sous forme épisomique.

Le virus est transmissible par voie transplacentaire au fœtus.

## Anomalies chromosomiques

Il déclenche des anomalies chromosomiques dans certaines cellules infectées, anomalies repérables sur le caryotype :



image de caryotype cellulaire d'un malade atteint de lymphome de Burkitt

Ces anomalies sont dans le Burkitt africain, une translocation entre le chromosome 8 (8q24) près du gène c-myc et le chromosome 14 (gène des chaînes lourdes des immunoglobulines) ou le chromosomes 22 (gène des chaînes légères l ) ou le chromosome 2 (gène des chaînes légères k ). Ces anomalies chromosomiques n'existent que dans les cellules tumorales.

L'EBV est mis en cause dans la maladie de HODGKIN (lymphome) avec un risque faible de survenue (1/1000) et donc d'autres facteurs intervenant.

## Diagnostic

Le diagnostic utilise classiquement des tests comme le MNI test et la réaction de Paul Bunnel et Davidsohn et éventuellement l'inversion de la formule sanguine. Toutefois, des tests plus spécifiques sont préférables avec la détection d'anticorps plus spécifiques ou l'amplification génique. Anémie et hyperlymphocytose modérée. Sur lame, polymorphisme des lymphocytes (cellules mononucléées), du petit lymphocyte à l'immunoblaste.

## Antigènes présents

- antigènes précoces présents lors de l'infection active et lors de la latence :
  - LYDMA (Lymphocyt defined membran antigen), Ag de mb des lymphocytes infectés,
  - EBNA (Epstein Barr nuclear Antigen)
  - EMA (Early mb Ag)
  - EA, Ag cytoplasmique, enzymes assurant la duplication du génome viral.
- antigènes tardifs présents seulement lors de l'infection active :
  - S , Ag soluble,
  - VCA (Virus capsid Ag)
  - LMA (Late mb Ag)

## Anticorps

Les Ac recherchés sont avant tout des IgM capables d'agglutiner des hématies de cheval, de boeuf ou de mouton, indépendamment des Ag viraux ! Les Ag en cause sont présents sur de nombreuses cellules, les principaux étant les Ag de FORSSMAN et les Ag de type MNI.

	Ag de FORSSMAN (Ag F)	Ag de type MNI
cellules de rein de cobaye	+	-
hématies de mouton	+	+
hématies humaines A AB	+	-
hématies de cheval	+	+
hématies de boeuf	-	+

## Détection des anticorps du sang (plasma)

### MNI Test :

Il détecte des Ac "hétérophiles" qui ont la propriété d'agglutiner des hématies de cheval : il y a évidemment problème à cause des Ag F.

On réalise donc un test différentiel pour détecter les bons Ac :

	adsorption préalable par hématies de boeuf (élimination des Ac anti MNI) puis agglutination avec les hématies de cheval	adsorption préalable par des cellules de rein de cobaye (élimination des Ac anti AgF) puis agglutination avec les hématies de cheval
cas de la MNI	<b>On ne détecte que les Ac anti Ag F sauf si les Ac anti MNI sont en grand excès.</b>	<b>On détecte les Ac anti-MNI. (ou Ac anti Ag F en excès mais rarissime)</b>
pas de MNI	<b>Agglutination si l'Ag F est présent.</b>	<b>Pas d'agglutination. (ou Ac anti Ag F en excès mais rarissime)</b>

## Sérodiagnostic de PAUL, BUNNEL et DAVIDSOHN

Ce sérodiagnostic est réalisé comme la MNI test en testant des dilutions du sérum et permet donc de trouver le titre du sérum.

## Immunofluorescence

La détection spécifique des Ac contre EBV peut être réalisée par IF, mais est réservée à des laboratoires très spécialisés.

## 6. SARCOME DE KAPOSI

Ce cancer est très lié au **SIDA** : une très forte augmentation de son incidence a été l'un des signes annoteurs de l'épidémie aux USA. Il existe toutefois de façon endémique en Afrique.

Il se caractérise par des **plaques rouges** facile à reconnaître sur la peau.



L'agent est presque assurément un herpes virus nouveau **HHV8**. Sa responsabilité dans le sarcome de Kaposi est nettement établie par les enquêtes épidémiologiques.

Il a été découvert par d'astucieuses techniques de biologie moléculaire consistant à comparer le DNA des plaques et le DNA normal du même individu en provoquant des amplifications sélectives.

Le HHV8 est transmis dans les pays développés essentiellement par les **rapports homosexuels masculins**. Le deuxième mode de transmission non sexuelle, expliquant le sarcome de Kaposi endémique, n'est pas connu (voir RFL déc 1999 n°318).

## 7. AUTRES HHV (6 ET 7)

Médecine et maladies infectieuses 2000.10

### HHV6

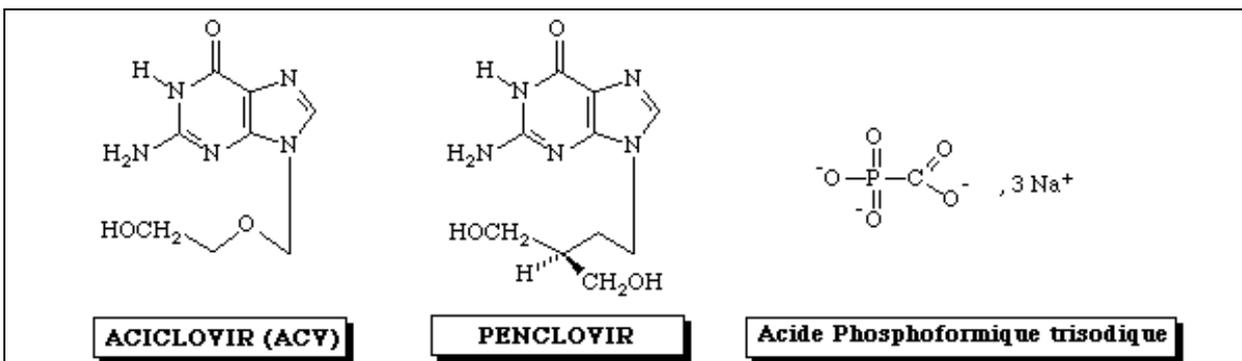
Découvert en 1986, HHV6 est un herpesvirus très proche du CMV, qui infecte les lymphocytes, principalement CD4, et des cellules épithéliales. Il utilise le CD46 pour sa pénétration comme le virus de la rougeole. Il est essentiellement transmis par la salive et la prévalence est de 60 à 70 % en France.

Les maladies provoquées sont variées avec essentiellement des formes inapparentes.

### HHV7

HHV7 est un herpesvirus très proche de HHV6 (60 % d'homologie génétique) utilisant , comme HIV, le CD4 comme récepteur. Prévalence de plus de 90 %. Il pourrait être à l'origine du Pityriasis rosé de Gibert mais est manifestement peu pathogène.

## FORMULES DES MÉDICAMENTS



# Grippe

(article complété par emprunts à un article publié dans la revue [l'OPÉRON 48, revue de l'UPBM](#), article de Karine VOITURIN illustré par Jean-Pierre GUÉHO)

La partie 5. aborde la pandémie 2009 du virus mexico-porcino-humain.

La Grippe est certainement l'infection la plus connue des Français. Tous les ans "on a la grippe".

S'il est vrai que les épidémies sont annuelles, tout le monde n'est pas atteint (1 à 2 sur 30 environ) car on confond malheureusement souvent grippe et rhumes divers. L'identification des virus n'est en général pas réalisée d'où un diagnostic quelque peu aléatoire.

La Grippe est aussi une **maladie redoutable** qui tue, même aujourd'hui en raison de l'importance de l'attaque du système respiratoire. Il faut dire aussi que l'on garde en mémoire la terrible grippe dite espagnole qui en 1918 a décimé dans le Monde entier (sauf l'île de Sainte Hélène au milieu de l'Atlantique Sud), **causant entre 20 et 50 millions de morts**, très approximativement, et dépassant ainsi l'hécatombe de la 1<sup>ère</sup> guerre mondiale.

La grande crainte est l'apparition d'un nouveau virus aussi virulent : la **surveillance des épidémies** est très importante dans le monde entier et l'on espère pouvoir fabriquer le vaccin salvateur avant l'arrivée du virus... En avril 2009, cette crainte est concrétisée par un nouveau virus grippal H1N1 au Mexique.

## 1. LE VIRUS

### Histoire

C'est à l'Institut Pasteur de Paris que Dujarric DE LA RIVIÈRE avait apporté en 1918, la preuve de l'existence d'un « *virus filtrant* » à l'origine de la grippe. Le premier virus grippal humain (type A) fut isolé en 1933, en Grande Bretagne, après injection de produit de prélèvement rhino-pharyngé au furet.

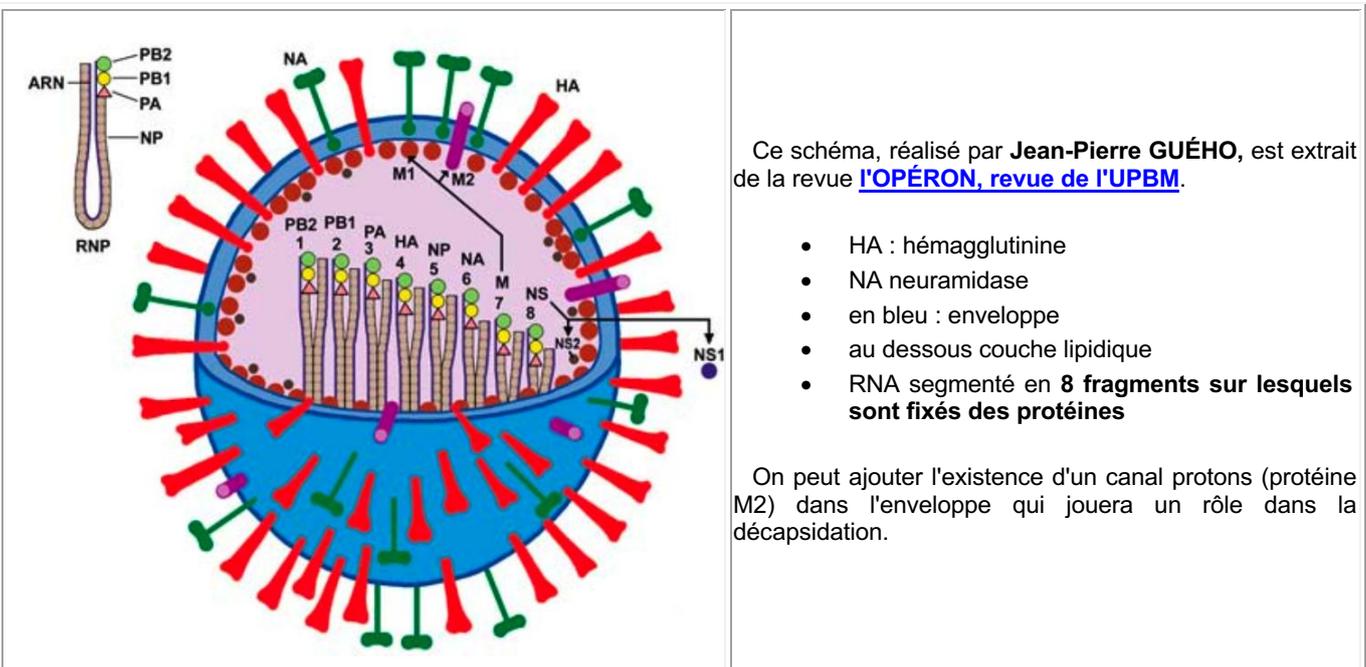
Dès 1931, GOODPASTURE avait réussi à cultiver des virus dans l'oeuf de poule embryonné.

(d'après Pierre Saliou, Délégué Général du GEIG)

### Structure du virus grippal

Virus à **RNA monocaténaire linéaire et segmenté** ( 8 segments formant 8 nucléocapsides ), à symétrie **hélicoïdale**, enveloppé (l'enveloppe porte des spicules ayant des propriétés particulières : HA et NA parfois) de diamètre 100 nm. L'enveloppe le rend fragile : il est en particulier détruit par le désoxycholate. La grippe intestinale n'existe pas et l'on peut avaler ses crachats sans problème !

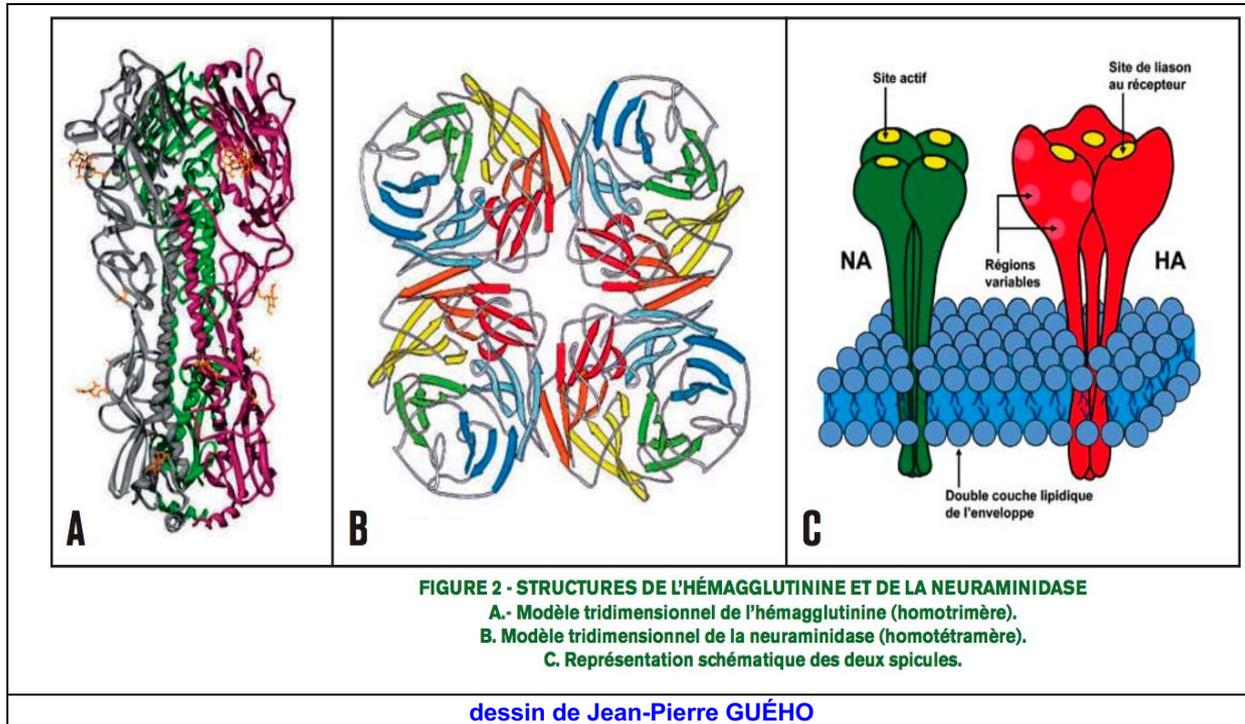
Le virus grippal appartient à la famille des ORTHOMYXOVIRIDAE qui ne contient qu'un genre : le genre : INFLUENZAVIRUS. Il en existe deux types majeurs : **A et B**.



## Structure antigénique

D'un point de vue antigénique on peut distinguer :

- **des Ag d'enveloppe :**
  - HA très immunogènes : Ac inhibant l'héماغglutination (HA) et neutralisant l'ECP viral
  - NA moins immunogène : Ac non neutralisant
  - une hémolysine (active sur les hématies de poule) : Ac inhibiteurs de l'hémolysine et de l'héماغglutination (HA).
- **des Ag internes** qui sont des Ag nucléocapsidiques donnant lieu à l'élaboration d'Ac souvent révélés par réaction de fixation du complément.



Remarque :

la variabilité antigénique : les virus sont soumis à des variations antigéniques au niveau de leurs antigènes d'enveloppe HA (15 sous-types pour le virus A de H1 à H15) et NA ((9 sous-types pour le virus A de N1 à N9) ce qui explique pourquoi on peut contracter plusieurs fois la grippe.

Des variations existent bien entendu pour chaque sous-type.

Les grandes pandémies sont liées à une "**cassure antigénique**" quand l'antigène H, et parfois N, changent totalement. Les malades sont alors souvent des sujets jeunes et la mortalité, de 2,5% en début de pandémie, passe à 6 % à la fin, montrant une augmentation de la virulence du virus dans le passage d'un individu à un autre (sélection progressive de virus plus virulents) ou une réaction d'hypersensibilité particulière pour des individus naïfs (immunologiquement).

## 2. LE CYCLE DE MULTIPLICATION (5 À 10 h)

### 2.1. Étape : fixation sur la cellule cible (adsorption) - pénétration - décapsidation

Avant d'atteindre les cellules du tractus respiratoire, le virus doit franchir le mucus : la neuraminidase facilite ce transfert en fluidifiant le mucus.

Il se fixe sur les cellules par ses spicules constitué de l'héماغglutinine et le récepteur cellulaire est un acide sialique (= acide N-Acétylneuraminique) porté par une glycoprotéine membranaire. Le virus grippal va entrer par pinocytose : il est inclus dans une vacuole et ne fusionne donc pas son enveloppe et la membrane plasmique.

### 2.2. Étape : synthèse du RNA viral messenger et des protéines virales

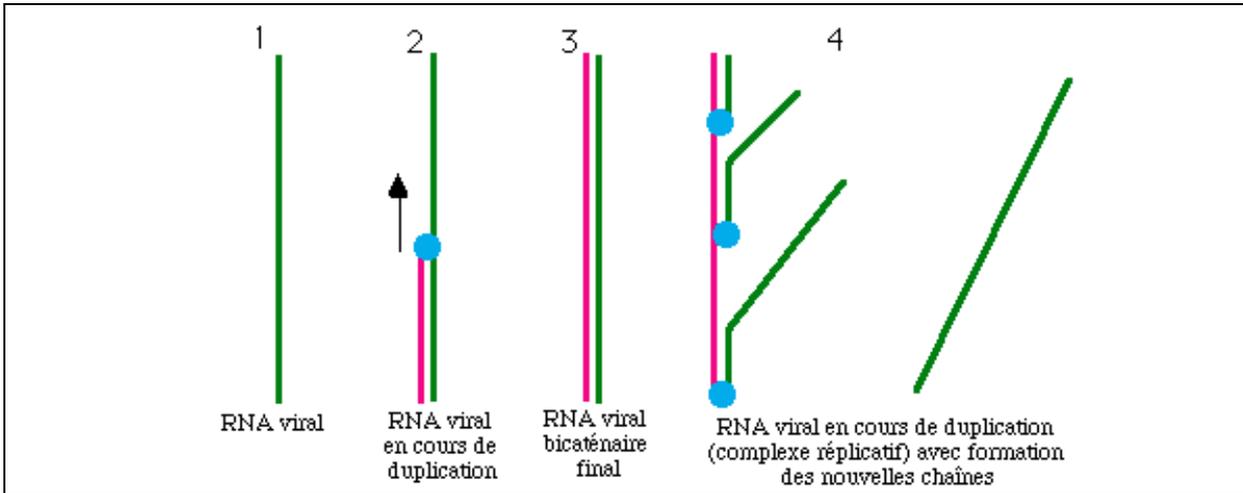
Le virus reste dans le cytoplasme dans un premier temps.

La fusion avec un lysosome de la vacuole d'endocytose est précédée par l'entrée d'ions H<sup>+</sup> grâce au canal protons, entrée qui fragilise la nucléocapside.

La membrane de la vacuole d'endocytose et l'enveloppe virale fusionnent libérant la nucléocapside fragilisée qui relargue les complexes ribonucléiques dans le cytoplasme. Ces derniers migreront vers le noyau.

Son RNA n'est pas, comme pour le virus polio, un RNA messager (+) mais son complément (-). Il doit donc être transcrit en RNA messager pour permettre la synthèse des protéines. Il faut pour cela une **RNA polymérase RNA dépendante** : un tel enzyme n'est pas présente dans la cellule eucaryote : le **virus doit donc l'amener avec lui**.

Une fois ce RNA synthétisé, synthèse qui nécessite d'ailleurs des amorces cellulaires (des RNA messagers de la cellule hôte), la synthèse des protéines peut commencer, ainsi qu celle du RNA - à partir de la matrice RNA +. La synthèse des protéines a probablement lieu dans le REG, celle des RNA ?.



## 2.3. Étape : assemblage de la nucléocapside

Le RNA et les protéines de la nucléocapside migrent vers le noyau pour s'y assembler en nucléocapside.

## 2.4. Étape : assemblage des virions

La nucléocapside formée dans le noyau migre ensuite vers le cytoplasme.

Les protéines virales d'enveloppe sont synthétisées dans le REG et intégrées dans la membrane. Elles évoluent ensuite par le système membranaire pour former des vacuoles qui vont finalement s'intégrer à la membrane plasmique, hémagglutinine et neuraminidase exposées vers l'extérieur. Un bourgeonnement se forme.

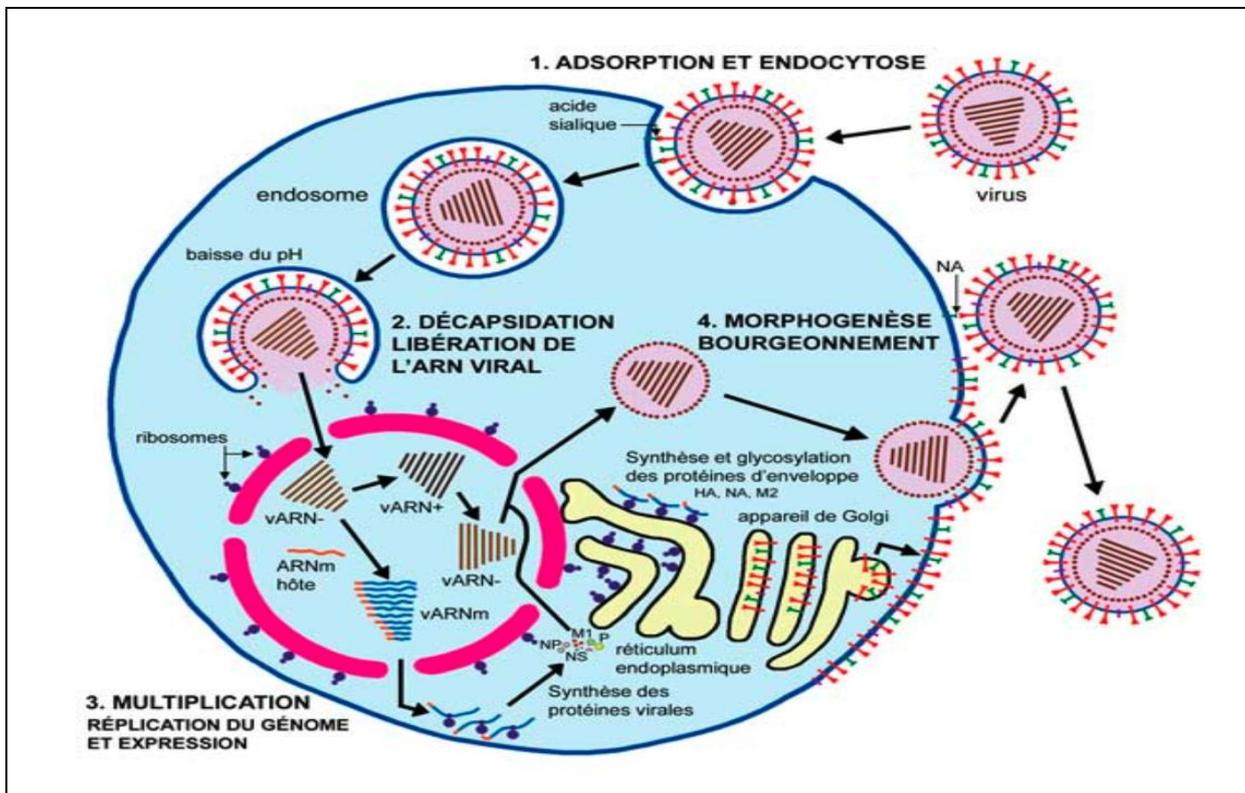
Les nucléocapsides se logent ensuite dans les zones bourgeonnantes. Le bourgeon entraîne ensuite l'ensemble dans un virion qui est libéré. La neuraminidase évite la fixation sur la cellule du nouveau virion par destruction des acides sialiques de la glycoprotéine récepteur.

Remarque : il est intéressant de faire la correspondance entre RNA du génome et protéines :

- RNA 1, 2, 3 correspondent à trois éléments formant la transcriptase (pour le 2, en plus une protéine mitochondriale proapoptotique)
- RNA 4 : HémAgglutinine
- RNA 5 : NeurAmidinase (sialidase)
- RNA 6 : NucléoProtéine (deux types antigéniques déterminent le type A ou B de virus, le 2<sup>e</sup> étant strictement humain) protéine qui structure la transcriptase
- RNA 7 : M1 protéine membranaire de contrôle du bourgeonnement, qui est une pompe à protons (protéine M2)
- RNA 8 : NS1 et NS2 (appelée NEP aujourd'hui) protéines non structurales (non retrouvées dans le virion). NS1 inhibe la **production d'interféron de type 1** par la cellule infectée. NEP (ou NS2) médie l'export extranucléaire des protéines de la transcriptase et est une molécule régulatrice.

## 2.5. Schéma d'ensemble

Ce schéma a été réalisé par Jean Pierre GUÉHO pour la revue l'OPÉRON, revue de l'UPBM.



Cycle de multiplication du virus grippal (dessin de Jean-Pierre Guého)

## 3. LA MALADIE ET SON ÉPIDÉMIOLOGIE

### 3.1. La maladie

Les épidémies, hivernales, apparaissent brusquement et se diffusent très rapidement, pouvant être mortelles chez les personnes âgées, étant plus fortes chez les femmes enceintes et les jeunes enfants que chez les adolescents et les adultes. Chaque année, en France, 2 à 7 millions de personnes sont malades avec en moyenne 2000 à 4000 décès.

Elles sont parfois très importantes et qualifiées de pandémies. Au cours du XXe siècle, trois grandes pandémies ont atteint la Terre entière :

- la grippe dite "espagnole" de 1918 (20 à 100 millions de morts dans le monde, virus H1N1)
- la grippe "asiatique" de 1957 (4 millions de morts, virus H2N2)
- la grippe de "Hong Kong" de 1968 (2 millions de morts, virus H3N2).

La grippe saisonnière provoque, d'après l'institut Pasteur, 3 à 5 millions de cas graves et 250 à 300 000 décès par an.

La grippe est une infection localisée. La contamination se fait par l'intermédiaire des gouttelettes de PFLUGGE émises par les malades et inhalées par les sujets sains. L'infection se fait par le tractus respiratoire et le virus se fixe sur les membranes des muqueuses du nez, de la gorge, de la trachée artère et des bronches. La période d'incubation est de un à deux jours, suivie d'une inflammation et nécrose des cellules ciliées et des cellules à mucus. La NA virale abaisse la viscosité du flux muqueux.

Le décès des patients est fondamentalement lié aux surinfections microbiennes. Toutefois, chez certains individus jeunes, une sorte d'hypersensibilité au virus conduit très rapidement au décès en raison d'une libération massive de cytokines comme on peut parfois le constater avec le LPS des *Neisseria meningitidis* ou des Entérobactéries pathogènes. Il pourrait aussi s'agir des effets d'une infection primaire contre laquelle ces patients ne savent pas réagir. Le mécanisme est à préciser...

### 3.2. Diagnostic

Le diagnostic repose :

- **essentiellement sur la clinique** en période épidémique : début très brutal, individu très affaibli.
- rarement sur la **détection des Ag viraux** par IF directe, immunoenzymologie ou par mise en évidence des ECP sur culture de virus sur œuf embryonné (formation de syncytium et présence d'inclusions cytoplasmiques éosinophiles). La PCR peut être utilisée et l'est de plus en plus pour affirmer l'épidémie et connaître l'agent responsable (le type de virus).
- rarement sur la **détection des Ac** : On travaille sur deux sérums : un recueilli précocement, un tardif.

Sur ces deux sérums, on réalise :

- soit une réaction de fixation du complément
- soit une réaction d'inhibition de l'héماغglutination (comparable à celle de la rubéole)
- soit parfois réaction de neutralisation (mais assez rare)

### 3.3. Traitement

Un nouveau médicament, en plus du Tamiflu, est proposé pour le traitement, le RELENZA inhibiteur de la neuramidase. Il est difficile d'apprécier aujourd'hui son efficacité. La diffusion du virus est rapide et générale. Lors de l'épidémie de grippe dite "espagnole", le monde entier fut atteint sauf une petite et célèbre île du sud Atlantique, Sainte Hélène. Chaque hiver, la diffusion est surveillée : de très nombreuses personnes sont atteintes, parfois des millions en France. Circulent tous les hivers deux souches de virus A (H1N1 et H3N2) et un virus B (La recherche mars 2002).

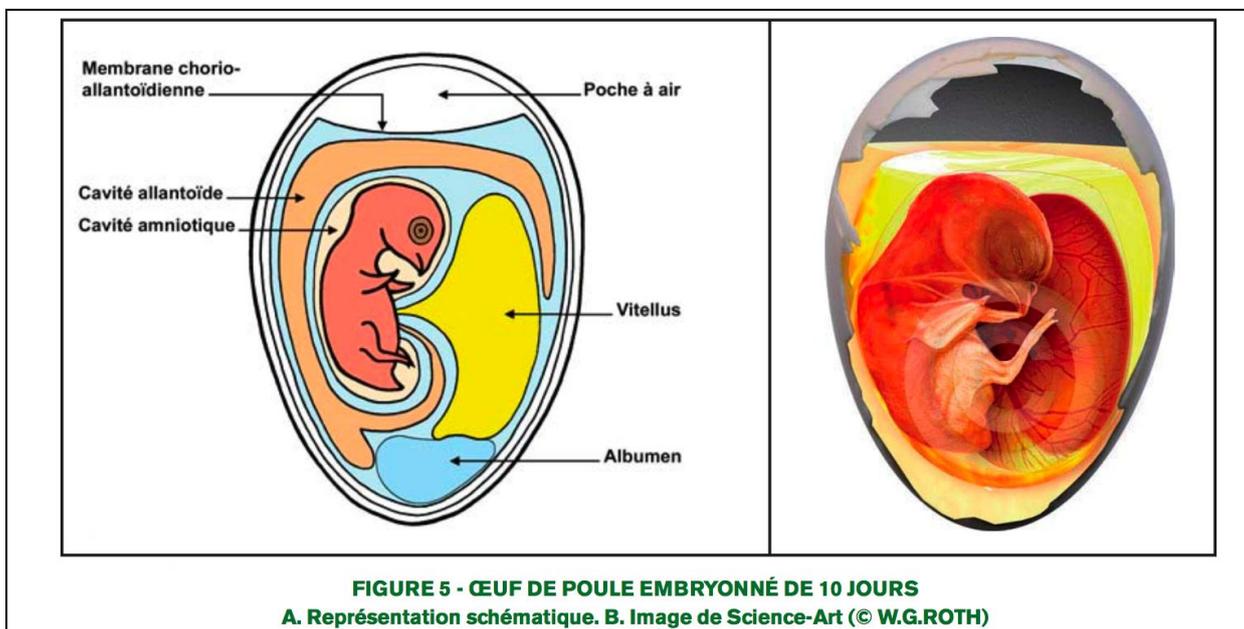
Le traitement des malades repose sur celui des surinfections bactériennes, cause majeure de mortalité. La lutte contre la fièvre et celle contre la toux sont évidemment importantes pour le malade. Les antiviraux sont malheureusement très rapidement rendus inefficaces par des résistances.

Une animation intéressante et d'actualité sur la grippe, signalée par Laurent MARTORELL : <http://www.pharmasquare.org/flash/Tamiflu.html#Tamiflu>

### 3.4. Prophylaxie

La prévention repose essentiellement sur la **vaccination**. Les études épidémiologiques ont montré son importance pour la réduction de la mortalité des personnes âgées conduisant à leur rembourser le vaccin en France (à partir de 65 ans depuis 2000).

La technique de **culture sur oeuf de poule embryonné** mise en place par GOODPASTURE en 1931, permit à Smith et Francis de préparer aux États-Unis les premiers vaccins inactivés dont l'efficacité était encore douteuse. Mais c'est Jonas SALK qui, encouragé par les autorités militaires américaines, prépara le premier vaccin efficace à grande échelle en purifiant et en inactivant le liquide allantoïque ensemencé. Ce vaccin fut utilisé pour vacciner le Corps Expéditionnaire américain en Europe en 1944-1945. Dès 1947, le laboratoire de la grippe récemment créé à l'Institut Pasteur de Paris, dans lequel venait d'entrer Claude HANNOUN, prépara un vaccin par la même technique. Jusqu'en 1968, la vaccination contre la grippe resta assez confidentielle (d'après Pierre Saliou, Délégué Général du GEIG).



Le vaccin est toujours préparé par **culture de virus sur oeufs embryonnés et tués par la  $\beta$ -propiolactone** (=oxétan-2-one) (sans traces des protéines de l'oeuf ou d'antibiotique). Il semble toutefois possible de le produire sur culture de cellules.

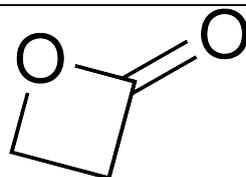


Figure –  $\beta$ -propiolactone (=oxétan-2-one)

Ce vaccin est polyvalent et contient une ou deux souches de **Myxovirus influenzae A** et une souche de **B** dont on modifie les génomes (?) pour l'adapter aux variations très fréquentes de ce virus. La surveillance mondiale des épidémies permet cette anticipation .En France elle est réalisée par le groupe bien nommé GROG créé en 1984. On craint toutefois une **cassure majeure**, c'est à dire une modification importante d'un des antigènes (H ou N) conduisant à des souches de haute virulence, particulièrement sur les sujets neufs.

Il semble que la virulence des souches aviaires soit liée à une hyperproduction de cytokines, en particulier le TNF alpha dont la production massive provoquerait, au niveau respiratoire, une hyperinflammation cause des troubles et des surinfections bactériennes (La Recherche n°361, fév 2003 page 21).

En 1958, le virus de la pandémie H2N2 (grippe asiatique) remplaça dans le vaccin le premier virus A (H1N1).

Pendant la pandémie de 1968, aux États-Unis, le vaccin H2N2 s'était avéré inefficace contre le nouveau virus H3N2. Comme il n'apparaît en Europe qu'en 1969, un vaccin adapté a pu être fabriqué à temps.

En 1977, la réémergence du H1N1 (grippe russe) conduit à sa réintroduction dans le vaccin.

Pour la campagne 1999, les vaccins contiennent :

- - la souche A/Sydney/5/97 (H3N2)
- - la souche A/Beijing/262/95 (H1N1)
- - le souche B/Shandong/7/97

Pour la campagne 2002-2003, ce sont :

- - la souche A/Moscow/10/99 (H3N2)
- - la souche A/New Caledonia/20/99 (H1N1)
- - la souche B/Hong Kong / 330/2001

Dans le cas du virus grippal, la grande variabilité est liée à des échanges ou des recombinaisons entre des virus grippaux humains et animaux. Une infection mixte conduit à des recombinants en raison de la fragmentation du génome : on peut imaginer que 6 RNA de virus du canard s'associent dans une particule virale avec 2 RNA du virus du porc.

D'après Antoine DAUCHIN (La Recherche n°281 nov. 95 p 76) le virus grippal est un virus des oiseaux, en particulier le canard. Comment passe-t-il du canard à l'homme ? Il semble que ce soit la faute des Chinois ! En effet, on élève traditionnellement le cochon en Chine ainsi que le canard. Des variants du virus du canard peuvent s'adapter au cochon et du cochon à l'homme... Voilà pourquoi les gripes sont asiatiques !

En 2005-2006, la crainte d'une pandémie grave liée à un virus A H5N1 d'origine aviaire relance la recherche sur les vaccins. Deux créations récentes similaires (Le Monde 7 février 2006) : un **adénovirus recombiné** responsable de rhumes chez l'homme, exprimant l'hémagglutinine (en partie ou totalement?) d'un virus grippal ayant tué un Vietnamien en 2004. Le vaccin semble constitué de cet adénovirus sans qu'il soit possible de savoir s'il est vivant ou mort

(voir Le Monde 19/20 septembre 1999, revue de la SFM décembre 2003)

## 4. LA GRIPPE AVIAIRE

Quelques commentaires **subjectifs** et informations glanées

Depuis quelques années, les instances gouvernementales de tous les pays (riches) et l'OMS ont une peur panique devant le risque d'une nouvelle pandémie de type 1918. Des mesures de détection, puis de destruction des volailles atteintes sont prises sans oublier le confinement des malades. Des antiviraux, des masques... sont stockés en grande quantité sans qu'on sache s'ils ont une utilité quelconque : déjà des résistances au "tamiflu" sont apparues alors qu'il n'y avait que peu de malades, détectés du moins.

### Infections chez les oiseaux

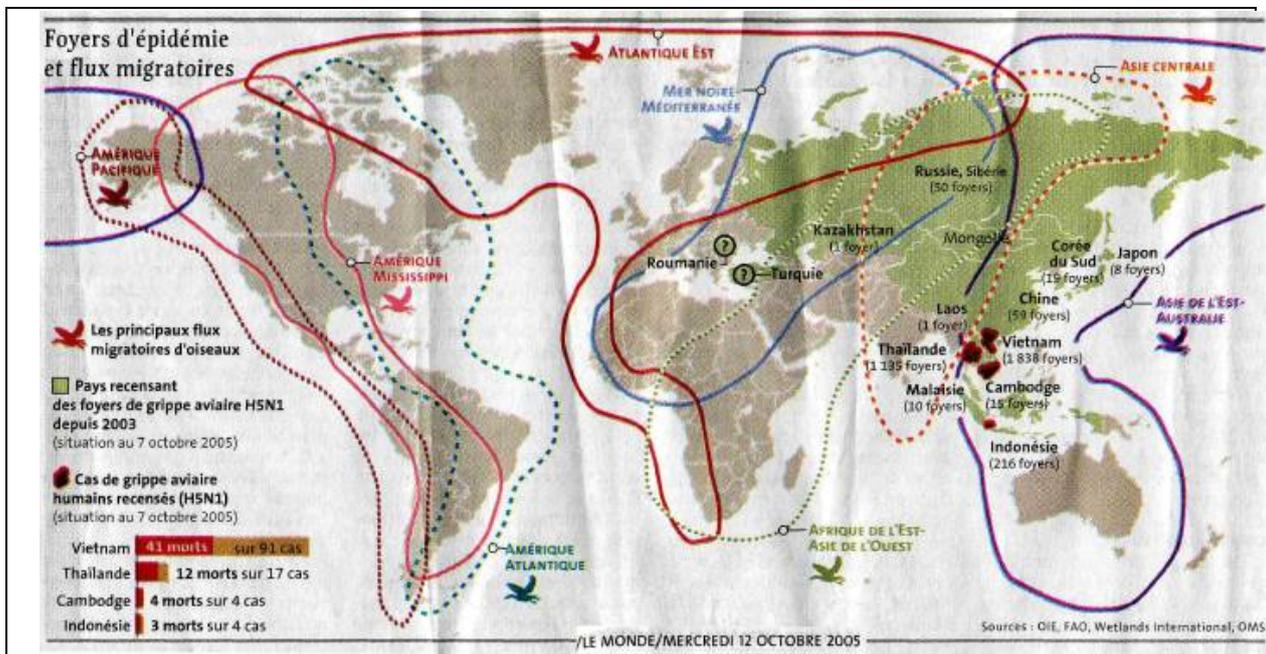
On recherche le virus dans l'appareil respiratoire des oiseaux MAIS aussi dans les fientes. Cela pose un problème particulier car le virus est détruit, dit-on, par l'acidité gastrique et, s'il résiste, par la bile, détergent qui lyse (ou lyserait) les membranes cellulaires donc l'enveloppe du virus grippal.

Il semble que le virus grippal ait, chez les oiseaux mais pas chez l'homme, un tropisme vers les cellules intestinales. Comment s'y rend-il ? Mystère ! On peut évidemment émettre des hypothèses simples comme un passage par le sang et une infection "par derrière" des entérocytes... À moins que les sécrétions digestives des oiseaux n'aient pas les propriétés prêtées à celles des mammifères...

Enfin, il semble que la contamination des oiseaux soit respiratoire, y compris par des aérosols provenant des fientes.

### Oiseaux migrateurs

Une infographie du Monde montre les courants migratoires des oiseaux. On peut constater que les oiseaux voyagent plus que les hommes ! Qu'ils transportent des virus ne fait aucun doute ! Doit-on pour autant les tuer tous ! Une controverse importante sur le voyage du virus : les animaux malades sont tués par le virus et ne migrent pas. Il semble pourtant exister des porteurs asymptomatiques.



On affirme que les oiseaux migrateurs répandent le virus H5N1. Il semble pourtant suivre aussi la voie du transsibérien... Prendra-t-on la mesure nécessaire : supprimer tous les voyages humains entre les pays présentant des foyers de grippe aviaire et les pays "sains" ? Et quelles mesures prendrait-on en France si un foyer se déclarait dans un département donné : on ferme ses frontières comme pour Tchernobyl ?

Et il faudrait s'étonner du nombre réduit de cas déclarés en Chine et dans le SE asiatique et surtout du grand saut du virus entre ce SE asiatique et la Turquie... puis maintenant l'Europe et l'Afrique (Nigéria).

On voit, dans les reportages télévisés des choses surprenantes : abattage systématique des oiseaux domestiques mais pas des pigeons dans les villes, collecte par les enfants sans protection des mêmes oiseaux, impossibilité de ramassage en Indonésie...

Les Occidentaux apeurés sont incapables de comprendre qu'entre la grippe, même très mortelle, et la famine, il est des pays où le choix est très simple, où même il n'y a pas de choix.

Il me semble donc illusoire d'arrêter une épidémie inévitable par les mesures ridicules prises du genre enfermer les volailles domestiques pour leur éviter un contact avec un migrateur, ou stockage massif de médicaments inefficaces, coûteux et qui vont périmer avant d'être utilisés ou seront utilisés en dépit du bon sens. Tout cet argent aurait pu être utilisé avant, peut être, pour éviter la propagation virale, mais c'est facile à dire, plus difficile à faire !

Ajoutons que le seul cas français a été découvert dans un élevage FERMÉ dans l'Ain !!! Le rôle des migrateurs paraît donc illusoire.

Enfin, les voyages des oiseaux sont parfois liés à l'homme : il s'agit du transfert des poussins "fabriqués" en Chine et envoyés dans le monde entier...

## 5. UNE NOUVELLE PANDÉMIE EN 2009

*(les opinions personnelles émises ne peuvent engager que leur auteur)*

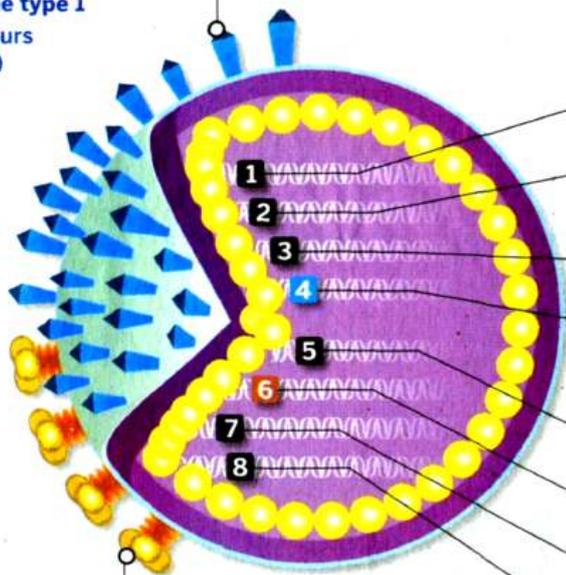
Une nouvelle pandémie apparaît en 2009 au Mexique (et aux USA) liée à un virus de type H1N1 manifestation bien adaptée à l'homme et résultant des habituelles recombinaisons, et possédant donc des RNA de type aviaire et porcine (voir schéma extrait du MONDE). Du Mexique et des USA, cette grippe parcourt le monde, via les voyageurs mais aussi d'homme à homme. La mortalité est limitée dans l'immédiat, mais on s'attend à un épisode grave dans l'hémisphère Sud en 2009, puis dans le Nord à la fin de l'année.

## Fiche d'identité d'un virus inédit

**HA :**

**Hemagglutinine de type 1**

(se lie aux récepteurs des cellules hôtes)



**Patrimoine génétique**

(fragments d'acide ribonucléique)

**ORIGINE**

**PB2 :**

Aviaire nord-américaine

**PB1 :**

Humaine (déjà présent dans un virus H3-N2 de 1993)

**PA :**

Aviaire nord-américaine

**HA :**

Porcine (présent dans la souche du virus de la « grippe espagnole » de 1918)

**NP :**

Porcine nord-américaine

**NA :**

Porcine eurasiennne

**M :**

Porcine eurasiennne

**NS :**

Porcine nord-américaine

**NA :**

**Neuraminisage de type 1**

(aide à enclencher l'infection)

Le Monde 2 mai 2009

L'identité du responsable de la grippe qui depuis une semaine fait trembler le monde se précise. Mais son origine reste inconnue. Il s'agit d'un virus à ARN simple brin de la famille des *Orthomyxo viridæ*, de genre *Influenzavirus*, de type A, de sous-type H1N1. Ses huit gènes mis en ligne sur la base de données du National Center for Biology Information (NCBI) américain révèlent un cocktail inédit : ils proviennent de virus apparus à des époques différentes, dans des zones géographiques variées, qui s'épanouissent chez le porc, les oiseaux et l'homme.

Infographie du Journal LE MONDE du 2 mai 2009

Statistiques au 11 juin 2009 (OMS) : (cas déclarés...)

- États-Unis ..... 13217 (27 morts)
- Mexique ..... 6242 (108 morts)
- Canada ..... 2446 (4 morts)
- Chili ..... 1694 (2 morts)
- Australie ..... 1307
- Royaume-Uni .... 622
- Japon ..... 518
- Espagne ..... 357
- Argentine ..... 256
- Panama ..... 221
- TOTAL ..... = 28 774 (144 morts)

D'autres pays sont atteints, avec moins de 221 cas, notamment la France (73), l'Allemagne, l'Égypte, Israël, Inde, Chine, Corée du Sud...

La seule mesure sérieuse pour limiter l'impact de la pandémie sera la vaccination : l'utilisation de masques, la fermeture des commerces et des administrations, l'utilisation d'antiviraux... ne sont que des leurres destinés à satisfaire le peuple qui imaginera que les gouvernants s'occupent de ses problèmes. La diffusion rapide du virus, l'apparition de foyers sans lien avec un voyageur, montrent clairement qu'il sera très difficile de lutter, dans les pays pourtant riches, contre la diffusion virale, montrant l'existence probable de porteurs asymptomatiques, notion inconnue jusqu'alors.

Cette vaccination devrait être possible assez rapidement, sachant que la fabrication demande du temps. Un choix délicat se pose entre vaccination contre la grippe saisonnière habituelle et la nouvelle grippe, car il faut déterminer laquelle sera la plus mortelle !

L'OMS a fixé la souche vaccinale nécessaire : "A/California/07/2009 (H1N1) v".

Il manque des informations sur les techniques utilisées pour typer le virus, c'est-à-dire affirmer qu'il s'agit bien du nouveau virus apparu au Mexique (dit mexicain, porcine... mais restant H1N1 comme un des virus A de la grippe saisonnière). Si vous avez des détails, envoyez un courriel et j'intégrerai les informations avec mention d'origine.

# DOCUMENTS COMPLÉMENTAIRES

## Sérotypes des virus grippaux

(Berkaloff et Le Monde)

1918	HswN1 grippe espagnole (H provenait probablement du virus du porc) ou H1N1 selon les sources.
1929-47	HoN1 (Puerto Rico)
1946-57	<b>H1N1</b> (Fort Monmouth) Note : Ho, Hsw et H1 sont très proches et souvent notés H1
1957-68	<b>H2N2</b> grippe asiatique (Singapour)
1968-...	<b>H3N2</b> grippe de Hong Kong. Tous ? les virus actuels sont de type H3N2 mais avec des variations mineures.
1997	<b>H5N1</b> virus aviaire apparu à Hong-Kong provoque la mort de six personnes mais sans épidémie massive. Un million de poulets ont été abattus...
2003	<b>H5N1</b> virus aviaire revient !
2005-2006	Encore <b>H5N1</b> virus aviaire revient !!!!!
2009	<b>H1N1</b> nouveau en provenance du Mexique (ou d'Amérique du Nord...)

## À la recherche du virus de la grippe "espagnole" 1

Il est difficile de comprendre comment le virus de la grippe de 1918 a pu causer autant de morts, sachant que la guerre n'a pu que favoriser, par l'état sanitaire des populations, son action délétère.

Retrouver un ancien virus n'est pas tâche facile. Pourtant, une équipe américaine a pu en 1998, retrouver sa trace dans des cadavres de morts de grippe qui sont restés congelés dans un sol restant en permanence congelé (permafrost), en particulier chez une femme inuit d'Alaska. La biologie moléculaire a été mise à contribution.

Les conclusions apportées sont que ce virus est bien différent des virus actuels. Il avait déjà commencé d'infecter l'espèce humaine depuis 1900 environ et est devenu brutalement de virulence accrue et de grande contagiosité en 1915. Les études en cours devraient permettre de comprendre ces propriétés singulières.

(voir Le Monde du 18 février 1999 : "Les généticiens décryptent le virus de la grippe espagnole" JY NAU)

## À la recherche du virus de la grippe "espagnole" 2

Courte histoire du vaccin grippal

Pierre Saliou, Délégué Général du GEIG

Lors de la dernière Journée Nationale des GROG, le 21 octobre 2004, Claude Hannoun nous a rappelé que c'est à l'Institut Pasteur de Paris que Dujarric de la Rivière avait apporté en 1918, la preuve de l'existence d'un «virus filtrant» à l'origine de la grippe. Le premier virus grippal humain (type A) fut isolé en 1933, en Grande Bretagne, après injection de produit de prélèvement rhino-pharyngé au furet.

Dès 1931, Goodpasture avait réussi à cultiver des virus dans l'oeuf de poule embryonné. Cette technique permit à Smith et Francis de préparer aux Etats-Unis les premiers vaccins inactivés dont l'efficacité était encore douteuse. Mais c'est Jonas Salk qui, encouragé par les autorités militaires américaines, prépara le premier vaccin efficace à grande échelle en purifiant et en inactivant le liquide allantoïque ensemencé. Ce vaccin fut utilisé pour vacciner le Corps Expéditionnaire américain en Europe en 1944-1945.

Dès 1947, le laboratoire de la grippe récemment créé à l'Institut Pasteur de Paris, dans lequel venait d'entrer Claude Hannoun, prépara un vaccin par la même technique. Jusqu'en 1968, la vaccination contre la grippe resta assez confidentielle. Certes, en 1958, le virus de la pandémie H2N2 (grippe asiatique) remplaça dans le vaccin le premier virus A (H1N1) et des améliorations furent apportées dans sa purification. Mais l'époque contemporaine de la vaccination ne débute qu'après la pandémie de 1968. Aux États-Unis, le vaccin H2N2 s'était avéré inefficace contre le nouveau virus H3N2. Heureusement qu'il n'apparaît en Europe qu'en 1969, laissant ainsi le temps de préparer du vaccin adapté. L'OMS prend alors conscience qu'il faut renforcer les réseaux de surveillance. La suite est bien connue :

- **réémergence du virus H1N1** (grippe russe) en 1977 et sa réintroduction dans le vaccin qui devient ainsi trivalent, une souche B ayant été incorporée progressivement par les divers fabricants depuis quelques années ;
- **création du GROG** en France en 1984 ;
- **nombreuses études épidémiologiques** démontrant que la vaccination grippale diminue la mortalité chez des personnes âgées, incitant la CNAM à offrir gratuitement le vaccin aux personnes de 75 ans et plus en 1985, puis abaissant cet âge à 70 ans en 1989 et à 65 ans en 2000.

Parallèlement, la bioindustrie augmentait régulièrement ses capacités de production.

Mais en attendant de nouveaux vaccins, le principe de fabrication est toujours le même depuis 1937, utilisant l'oeuf de poule embryonné... Il a fait ses preuves !

Source : GROG

# Poliovirus

## 1. LE VIRUS

Les virus polio sont

- des **virus à RNA monocaténaire** de 7441 nucléotides (MM = 2,5 MM), cubiques, de 30 nm de diamètre et 32 capsomères, **non enveloppé**, avec **trois sérotypes** (1, 2, 3) identifiables par la réaction de neutralisation de l'ECP, en fonction de la nature de l'Ag de leurs protéines capsidaires, et possédant trois protéines (24 à 37kM) . Aussi chaque type, induit chez l'homme l'élaboration d'Ac neutralisants, fixant le complément, et éventuellement inhibiteurs de l'hémagglutination (HA). Le type 1 est le plus dangereux et le plus fréquent.
- Ce sont des **Entérovirus** (donc virus trouvés dans les selles) appartenant aux Picornavirus.
- résistants au pH (de 4 à 10), aux solvants (dioxyde d'éthyle, éthanol, benzène), supporte 40°C, inactivé en 3 min à 50°C et 31 s à 80°C. Il est par contre sensible à la dessiccation.

## 2. LE CYCLE DE MULTIPLICATION (5 À 10 h)

### 2.2.1. Étape : fixation sur la cellule cible (adsorption) - pénétration - décapsidation

La fixation se fait sur un récepteur cellulaire porté par le chromosome 19, spécifique des cellules de primates.

La pénétration est active et s'accompagne de la décapsidation donc de la libération du RNA dans le cytoplasme.

### 2.2.2. Étape : synthèse de protéines virales

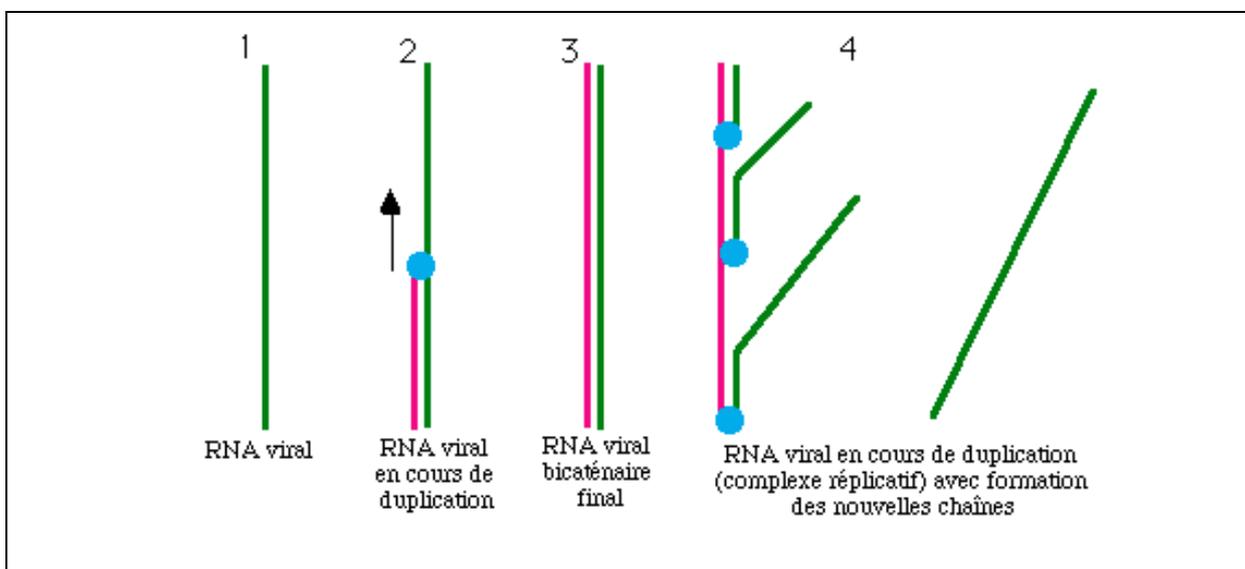
Le RNA sert de RNA messager : il est traduit en protéines sous la forme d'une grosse protéine de 250 kM qui est ensuite découpée en 3 protéines de structure, RNA polymérase virale et protéases virales. (on peut supposer que la coupure donnant la RNA polymérase virale et protéases virales est "spontanée" et que les protéases virales assurent la coupure de l'autre partie de la protéine)

La synthèse des protéines de la cellule hôte est alors bloquée par une enzyme virale qui inactive la protéine reconnaissant l'extrémité 5' des mRNA cellulaires.

### 2.2.3. Étape : multiplication du génome

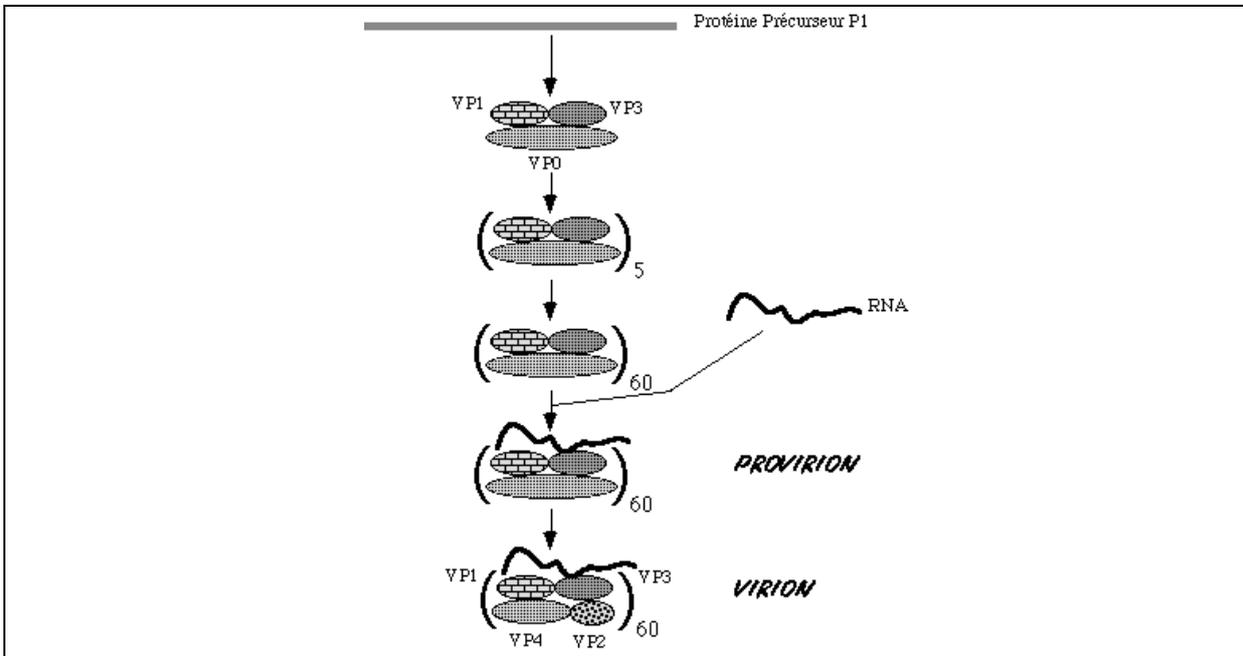
La RNA polymérase virale (ou replicase) prend en charge le RNA + pour former un RNA -, les deux RNA formant une double hélice.

Le RNA - détaché du + permet ensuite la synthèse d'une série de RNA + grâce à la replicase.



### 2.2.4. Étape : assemblage des virions

Le précurseur des protéines structurales (P1) donne trois polypeptides VP0, VP1 et VP3.



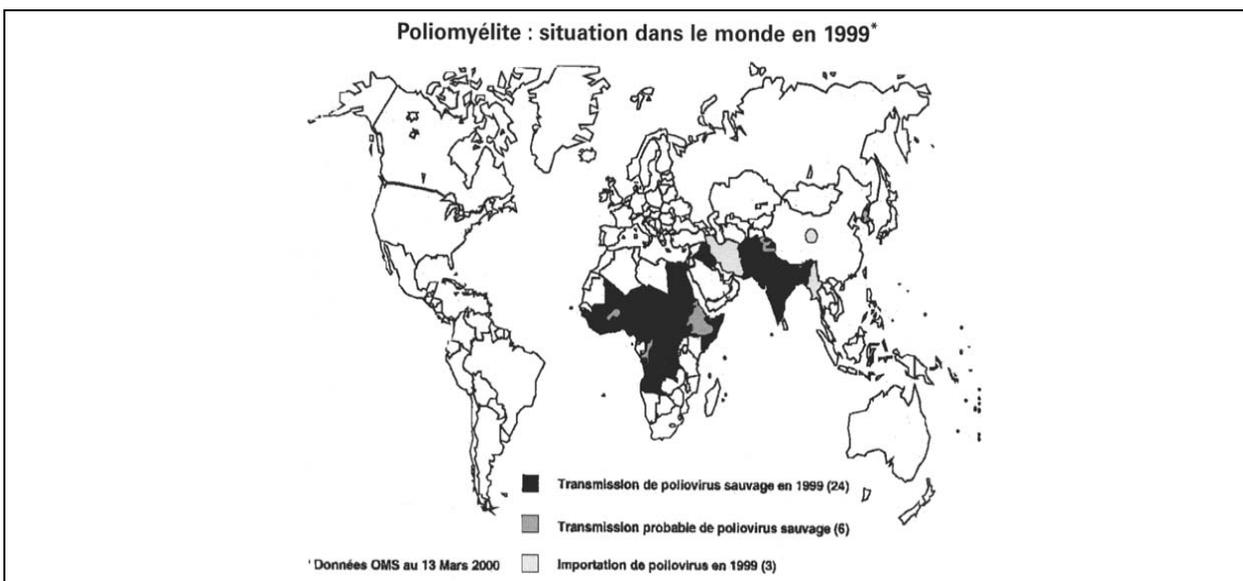
## 2.3. LA MALADIE ET SON ÉPIDÉMIOLOGIE

### La maladie

Le terme de **poliomyélite** vient du grec polios (gris) et de muelos (moelle). L'homme est l'unique réservoir de virus qui est **excrété avec ses selles** et éventuellement la salive. Une fois dans le milieu extérieur le virus peut survivre quelques semaines dans le sol et les eaux usées. La transmission se fait par l'intermédiaire d'eau souillée par les selles ou d'aliments contaminés. La poliomyélite est très contagieuse. C'est une maladie des mains sales et du [péril fécal](#).

Les collectivités d'enfants sont les plus touchées et d'autant plus que les conditions socio-économiques sont précaires. les épidémies étaient fréquentes : 29000 cas dont 6000 décès aux USA en 1916 puis 57740 en 1952.

La répartition mondiale est la suivante (données OMS 1999) :

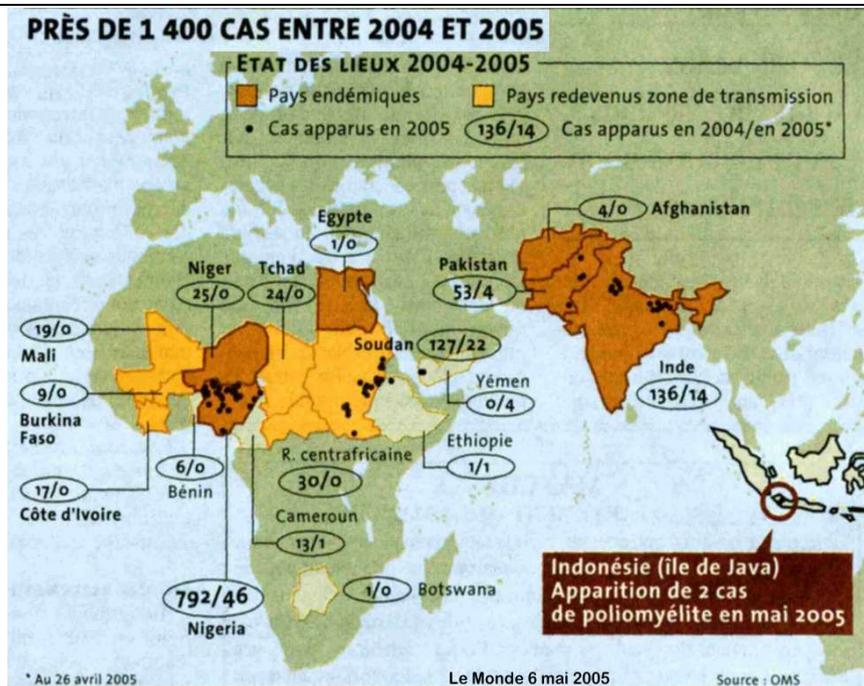
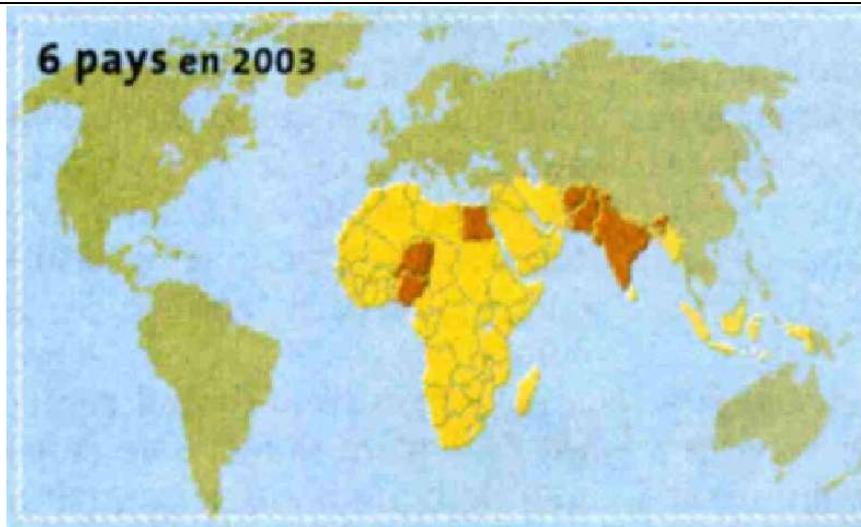
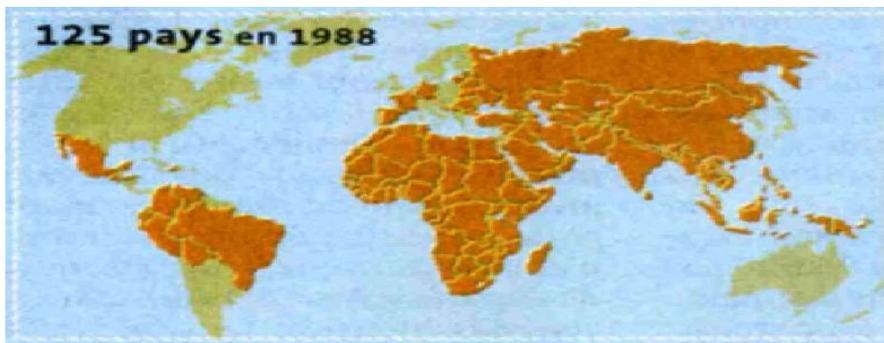


Le dernier cas autochtone en France est survenu en 1989.

L'évolution de la maladie dans le Monde est illustrée par les cartes suivantes, issues du Monde du 6 mai 2005.

Elles montrent l'échec, que l'on espère temporaire des campagnes de vaccination.

L'extension récente est liée à l'intégrisme religieux islamique au Nigéria avec des campagnes antivaccinales. Le virus a été transporté à Java par le pèlerinage de la Mecque, lieu d'échanges majeur des différents microbes mondiaux.



Le plus souvent, les sujets infectés restent apparemment en bonne santé (seul l'isolement du virus et l'ascension du taux des Ac permettent de déceler l'infection). 3 % des malades peuvent faire une infection symptomatique d'allure pseudogrippale évoluant spontanément vers la guérison.

**Un petit nombre de sujets (moins de 1 %)** peut présenter des troubles majeurs avec notamment des **paralysies flasques** mettant en jeu le pronostic vital quand les muscles respiratoires ou ceux de la déglutition sont concernés (d'où l'utilisation du poumon artificiel quand les nerfs respiratoires sont atteints). En zone d'endémie le risque chez l'enfant de forme paralytique est de 1/1000 alors qu'il est de 1/75 chez l'adulte.

Le virus pénètre par **VOIE DIGESTIVE**, plus rarement par voie respiratoire.

Il se multiplie dans la muqueuse pharyngée et dans tout le tube digestif et on peut à ce moment le retrouver dans la gorge et les selles.

Puis il se MULTIPLIE au niveau des formations lymphoïdes associées au tube digestif et à l'appareil respiratoire. Le plus souvent tout s'arrête là et l'infection reste inapparente hormis dans 10 à 40 % des cas un syndrome de type grippal transitoire.

Dans quelques cas, survient une VIRÉMIE : le virus est transporté par les macrophages où il se multiplie en entraînant de LA FIÈVRE .

Chez 1 à 2 % des sujets infectés , le virus atteint son organe cible définitif probablement par voie sanguine : les MOTONEURONES de la corne antérieure de la moelle épinière, dont la destruction par l'inflammation locale et la réaction immunitaire est responsable des formes de paralysie flasque, en particulier respiratoire qui pourtant peuvent régresser. La physiopathologie de la maladie n'apparaît donc pas très claire ! Voir Roosevelt, dans son fauteuil roulant à Yalta : le président des USA avait été atteint par la poliomyélite.

Remarque : les formes asymptomatiques sont dues à la production d'Ac neutralisant rapidement les virus lors de la virémie, les formes paralytiques seraient donc favorisées par une immunodépression.

## Diagnostic

Le diagnostic met en jeu :

### La détection du virus

- Par l'isolement et l'identification du virus dans la gorge (au début de l'infection), dans les selles, dans le LCR (1<sup>o</sup> culture réalisée en 1949)
  - multiplication sur cellules simiennes en culture
  - observation des effets cytopathogènes :
    - cellules infectées observées à l'État frais au faible grossissement :
    - cellules arrondies ou pyriformes, réfringentes à cytoplasme granuleux et qui se détachent de la paroi du récipient qui les contient puis sont complètement détruites.
    - cellules infectées après fixation et coloration au fort grossissement :
    - masse éosinophile cytoplasmique juste à côté du noyau et repoussant le noyau à la périphérie.
- Par microscopie électronique cellules infectées en microscopie électronique : observation de particules virales dans le cytoplasme parfois dirigées en rangées régulières formant des amas.
- Par des tests d'amplification génique sont possibles en routine en particulier pour le LCR

### La détection des anticorps

- fixation du complément
- par recherche d'Ac neutralisants l'ECP

## Traitement et prophylaxie

Le Traitement ne peut qu'être symptomatique puisqu'il n'existe aucun antiviral efficace. La kinésithérapie est utilisée pour corriger les séquelles des paralysies. Le poumon artificiel peut combattre l'asphyxie.

La vaccination, obligatoire en France dès l'âge de 3 mois, assure la prévention de la poliomyélite grâce à :

- **un vaccin injectable trivalent (SALK)** contenant les 3 sérotypes de virus inactivés par la bétapropiolactone
- **vaccin oral (SABIN)** contenant les trois sérotypes vivants avirulents par suite de mutations naturelles. Ce vaccin a été amélioré par stabilisation de liaisons hydrogènes par de l'eau lourde D<sub>2</sub>O. (conservation 8 jours à 37 °C). On préfère en France, pour éviter les réversions, le vaccin inactivé. Il n'est pas exclu de rencontrer des poliomyélites dues à des virus recombinants naturels de virus vaccinal et d'entérovirus sauvages.

Comme dans le cas de l'hépatite A, l'amélioration de l'hygiène a conduit à la limitation considérable du virus sauvage qui auparavant vaccinait tous les enfants alors qu'ils restaient protégés par les anticorps maternels. La vaccination est donc particulièrement importante dans les pays riches et non seulement dans les pays pauvres car la couverture de l'immunisation est très faible en l'absence de vaccin et le risque de la maladie devient donc important.

On espère une éradication rapide de la poliomyélite dans le monde ce qui permettra d'arrêter la vaccination. L'OMS l'espérait en 2000 et reporte l'échéance à 2005. Les campagnes antivaccinales des intégristes islamiques au Nigéria ont remis en cause l'espoir de l'éradication rapide de la maladie.

---

(voir LA RECHERCHE n°316 janvier 1999 p 30; Le Monde 27 septembre 2000 ; Le Monde du 6 mai 2005)  
à lire : article Poliomyélite dans Encyclopédie Universalis, BEH n°46-47/2000 (très complet)

# Variole

## UN FAIT-DIVERS

Début janvier 1955 la variole met la Bretagne en état d'alerte.

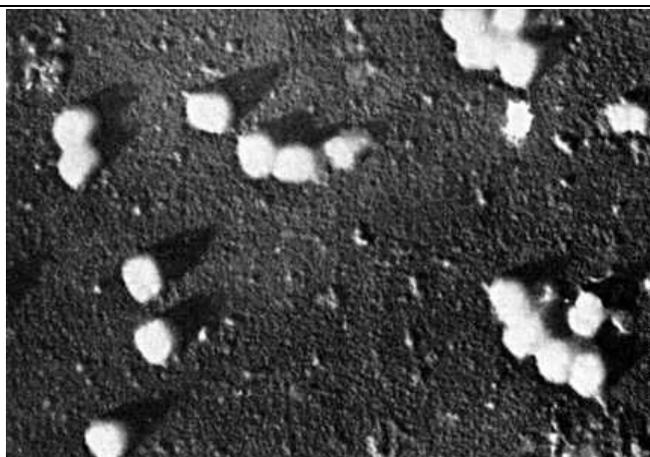
Le 8 décembre 1954 à Vannes, le bébé Danie D. atteint de " varicelle " est transporté à l'hôpital parce que son état s'aggrave. Les médecins sont perplexes. Serait-ce une variole (devenue si rare que beaucoup n'en ont jamais vue) ? Un prélèvement de pustule du petit malade est envoyé à l'Institut Pasteur qui décèle (au microscope électronique) le virus variolique.

Les mesures nécessaires sont aussitôt prises d'autant plus que deux nouveaux cas sont signalés. Quatre pavillons de l'hospice sont libérés pour les varioleux, le personnel consigné, ravitaillé sur place. Le Préfet rend la vaccination obligatoire pour tout l'arrondissement de Vannes.

Le petit Daniel rentré chez lui, guéri, le 29 décembre, est peu marqué par les cicatrices. Mais deux enfants (7 et 18 mois) contaminés, en mauvais état de santé, meurent, ainsi qu'un vieillard de 80 ans.

L'enquête établit " l'itinéraire " du virus. Le père du petit Daniel, sous-officier rapatrié d'Indochine, a rapporté le germe sur ses vêtements ou bagages. Son bébé atteint a contaminé d'autres personnes à l'hôpital, avant son isolement. Le bilan se soldait fin février à une soixantaine de cas (Morbihan, Vosges) dont 16 décès (soit 25 % de mortalité). 25 millions de personnes vaccinées en deux mois, la plupart de leur propre initiative, prouvaient que la variole pourrait redevenir " **un mal qui répand la terreur** ".

## 1. LE VIRUS



(photo Institut Pasteur. taille particule : 250  $\mu\text{m}$ )

Gros Virus à ADN bicaténaire linéaire ( $150 \text{ Mg.mol}^{-1}$  codant pour 250 protéines ou peptides) ayant une forme rectangulaire. ( $300 * 225 \text{ nm}$  soit  $0,3 \mu\text{m} \times 0,225 \mu\text{m}$ )

La nucléocapside est entourée de deux corps latéraux. La nucléocapside renferme de nombreuses enzymes nécessaires à la transcription virale, en particulier une RNA polymérase DNA dépendante.

L'enveloppe virale fait exception à la règle de la labilité aux solvants organiques car elle est riche en protéines.

Le virus de la variole (maladie actuellement disparue grâce à la vaccination) appartient aux poxviridae.

Il existe d'autres poxvirus pathogènes pour l'homme responsables de maladies bénignes.

## 2. LE CYCLE DE MULTIPLICATION ET PROPRIÉTÉS ANTIGÉNIQUES

La multiplication est entièrement cytoplasmique.

Les antigènes sont :

- Ag LS protéique spécifique de genre
- Ag NP nucléoprotéique
- Ag HA (hématies de poule)

# 3. LA MALADIE ET SON ÉPIDÉMIOLOGIE

## 3.1. La maladie

Le réservoir du virus est uniquement constitué d'hommes.

Le virus, émis par les malades dans les postillons, pénètre par voie respiratoire, se multiplie dans le pharynx, puis atteindra par virémie la peau. La contamination est strictement interhumaine

La fièvre est d'installation brutale à 40 °C accompagnée de céphalées et de douleurs diffuses (état grippal). Une éruption débutant au front se déclare gagnant tout le visage, la bouche et le nez, le tronc et les membres supérieurs. Cette éruption se présente d'abord sous forme d'une papule qui se transforme en vésicule, puis en pustule et enfin en croûte, laissant des cicatrices indélébiles.

**La mortalité est forte (30 % environ).**



## 3.2. Diagnostic

Le diagnostic direct est réalisé quand les symptômes font penser à un virus de la variole et consiste à la mise en évidence des virus en microscopie électronique ou par IF directe sur les cellules présentes dans le produit pathologique.

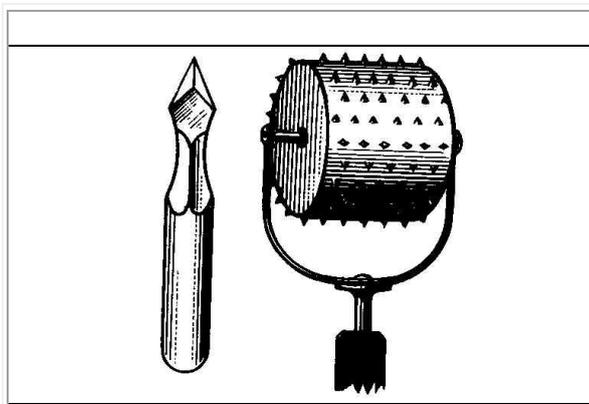
Le titrage des Ac n'a aucun intérêt pour le diagnostic ne se posant que tardivement.

## 3.3. Prophylaxie

Depuis au moins deux mille ans, les Chinois pratiquaient la variolisation, inoculation volontaire du contenu de pustules de malades à des personnes saines. Cette pratique apparaît en Europe en 1715. La véritable vaccination se fait, depuis l'invention de JENNER à la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle (1796), par le cow-pox (virus de la vaccine) préparé sur bovin, car ces deux virus ont une structure voisine et des épitopes voisins. Elle peut être curative.



Première vaccination par Jenner

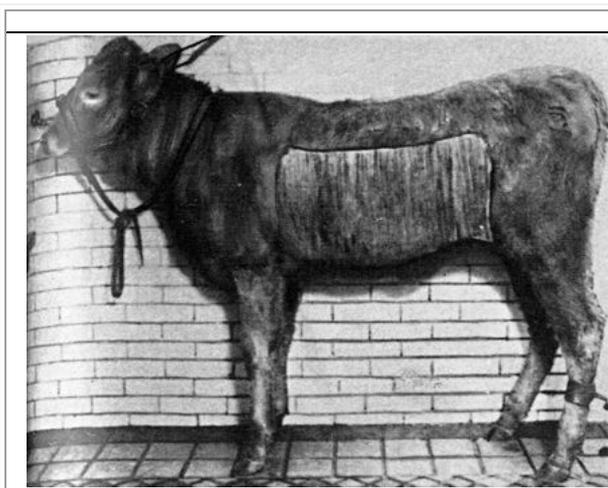


**outils utilisés pour l'inoculation (de l'homme à gauche) et pour le recueil du virus vaccinal chez la génisse ( à droite)**



**pis de vache montrant des pustules de cow-pox**

(images et photos ci-dessous de "Anatomie physiologie hygiène (Oria et Raffin chez Hatier) programme de 3°, 1963!!!)



**génisse dont la peau a été rasée puis inoculée avec le cow-pox**



**recueil des pustules**

(images et photos ci-dessous de "Anatomie physiologie hygiène (Oria et Raffin chez Hatier) programme de 3°, 1963!!!)

Parfois, le virus de la vaccine déclenche quelques troubles et même des encéphalites mortelles. (1 cas sur 100 000 à 300 000 avec une mortalité de 25 %).

C'est pourquoi a été développé aux USA, en raison du risque d'utilisation terroriste ou guerrière d'un virus virulent de la variole, un nouveau vaccin par culture sur cellules VÉRO d'un variant du virus de la vaccine. Les essais cliniques de phase III sont en cours en 2003 et risquent d'être réalisés de façon massive chez les militaires partant en Irak.

On considère aujourd'hui que la variole a disparu de la Terre. Le virus reste toutefois conservé dans quelques centres de recherche civils repertoriés (Atlanta aux USA et Koltsovo en Russie) et probablement dans quelques centres militaires. Un cas de variole a d'ailleurs été déclaré à la suite d'une contamination dans un centre civil anglais.

Il semble clair que le virus de la variole est un des moyens microbiologiques probablement les plus faciles à mettre en oeuvre en particulier pour des attaques terroristes. Cela conduit certains pays, à la suite du 11 septembre 2001, à revacciner massivement malgré le risque d'encéphalite mortelle. Le virus vaccinal serait de plus dangereux pour les immunodéprimés et peut être transmis par le personnel soignant vacciné (voir Le Monde du 25 décembre 2002)

On peut craindre un virus de la variole du singe qui pourrait infecter l'homme et s'adapter à son nouvel hôte.

# COMPLÉMENTS

## Variole et autres orthopoxviroses

Le BEH n°24/1997 expose une étude intéressante sur des cas de transmission de poxvirus simien, proche de la variole, à l'homme. On peut se poser la question d'un retour à la vaccination par le virus de la vaccine pour assurer la protection contre des zoonoses proches de la variole. L'orthopoxvirus simien, reconnu pour la première fois en 1958 comme agent pathogène du singe cynomolgus, a été impliqué dans des affections humaines en 1970-1971 au Zaïre et en Afrique de l'Ouest. Le nombre de cas humains d'orthopoxvirose simienne impliqués dans l'épidémie décrite dans cet article est supérieur au total de 37 cas sporadiques observés dans la sous-région de Sankuru (région du Kasai oriental), à l'occasion d'activités intensives de surveillance menées de 1981 à 1986 [2]. La flambée est passée inaperçue jusqu'à la fin juillet 1996, époque à laquelle l'augmentation brutale du nombre de cas a conduit les responsables zaïrois de la Santé publique à procéder à une première enquête. Entre février et juillet, c'est un habitant d'un seul village qui est vraisemblablement le cas primaire à l'origine d'une cascade d'infections par transmission interhumaine, à commencer par 8 membres de sa propre famille. Au cours de cette période, on a également identifié des cas d'orthopoxvirose simienne chez des gens qui n'avaient eu, selon eux, aucun contact avec d'autres cas, ce qui a suscité l'hypothèse d'un autre mode d'introduction de la maladie dans la population humaine, à savoir des contacts avec des animaux sauvages.

Au cours d'une étude antérieure, le taux d'attaque secondaire observé dans les familles suggérait que la maladie avait un faible potentiel de transmission interhumaine et que l'infection ne pouvait donc pas se maintenir au sein d'une population. La présente flambée, avec des cas évolutifs encore présents en février 1997, se distingue des épisodes d'orthopoxvirose simienne rapportés antérieurement. Premièrement, il s'agit du groupe de cas le plus important jamais signalé. Deuxièmement, la proportion de cas âgés de 15 ans ou plus (27,2 %) est supérieure à ce qui a été observé précédemment (7,5 %). Troisièmement, la proportion de cas secondaires (73,0 %) dépasse les chiffres antérieurs (29,6 %). Quatrièmement, le regroupement des cas par "quartiers" d'habitation et une chaîne de transmission d'une longueur encore jamais observée suggèrent que la majorité des cas enregistrés au cours de cette flambée sont dus à une transmission de personne à personne. Enfin, la létalité (3,3 %) a été plus faible que par le passé (9,8 %). L'interruption des campagnes de vaccination par le virus de la vaccine (qui protège contre l'orthopoxvirose simienne) [2] vers la fin des années 70 a entraîné une augmentation du nombre de sujets sensibles à l'orthopoxvirose simienne et pourrait expliquer l'ampleur de la flambée ainsi que la proportion plus élevée de cas âgés de 15 ans ou plus.

Des mesures sont prises au niveau local pour arrêter la transmission: il s'agit notamment de dispenser une éducation appropriée aux soignants ou de diffuser des messages sanitaires invitant la population à limiter ses contacts avec des animaux sauvages. Les contacts avec les cas suspects au sein d'une famille doivent être limités à une seule personne (de préférence la plus âgée ayant guéri d'une orthopoxvirose simienne ou porteuse d'une cicatrice de vaccination par le virus de la vaccine). Les études de cohorte concernant des personnes ayant eu des contacts familiaux ou d'autres rapports étroits avec des cas ont été interrompues en cours d'investigation par suite des troubles qui secouent le Zaïre. Ces études sont nécessaires pour pouvoir évaluer le potentiel de transmission interhumaine nouvellement observé et déterminer dans quelle mesure l'infection peut se maintenir au sein d'une population humaine sans qu'apparaissent de nouveaux cas dus à des contacts avec des animaux sauvages. Des études analytiques devraient également fournir des données sur l'histoire naturelle de l'orthopoxvirose simienne chez l'homme et l'animal, à la lumière de l'évolution démographique et des rapports que l'homme entretient de plus en plus avec la faune et la flore de la forêt ombrophile. Les résultats de ces études permettront de voir s'il est nécessaire de prendre des mesures supplémentaires pour réduire le risque, comme d'envisager la reprise de la vaccination par le virus de la vaccine dans certaines circonstances.

## Un cas de variole en France imposerait de vacciner un million de personnes

Le Monde du 18 octobre 2001)

LES ACTUELLES menaces bioterroristes ont conduit le gouvernement à définir, dans le cadre du plan Biotox, une stratégie de lutte contre l'usage criminel qui pourrait être fait du virus de la variole, maladie virale hautement contagieuse souvent mortelle, contre laquelle on ne dispose pas de traitement. Si la reprise de la vaccination systématique - abandonnée depuis 1984 en France - n'est pas actuellement envisagée, un dispositif spécifique a d'ores et déjà été retenu sur la base des recommandations d'un groupe d'experts dont Le Monde a pu prendre connaissance.

Ce document retient plusieurs types de scénarios dans le contexte d'une menace bioterroriste et en l'absence d'alerte donnée avant l'apparition des premiers symptômes. Ces derniers (fièvre accompagnée d'une éruption cutanée vésiculo-pustuleuse d'évolution centrifuge) surviennent généralement quatorze jours après la contamination virale. Le premier scénario porte sur l'apparition d'un cas isolé et confirmé par des analyses biologiques. Les experts recommandent dans ce cas une stratégie de vaccination "assez large". Elle devrait concerner toutes les personnes ayant pu être en contact avec le sujet contagieux : les membres de la famille et des proches ainsi que "les personnes identifiables qui étaient à moins de 2 mètres du malade dans les 72 heures précédant l'apparition de symptômes fièvre éruption."

La vaccination devrait aussi dans ce cas concerner l'ensemble des personnels de santé du pays, et notamment les équipes des SAMU, les pédiatres libéraux, les médecins généralistes, les membres des services d'accueil des urgences, les techniciens de laboratoire et les pompiers, ce qui correspond à environ 1 million de personnes, selon les experts. Ces derniers estiment que "l'identification de ce premier cas serait certainement génératrice d'une forte anxiété" mais ne devrait pas imposer le recours à une vaccination générale, compte tenu des risques non négligeables liés à la vaccination, qui seraient, pense-t-on, supérieurs au nombre de cas secondaires de variole attendus.

Selon les experts, la vaccination de 60 millions de personnes entraînerait en effet 350 décès et causerait plusieurs centaines de séquelles graves. D'un point de vue théorique, il faudrait selon eux que plusieurs milliers de cas de variole soient jugés comme probables dans la population générale pour décider une vaccination systématique et obligatoire. Si plusieurs cas de variole devaient être identifiés en différents endroits du territoire, une stratégie élargie de vaccination devrait être mise en œuvre.

Jean-Yves Nau

## Voir La RECHERCHE n°362 (mars 2003) « le spectre de la variole »

# Rubéole

---

La rubéole est surtout connue comme une grave maladie du fœtus.

## 1. LE VIRUS

Le virus de la rubéole (famille des *Togaviridae*, genre *Rubivirus*) est un virus à RNA positif, icosaédrique, enveloppé, de 65 nm de diamètre. Il se multiplie dans le cytoplasme et le virus est libéré par bourgeonnement.

Il a été isolé pour la première fois en 1962.

Son enveloppe porte une hémagglutinine.

## 2. LA MALADIE ET SON ÉPIDÉMIOLOGIE

La maladie, après une incubation de 15 jours, est essentiellement caractérisée par une éruption maculopapuleuse rouge caractéristique. Les complications sont rares (encéphalite dans 1 cas sur 6000, thrombopénies sans conséquences).

Le virus est très contagieux avec un réservoir essentiel chez les enfants jeunes.

Le grand danger est le passage au fœtus, surtout en début de grossesse : la rubéole congénitale conduit à de graves malformations handicapantes, en particulier dans les 4 premiers mois de la grossesse. 10 % des femmes sont, en France, non immunisées contre le virus et 0,05 % des enfants sont atteints à la naissance de rubéole.

La prévention utilise un virus vivant qu'il convient de n'administrer qu'aux femmes non enceintes (donc avant la puberté ou sous contraception sûre), et aux hommes pour limiter la circulation virale. Le vaccin est souvent associé à celui de la rougeole et des oreillons.

---

## DOCUMENTS COMPLÉMENTAIRES

Statistiques

Le Monde du 30 avril 1999

en 1997 : 84 cas d'infection rubéoleuse recensés chez la femme enceinte et 8 cas de rubéole congénitale malformative.

# Rougeole

---

La rougeole est une des grandes maladies éruptives classiques de l'enfance. Elle est aussi connue dans les pays pauvres comme un agent responsable d'une forte mortalité infantile.

## 1. LE VIRUS

Le virus de la rubéole (famille des Paramyxoviridae, genre Morbilivirus) est un virus à RNA négatif hélicoïdal, enveloppé, de 150 à 300 nm de diamètre. Il se multiplie dans le cytoplasme et le virus est libéré par bourgeonnement.

## 2. LA MALADIE ET SON ÉPIDÉMIOLOGIE

La maladie est essentiellement caractérisée par une éruption maculopapuleuse rouge caractéristique. Elle suit une deuxième virémie apparue après l'infection respiratoire, ce virus ayant comme porte d'entrée le poumon. Les complications sont fréquentes (encéphalites avec démyélinisation, pneumonies gravissimes) en particulier dans les pays pauvres mais aussi dans les populations isolées où la circulation virale est faible.

Le virus est très contagieux.

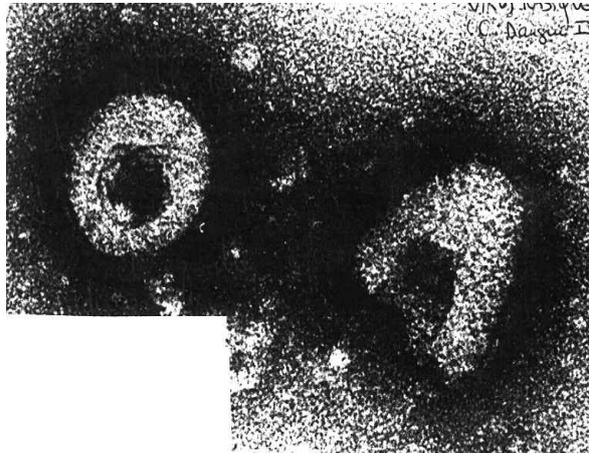
La prévention utilise un virus vivant. Le vaccin est souvent associé à celui de la rubéole et des oreillons.

# Rage

La rage est une maladie bien connue par la peur qu'elle suscite quand un animal suspect mord un individu. Elle a été l'occasion d'une des plus belles découvertes de PASTEUR et de ses collaborateurs avec le traitement vaccinal de la maladie.

UN SITE ESSENTIEL ET REMARQUABLE A CONSULTER : <http://www.microbe-edu.org/etudiant/rhabdoviridae.html>

## 1. LE VIRUS

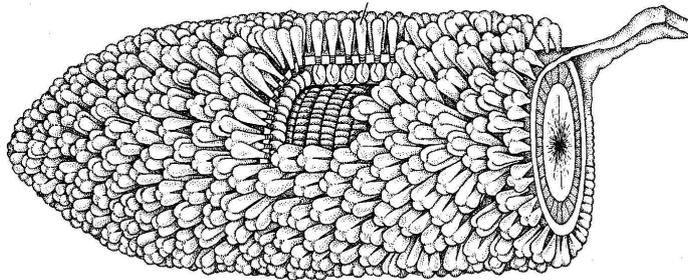


Il appartient à la famille des RHABDOVIRIDAE .

Virus à ARN monocaténaire linéaire simple brin et de polarité négative, à symétrie hélicoïdale, enveloppé (pouvant exister sous trois aspects morphologiques : une forme allongée en obus, une forme ronde, une forme filamenteuse)

Son enveloppe ayant pour origine la membrane cytoplasmique de la cellule parasitée est recouverte d'hémagglutinines.

Comme la plupart des virus enveloppés il est très fragile, il est donc absent du milieu extérieur mais il est très longtemps infectieux dans l'organisme.



## 2. CYCLE DE MULTIPLICATION ET PROPRIÉTÉS ANTIGÉNIQUES

Le récepteur du virus est, sur les neurones, le récepteur nicotinique à l'acétylcholine.

La multiplication est entièrement cytoplasmique (voir multiplication des virus à ARN de polarité négative ) .

L'enveloppe se constitue soit :

- à partir du réticulum endoplasmique
- à partir de la membrane plasmique

L'infection rabique fait apparaître :

- des Ac neutralisants
- des Ac neutralisant l'hémagglutination
- des Ac fixant le complément, spécifiques d'Ag solubles
- des Ac précipitants

# 3. LA MALADIE ET SON ÉPIDÉMIOLOGIE

## La maladie

Le réservoir du virus est constitué d'animaux (loups, **renards, chats, chiens**, mouflette, raton-laveur, chauve-souris)

La transmission du virus se fait par **voie cutanée ou muqueuse au niveau d'une morsure, griffure par la bave d'un animal contaminé** (il ne traverse pas la peau saine mais traverse les muqueuses saines).

Il se multiplie dans les cellules musculaires proches puis **gagne le système nerveux central** en cheminant le long des axones ou dendrites des nerfs périphériques. Il se multiplie dans le système nerveux central. Les virus gagnent alors les ganglions sous-muqueux de la langue et les canaux salivaires et ils sont rejetés au dehors avec la salive, ce qui assure sa dissémination.

On peut également rencontrer des virus au niveau des poumons, reins, pancréas...

La rage est mortelle pour l'homme si le traitement antirabique n'est pas fait très rapidement (dès la morsure).

Le comportement des malades est caractéristique avec : hydrophobie, aérophobie, très grande agressivité, hallucinations et convulsions. L'agressivité est parfois remplacée par l'apathie. Des paralysies des membres postérieurs sont fréquentes chez l'animal.

## Diagnostic

Le diagnostic, non réalisé chez l'homme qui est traité dès la morsure suspecte, se fait avant tout chez l'animal mordeur, par diagnostic **indirect**, mise en évidence des Ac anti rabiques par immunoenzymologie ou par diagnostic **direct** immédiat :

- mise en évidence des virus sur calques de tissus nerveux par détection des Ag viraux par **IF directe**
- examen histologique des calques après coloration afin de rechercher des **inclusions cytoplasmiques** correspondant aux amas viraux (corps de Négri) donc détection des **effets cytopathogènes (ECP)**.
- **mise en culture** du broyat de cerveau ou de salive et observation des ECP : inclusions cytoplasmiques correspondant aux amas viraux (corps de Négri)

On doit donc, si possible, capturer l'animal suspect. S'il est abattu, sa tête sera envoyée vers un centre de diagnostic.

## Traitement et prophylaxie

La vaccination a été inventée par PASTEUR : c'est cette vaccination qui le rendit particulièrement célèbre le 6 juillet 1885. Il vaccinait pour soigner des hommes atteints d'une maladie qui sinon les tuait à coup sûr. (cette vaccination est une des rares à effet curatif et non seulement préventif)



On peut résumer la génèse ainsi :

- récolte du virus chez les animaux enrégés
- inoculations répétées à des animaux (en déposant le virus sur le cerveau après trépanation)
- récupération de moelles et séchage afin d'atténuer le virulence du germe. L'agent dessiccant est l'hydroxyde de sodium.
- injection de moelles vieilles (après contrôles sur le chien) aux malades et répétition des injections.

Aujourd'hui la vaccination reste le **principal moyen thérapeutique** : le vaccin est produit sur culture cellulaire puis inactivé (par la bêta-propiolactone). Il existe un virus atténué utilisé pour la vaccination animale et un **virus de vaccine recombinant** exprimant les antigènes vaccinaux du virus utilisé, incorporé dans des têtes de poulets, pour la vaccination par hélicoptère des renards.

On peut toutefois injecter des Ig humaines antirabiques aux mordus.

La vaccination est faite en prévention chez les personnels à risque (au contact des animaux sauvages ou du virus pour les personnels de laboratoire de diagnostic). Elle est fortement conseillée aux voyageurs se rendant en zone d'endémie et exposés, tout particulièrement en Asie et spécialement en Inde). Trois injections à J0, J7 et J28 puis un rappel à 1 an, pour une durée de protection de 5 ans.

La procédure pour l'homme suspecté d'être atteint de la rage est la suivante :

- laver soigneusement la plaie (ne pas oublier la désinfection utile contre d'autres maladies !)
- commencer immédiatement la vaccination
- injecter localement le sérum antirabique
- attraper l'animal responsable sans se faire mordre !

## Le Monde du 11 mars 2000

(complété du Monde du 16 mai 2001 et de mai 2005)

- 1968 : 2227 cas de rage diagnostiqués (réapparition après 50 ans sans rage)
- 1969 : 4212
- 1989 : 4212 cas de rage diagnostiqués
- 1991 : 2165
- 1994 : 99
- 1996 : 17
- 1997 : 0
- 1998 : 0 ou 1 (dernier cas recensé)
- 1999 : 0

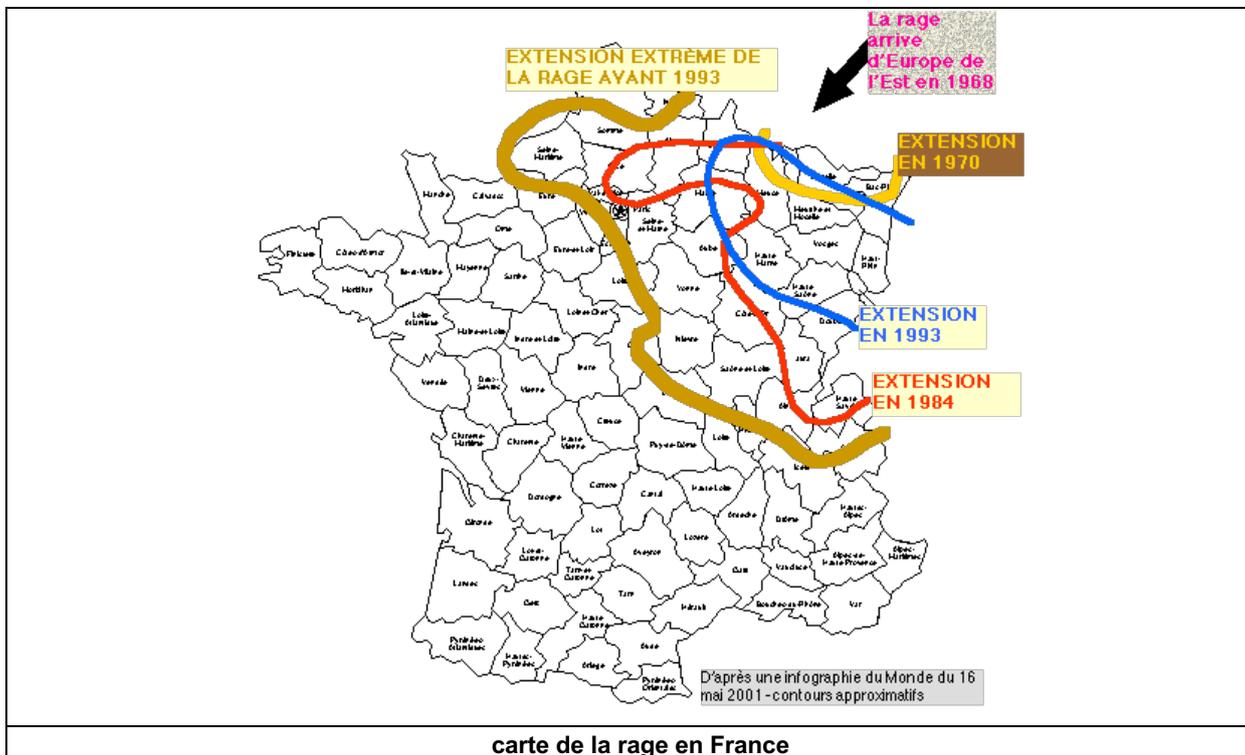
La rage réapparaît en France le 26 mars 1968 en provenance d'Europe de l'EST. Depuis, elle est diagnostiquée sur 10 000 animaux domestiques et 40 000 animaux sauvages (dont 80 % de renards).

On lance alors une grande campagne de destruction massive des renards : deux millions sont tués entre 1968 et 1991. Sans effet !

Mieux valait prévenir : à la fin des années 1980 les lâchers par hélicoptères de vaccin oral du renard sont commencés.

Résultats :

Au 10 mai 2001, la France est de nouveau considérée comme pays indemne de la rage. On s'inquiète toutefois de la possibilité de transmission par les chauves-souris, mode existant en Amérique mais détecté depuis 1989 en France.



En Europe, la rage est actuellement présente dans l'ensemble de l'Europe de l'EST (pays baltes, Est de la Pologne, Slovaquie, Hongrie, ex Yougoslavie, Turquie...) Elle est absente en Grande Bretagne, Irlande, Norvège, Suède, Finlande, Portugal, Espagne, Italie, Albanie, Macedoine, Grèce).

Dans le monde elle est omniprésente. Outre l'Europe de l'Ouest (+ Suisse), sont indemnes L'Océanie, La Nouvelle Zélande, l'Australie et le Japon. Partout ailleurs elle peut sévir, en particulier en Amérique latine, en Inde.

La France, comme d'autres pays, peut être réinfestée par l'importation illégale d'animaux enrégés. Une importante alerte a été lancée en 2004 après l'import d'un chiot enrégé du Maroc. L'extension des cas en Allemagne, et le franchissement du Rhin par la maladie, conduisent les autorités françaises à vacciner de nouveau les renards en mai 2005 dans l'Est de la France.

# HIV exemple de RÉTROVIRUS et le sida

---

Le sida est la plus importante épidémie mondiale depuis la peste noire du Moyen-Âge. Elle dépasse en gravité la pourtant fameuse grippe dite espagnole de 1918. On peut estimer que le nombre de décès directement lié au sida dépassera celui de la 2<sup>ème</sup> guerre mondiale pourtant bien massacrante. Mais c'est le Tiers-Monde qui payera le prix le plus fort.

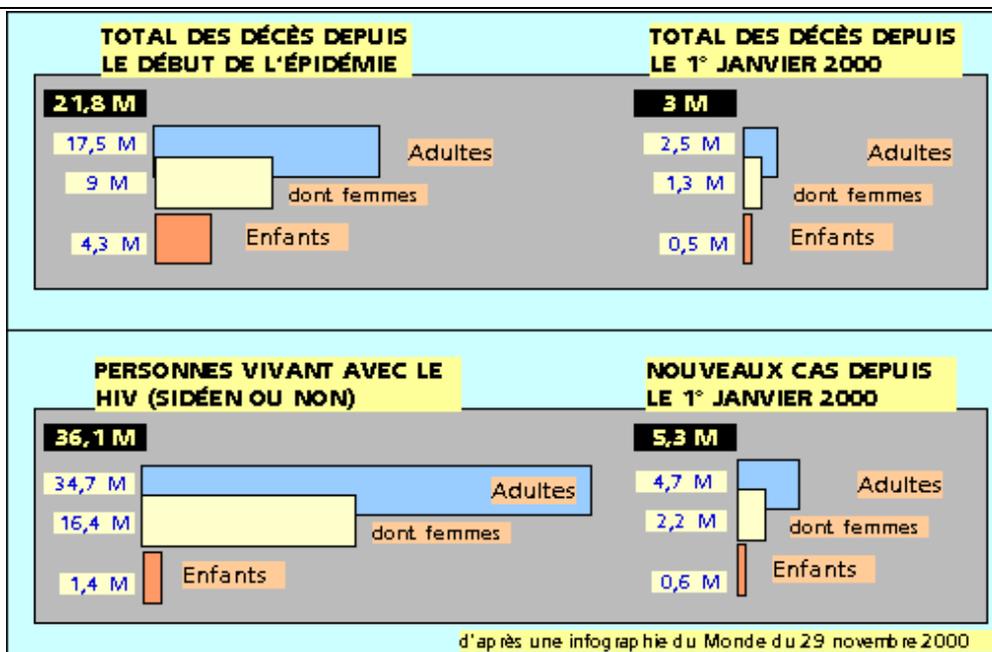
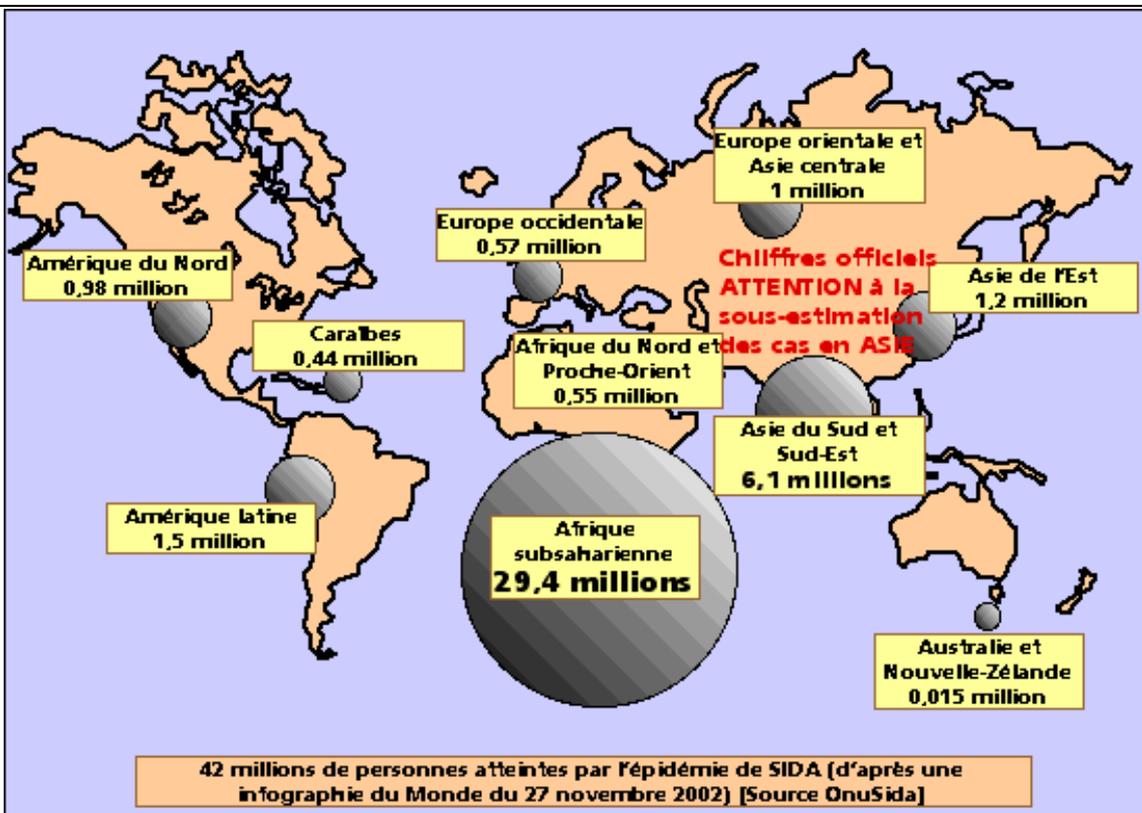
## QUELQUES STATISTIQUES

- **estimation des personnes infectées :**
  - 22 millions (dont 1 million d'enfants) à 30 millions en 1997
  - 37 millions en 2016 dont 17,6 millions de femmes (plus de 15 ans) et 2,1 millions d'enfants de moins de 15 ans.
- **en 1995 :** le sida a tué 1,5 millions de malades dont 350 000 enfants. En 1998 on considère que le nombre de morts est de 2 millions. Le taux d'infectés dans des pays comme le **BOTSWANA**, **NAMIBIE**, **ZIMBABWE** est, pour les adultes, de 25 %.
- **KENYA :** dans certaines villes taux de séropositivité des femmes enceintes : 40 %. En 1998, Onusida considère que 34 millions de personnes ont contracté le sida en Afrique subsaharienne avec déjà 11 millions de morts dont 3 d'enfants).
- **7 personnes sur 10 ayant contracté le sida vivent ou vivaient en AFRIQUE.** 83 % des décès y sont enregistrés alors que 10 % seulement de la population mondiale y vit. Le nombre d'orphelins est considérable.
- **INDE :** 50 % des prostituées, 33 % des malades atteints par une MST, 10 % des routiers
- **NOUVELLE GUINÉE :** 4000 séropositifs sur 4 millions d'habitants (le virus y est arrivé récemment)
- On estime en 1997 que 1600 **enfants** ont été contaminés par JOUR par leur mère soit 600 000 dans l'année dont 90 % en **AFRIQUE**. On estime à 3 000 000 le nombre d'enfants ainsi contaminés.

### Statistiques FRANCE 2000 : (Le Monde 21/11/2000; 3/4 juin 2001)

- Le 30 juin 2000, environ 22000 personnes vivent avec le SIDA et 38 000 en sont décédées.
- 807 nouveaux cas au premier semestre 2000 et 284 décès.
- Répartition des cas : :
- 2000 : 43% Hétérosexuels, 29% homo et bisexuels, 14% usagers drogues injectables
- 1998 : 37% Hétérosexuels, 30% homo et bisexuels, 19% usagers drogues injectables
- 
- Plus de la moitié des cas de séropositivité sont découverts au début de la maladie sida sans que les personnes connaissent leur statut sérologique (la maladie a conduit au test)
- En contradiction : Le Monde du 15 sept 2005 :
- 150 000 séropositifs au HIV dont 30 000 coinfectés par HCV, 10 000 coinfectés par HBV
- 
- 4 décembre 2010
- Mode de contamination : rapports hétérosexuels 61%, homosexuels 38%, usage de drogues intraveineuses 1%
- 6600 nouveaux cas en 2009
- **CHINE :** Le gouvernement chinois avouait 22 517 cas en 2000. L'année suivante 600 000 ! Onusida table sur 20 millions de malades en 2010. Trois origines et géographies pour l'épidémie : aux frontières méridionales l'usage massif de drogues intraveineuses, au niveau des côtes orientales les rapports sexuels non protégés, dans les provinces centrales le ramassage illicite de sang (Le Monde 11 avril 2002).

statistiques au 29 novembre 2000.



- statistiques 2005 : (Onusida 2005 ? dans Le Monde 2 juin 2006)
  - Amérique du Nord : 1,2 million, 43000 nouveaux cas, 70 % traités
  - Amérique latine et Caraïbes : 2,1 millions, 177 000 nouveaux cas, 68 % traités
  - Europe occidentale et centrale : 0,7 million, 22 000 nouveaux cas, 90 % traités
  - Europe orientale et Asie centrale : 1,6 million, 220 000 nouveaux cas, 13 % traités
  - Asie de l'Est, Sud, Sud-Est et Océanie : 1,125 million, 934 200 nouveaux cas, ? % traités
  - Afrique du Nord et Moyen Orient : 0,5 million, 64 000 nouveaux cas, 5 % traités
  - Afrique subsaharienne : 25,8 millions, 2,7 millions de nouveaux cas, ? % traités
  - 40,3 millions de séropositifs, **4,9 millions de nouveaux cas et 3,1 millions de morts.**

# 1. LA MALADIE

C'est le 5 juin 1981, aux États Unis, que furent mis en évidence (publiés), au CDC d'Atlanta, les premiers cas de cette maladie nouvelle et mortelle. Le premier portrait robot que l'on trace du malade est celui d'hommes blancs, jeunes et homosexuels mourant :

- d'infections opportunistes peu fréquentes comme la pneumonie à *Pneumocystis carinii* remarquée par l'augmentation de la consommation de médicaments spécifiques.
- d'une forme de **cancer rare, le sarcome de Kaposi** atteignant la peau, les vaisseaux sanguins et certains organes internes. (cancer lié à l'*Human Herpes virus 8*). La surveillance épidémiologique de ce cancer, touchant habituellement des membres âgés d'ethnies particulières, a montré que depuis le début de 1979, 26 hommes jeunes (20 à New-York et 6 à San-Francisco) sont atteints. (Le Monde du 3/4 juin 2001)

Rapidement on montre que la maladie attaque aussi :

- les **toxicomanes utilisant des drogues par voie intraveineuse**
- les **sujets transfusés et les hémophiles** qui reçoivent des produits sanguins (1° cas signalé en janvier 1982 par l'agence épidémiologique des États-Unis)

On constate que la maladie s'attaque aux hommes bisexuels, à certains groupes ethniques particuliers (jamaïquains), ainsi qu'aux femmes et aux enfants qu'elles portent.

Tous les malades présentent une **immunodéficience** avec notamment une quasi disparition de cellules à rôle central dans l'immunité les **lymphocytes T CD4** (et de quelques autres cellules ayant le récepteur CD4). L'absence de ces lymphocytes provoque un effondrement complet des défenses immunitaires. Incapables de lutter, le sujet malade succombe à une infection opportuniste causée par :

- des bactéries (*Mycobacterium tuberculosis*, Mycobactéries atypiques, *Salmonella non Typhi*)
- des protozoaires (*Pneumocystis*, Toxoplasme, Cryptosporidies, *Isospora*, *Leishmania*....)
- des helminthes (*Strongyloides stercoralis*...)
- des champignons (*Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Candida*, *Histoplasma* ....)
- par des virus (Herpès simplex, Epstein-Barr, Cytomégalovirus (CMV), Papovavirus...)

La maladie est alors appelée **SIDA ou sida** (= Syndrome d'immunodéficience acquise (donc non héréditaire)) ou en anglais **AIDS**.

L'immunodéficience n'est pas la seule manifestation de la présence du virus. En effet il est établi que le virus HIV (human immunodeficiency virus) est associé à certaines maladies du système nerveux central se manifestant par des lésions responsables de dépression, démence...

Une autre manifestation est le sarcome de Kaposi qui détermine des lésions cutanées de couleur brun-violet infiltrées dans le derme. Ce cancer pourrait être du à un [Herpès virus 8](#) qui serait "aidé" par le HIV, peut être à cause de l'immunodépression.

Enfin, des études rétrospectives, basées sur la **recherche de RNA viral** dans des sérums conservés par congélation, montrent que le **HIV était présent en 1959** en Afrique (Kinshasa) chez un patient prélevé, a priori non malade du SIDA... On estime les premiers cas apparus entre 1920 et 1940. Quelques cas sporadiques sont documentés : un marin norvégien contamine sa femme et sa fille en 1966, un adolescent noir meurt du sida en 1968 aux USA. Cependant, l'épidémie africaine semble contemporaine de l'épidémie américaine : il est probable que la transmission soit liée au "réseau homosexuel transcontinental". Elle a pu être propagée rapidement dans ce continent par les transfusions sanguines et les vaccinations réalisées avec des matériels contaminés (réutilisation des aiguilles). (voir le Monde du 5 février 2000)

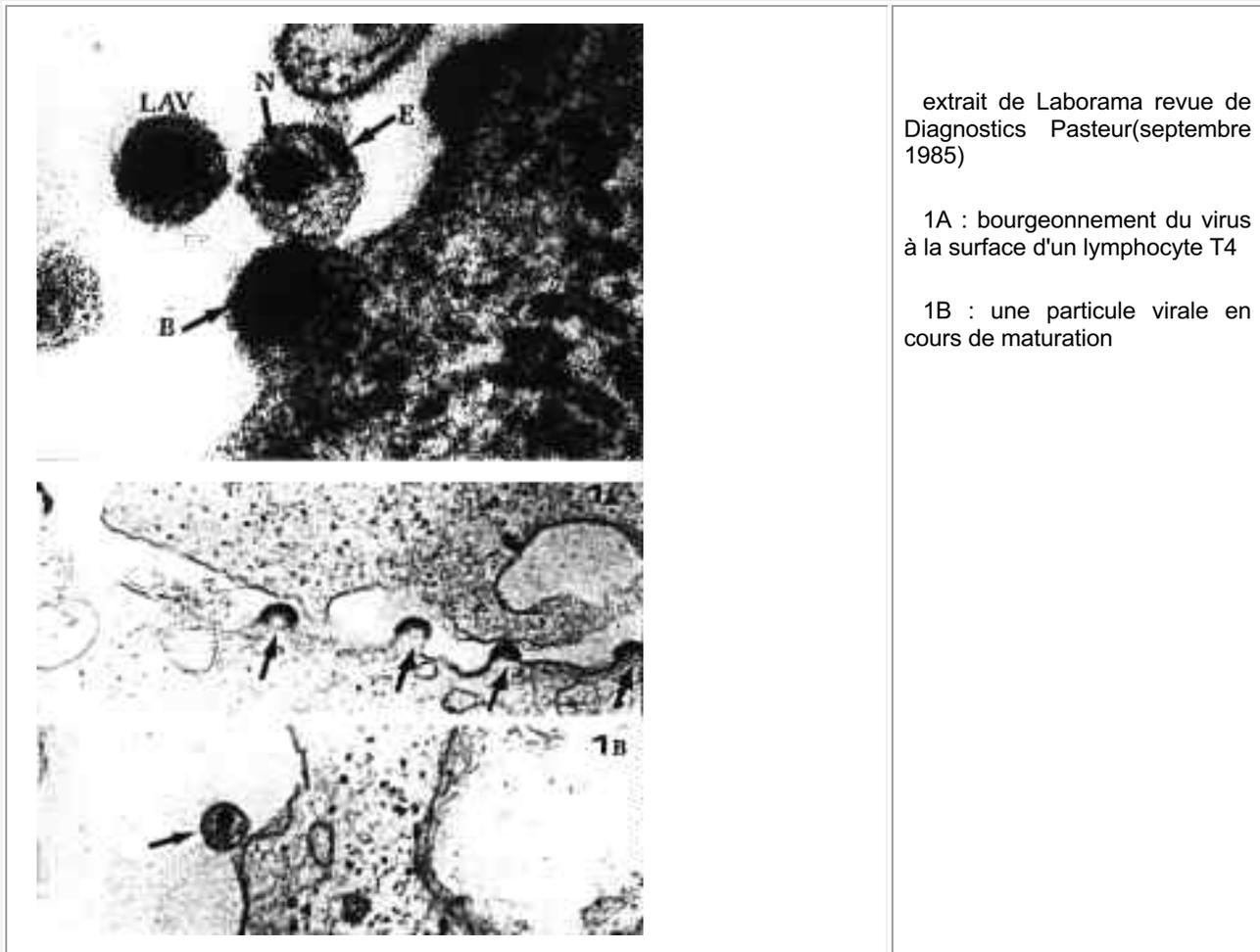
Remarque : notion d'individu **séropositif** = c'est un individu porteur d'anticorps anti-HIV. Il peut être malade mais peut aussi être "porteur asymptomatique" ou en "Pré-SIDA" c'est à dire posséder le virus sans que les troubles caractéristiques de la maladie soient encore apparus.

## 2. LE VIRUS

Le HIV a été isolé par Luc MONTAGNIER, Jean Claude CHERMANN, F. BARRÉ-SINOUSI en janvier (août ?) 1983.

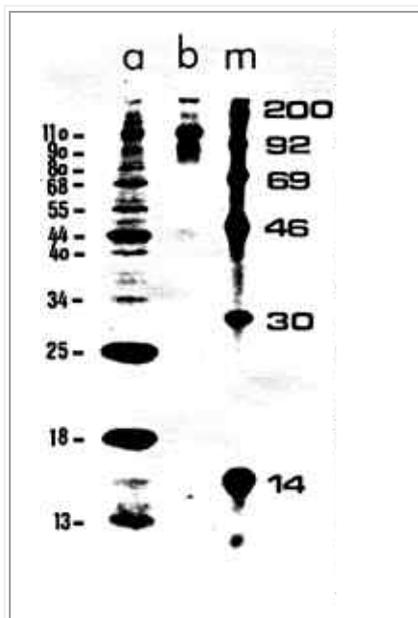


Il se présente sous forme de particules sphériques d'un diamètre de 80 à 100 nm, enveloppées enfermant un noyau central contenant la nucléocapside. On peut voir les particules bourgeonnantes sur les photographies suivantes :



Il contient deux molécules de RNA **identiques** de 9,2 kbases.

L'étude des **protéines** fabriquées par le virus a été conduite notamment par des techniques électrophorétiques :



extrait de *Laborama revue de Diagnostics Pasteur*  
(septembre 1985)

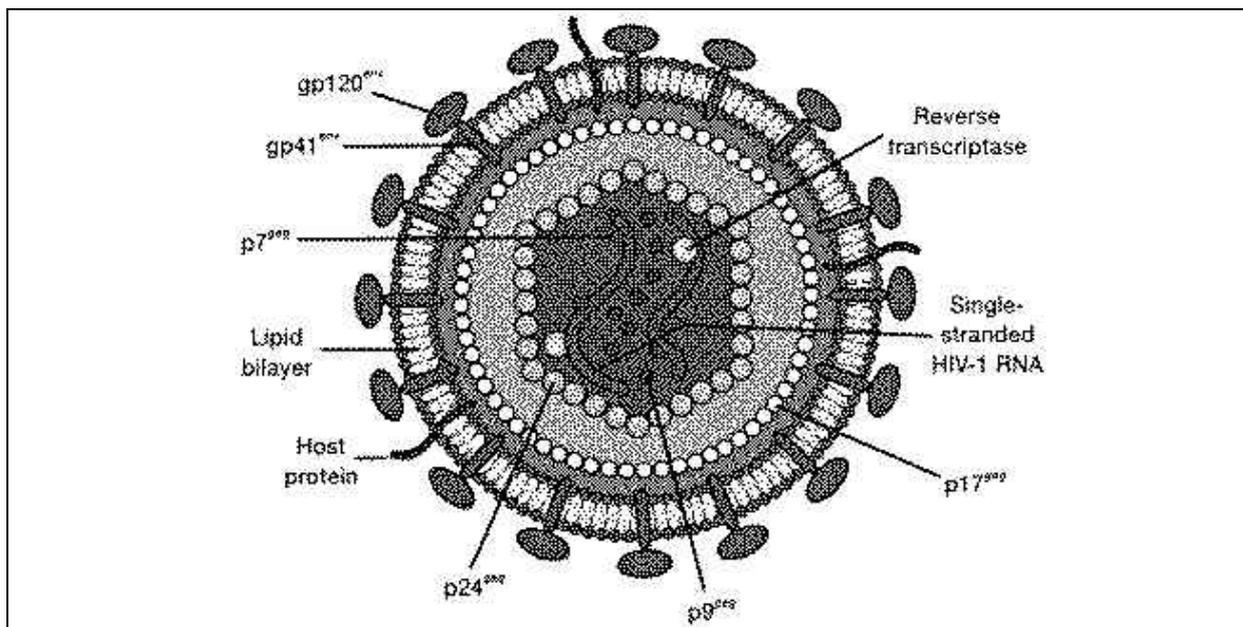
Le virus LAV (= HIV = VIH) est analysé par électrophorèse sur gel de polyacrylamide à 12 %, après avoir été concentré et purifié.

*Ligne a* : le virus a été marqué par un **mélange d'acides aminés marqués au <sup>14</sup>C**. Toutes les protéines sont marquées.

*Ligne b* : le virus a été marqué par de la **glucosamine marquée au <sup>14</sup>C**. Ce sont donc les glycoprotéines (gp) qui sont ainsi séparées.

*Ligne m* : **marqueurs de masse molaire connue** exprimée en kg/mol ou kDa.

L'ensemble des résultats permet d'établir le modèle suivant de virus.

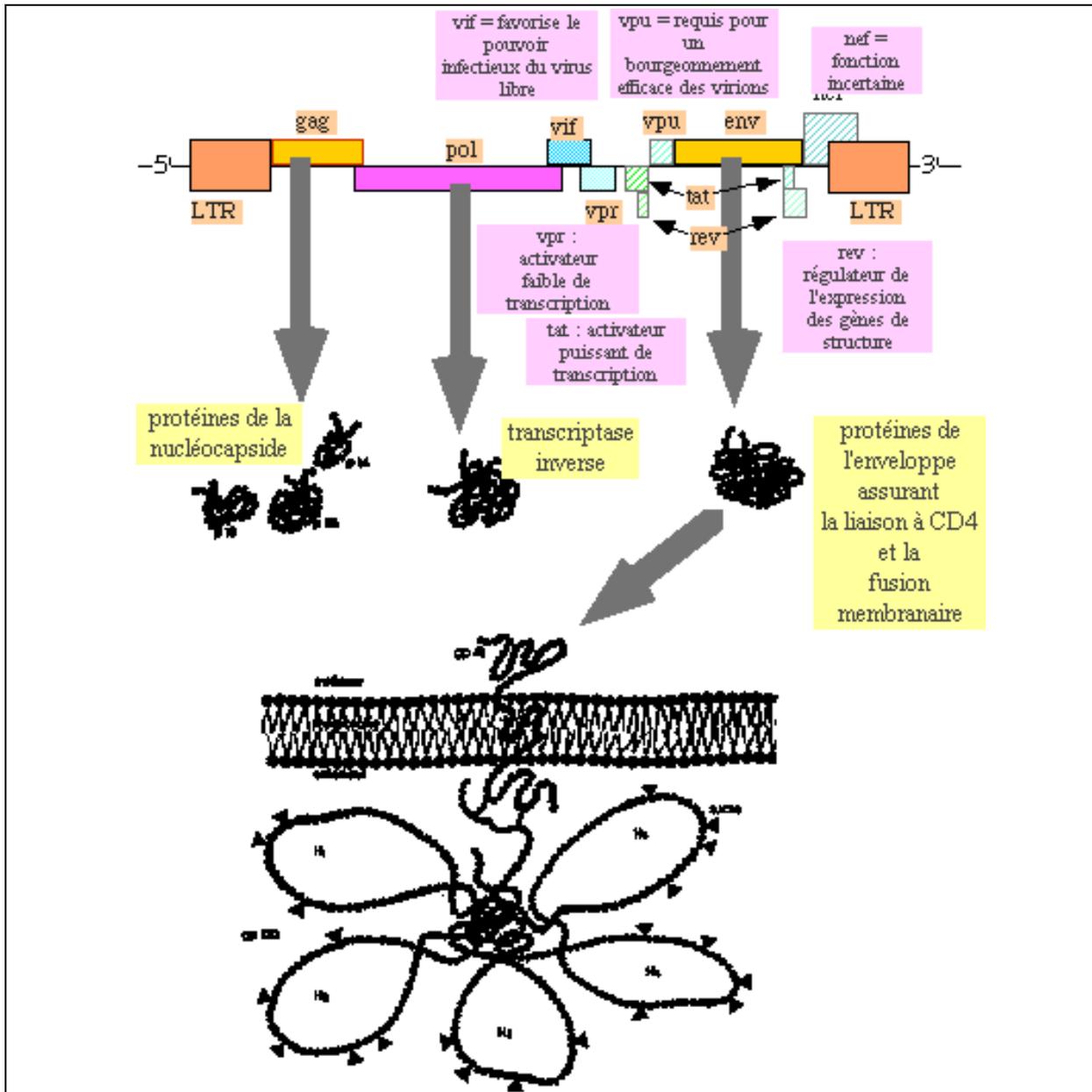


Le génome du RNA viral, de 9600 nucléotides, est constitué d'au moins 3 régions appelées gag, pol et env qui codent respectivement pour

- **gag** : les **Ag de la nucléocapside** (trois protéines p25, p18, P13, dérivés du gène gag par un précurseur commun),
- **pol** : pour la **transcriptase inverse** (DNA polymérase RNA dépendante) et pour la protéase et l'intégrase
- **env** : les **protéines de surface du virion** (glycoprotéine gp120 dérivé du gène env et provenant d'un précurseur plus important et gp 41. La gp 41 est transmembranaire et la gp120 est fixée chimiquement à elle. Bien que sa fonction de reconnaissance du CD4 soit essentielle pour l'infection virale, la gp120 possède cinq zones hypervariables, c'est à dire dont les séquences en acides aminés sont très différentes d'un clone de virus à un autre clone ).

Les autres gènes sont :

- **tat** : activateur puissant de la transcription, le produit de latranscription étant lui même en cause dans l'activation d'un certain nombre de virus le plus souvent carcinogènes (Kaposi, papillomavirus des cancers cervicaux ou anorectaux)
- **ltr** : région du promoteur,
- **nef** : responsable de l'internalisation du CD4, provoquant la perte de la fonction immunitaire du lymphocyte. Les virus ne produisant pas nef sont observés chez les " non progressseurs ", individus infectés mais n'atteignant pas le stade SIDA.



Il existe deux variants de HIV majeurs (et de nombreuses souches) :

HIV 1 et HIV2 (ce dernier semble moins pathogène et moins transmissible que HIV1)

La recherche de virus du même type chez les singes a permis en 1985 la découverte des SIV pouvant provoquer des syndromes analogues. Le HIV2 n'est pas distinguable de certains SIV. Le HIV1 est lui aussi très proche d'autres SIV. L'origine du HIV est clairement à trouver dans ces virus de singe (pour une revue très documentée : revue de la Société française de Microbiologie, vol 18, n°4 décembre 2003).

Trois groupes de lentivirus (HIV, SIV) peuvent être distingués : le groupe III, incluant HIV2, possédant le gène *vpx*, le groupe II incluant HIV1 avec le gène *vpu* et le groupe I sans *vpx* et *vpu*.

# 3. LE CYCLE DE MULTIPLICATION

## 3.1. Étape : fixation sur la cellule cible (adsorption) - pénétration - décapsidation

Le HIV se fixe spécifiquement sur un récepteur membranaire le **CD4** (récepteur des Ag du CMH II) par une glycoprotéine dite gp 120. Il lui faut l'aide d'un 2° récepteur, le CCR5 pour la suite des événements.

Pénétration classique par fusion de membrane grâce à la gp41 qui possède une activité de fusion de membrane.

Décapsidation et libération de complexe RNA viral simple brin - Transcriptase réverse-Endonucléase

## 3.2. Étape : synthèse de DNA

La Transcriptase réverse permet la synthèse d'une molécule de DNA viral bicaténaire circulaire qui migre vers le noyau.

L'enzyme utilise les deux RNA de façon à créer les deux séquences symétriquement identiques permettant l'intégration. Ce processus complexe pourra être analysé à l'aide du document suivant :

[www.unice.fr/biochimie/enseigne/maitrise/Virologie2.pdf](http://www.unice.fr/biochimie/enseigne/maitrise/Virologie2.pdf)

Les deux séquences identiques situées sur deux brins différents permettent la circularisation.

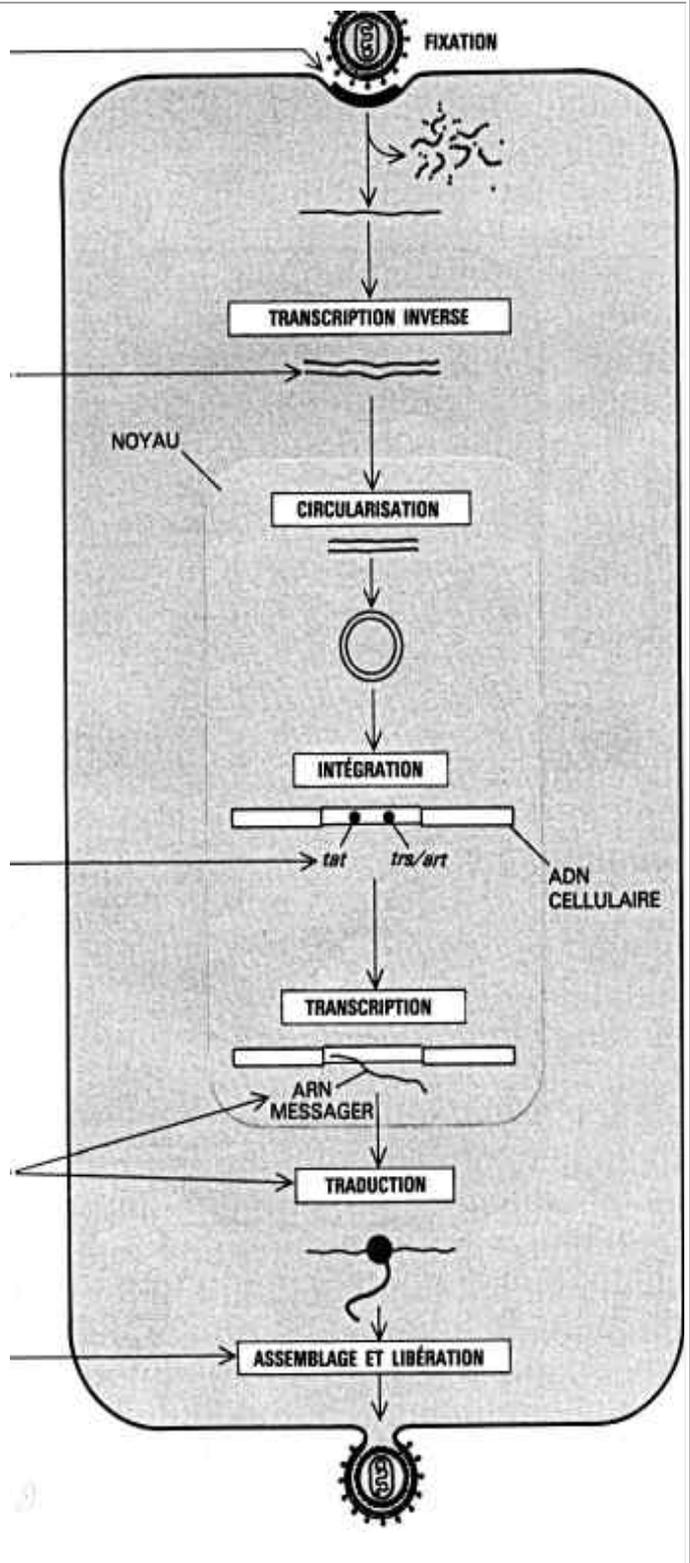
Ce DNA s'intègre dans le DNA cellulaire en un site bien précis, uniquement semble-t-il si la cellule entre en multiplication. Le DNA viral persisterait sans intégration durant quelques jours ?

## 3.3. Étape

Deux possibilités :

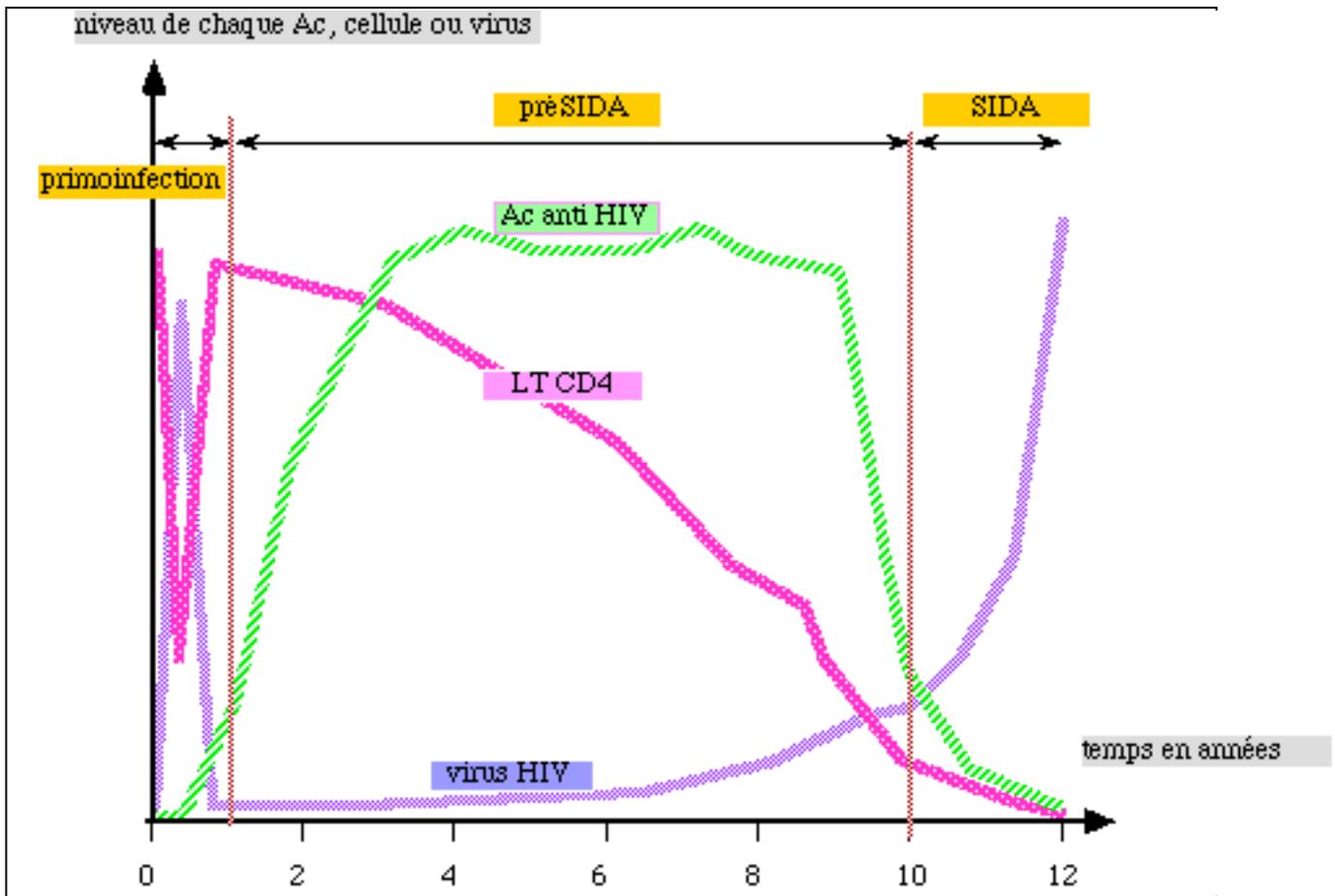
- le DNA viral ne s'exprime pas : **État latent**.
- **expression du DNA viral** sous l'action de facteurs inconnus :
  - transcription en RNA messagers puis traduction en protéines virales
  - transcription en RNA génome
  - assemblage des particules virales
  - libération par bourgeonnement au niveau de la membrane plasmique du lymphocyte et libération

La reproduction du génome se fait donc DNA intégré contrairement au HBV (hépatite virale B).



## 3.4. Évolution du virus et d'autres paramètres chez les malades

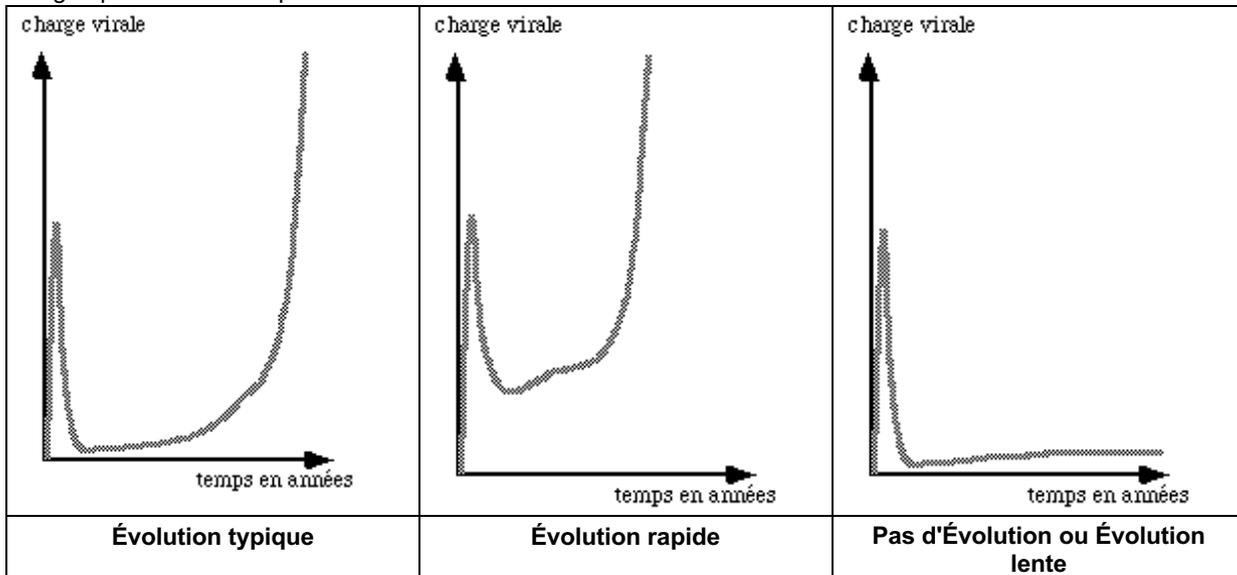
Chez le malade on peut observer les évolutions suivantes de différents paramètres, la date 0 fixant le contag (le rapport infectant) :



On peut constater dans un premier temps une **très forte multiplication virale** accompagnée d'une chute des LT CD4. Puis assez rapidement, **l'infection est contrôlée** puisque le **virus chute** et les LT CD4 remontent à la normale. La réaction immunitaire semble donc protectrice avec l'installation d'un fort taux d'anticorps anti HIV qui se maintient très longtemps.

Mais progressivement le **taux de LT CD4 diminue traduisant l'attaque sournoise du virus** qui remonte doucement. La chute des Ac marque le début de l'immunodépression liée à la mort des LT CD4 : l'individu pourrait être séronégatif. La phase SIDA montre une reproduction virale intense avec quasi disparition des LT CD4 et des Ac : la mort emporte le malade, en général par des infections opportunistes.

L'évolution de l'infection selon les patients est toutefois variable : le cas général décrit ci-dessus peut être soit avec une charge virale restant importante et une durée raccourcie entre contagé et sida, ou au contraire une très longue période avec un peu de virus mais sans sida.



On peut émettre deux hypothèses à la chute des LT CD4 : destruction par le virus, mais aussi chute de la production. Or on constate que la durée de vie de ces cellules est diminuée (de 90 jours elle passe à 30).

Sur de longues périodes il est difficile d'apprécier l'effet de réinfections.

L'analyse génétique du virus montre de très nombreuses souches qui n'ont peut être pas la même virulence.

## 3.5. Persistance du virus

Les études actuelles montrent que le HIV persiste dans l'organisme malgré les traitements et malgré leur efficacité. Les cellules concernées sont probablement des LT CD4 mémoire, dont la demi-vie est de 43 mois (Le Monde 28 avril 1999).

Il est actuellement démontré que le virus persiste dans les testicules : malgré les traitements antiviraux qui rendent le virus indétectable dans le sang, il s'avère que HIV reste découvert dans l'appareil génital masculin (LE Monde 29/11/2006)

# 4. LA MALADIE ET SON ÉPIDÉMIOLOGIE

## 4.1. Les modes de transmission

Il est établi que le SIDA n'est pas transmis par l'eau, les aliments ou les piqûres d'insectes (moustiques en particulier).

Le virus du SIDA est transmis selon quatre modes majeurs par le **sang** (ou ses dérivés) ou/et les **sécrétions sexuelles** :

- par **transmission sexuelle (le sida est une IST (MST))**
- par **transfusion sanguine et injection d'extraits sanguins**
- par **échange par les drogués** d'aiguilles et d'accessoires contaminés par le **sang**
- par **contamination du fœtus ou du nouveau-né** par la mère infectée essentiellement par la contamination lors de l'accouchement par les voies naturelles (contamination par les microtransferts de sang mère-enfant ou par les sécrétions de la mère) et **l'allaitement**. Seuls 20% des enfants de mères séropositives sont contaminés.
- En France le nombre de cas de transmission : 222 avant 1990, 27 en 1996, 9 en 1997, 0 au premier semestre 1998. Cette situation est liée au dépistage (95 %) et aux traitements. (Le Monde 15-16 août 1999)
- Autre donnée :
- la transmission mère séropositive enfant : 17% avant 1994, 1,6% entre 1997 et 2004, 0,4% si la charge virale est inférieure à 50 copies par mL.

Aussi :

- **les contacts de la vie courante ne transmettent absolument pas le SIDA**
- **donner son sang** ne peut en aucun cas transmettre le SIDA, le matériel utilisé pour prélever le sang étant stérile et jeté après utilisation.
- les **moustiques** ne transmettent pas le HIV

Le SIDA est une maladie transmissible mais non directement contagieuse.

Statistique 2005 en France :

6700 nouveaux cas de séropositivité (dont 25% de moins de 6 mois, 43% d'hommes, 40% d'étrangers dont 50% d'Africains subsahariens). 62% d'hommes parmi les séropositifs. L'épidémie est localisée d'abord en Guyane, puis à Paris et Ile de France.

Transmission :

- 51% rapports hétérosexuels
- 27% rapports homosexuels
- 2 % drogues injectables
- 20% inconnu.

### Un exemple de transmission (extrait du MONDE du 01 décembre 2003) :

Les damnés du sida de Houyang

Dans ce hameau démuné de la Chine profonde, le commerce effréné du sang, collecté sans précautions de 1985 à 1995, a provoqué une hécatombe : un quart de la population est morte ou est malade du sida, dans l'indifférence des autorités.

[...]Le hiérarque pensait avoir trouvé le sésame de la fortune : le sang, le sang bien rouge, bien frais, des paysans du Henan. Lors d'une réunion, il tint les propos suivants : "Nous devons tirer profit des deux avantages de la province. Le premier est une population nombreuse. Le deuxième est la qualité de son sang." Et il avait calculé : "Si entre 1 % et 3 % des 90 millions d'habitants du Henan pouvaient vendre leur sang une ou deux fois par an, nous pourrions générer des centaines de millions de yuans de profits."

Liu Quanxi voit les choses en grand. Il dispose d'une abondante ressource. Il lui faut dès lors des marchés. Il prospecte même le débouché américain. Finalement, l'affaire ne se conclut pas. Qu'importe : la demande en Chine, où les hôpitaux manquent de sang, est déjà bien suffisante. L'industrie biotechnologique et pharmaceutique, friande de plasma, s'intéresse-t-elle aussi à l'or pourpre du Henan. Les centrifugeuses prolifèrent ainsi dans les villages. C'est là que le crime d'Etat se commet : la machine extrait le plasma du sang, lequel est

ensuite réinjecté au donneur. Ou plutôt aux donneurs, car la machine est collective. Aucune précaution n'est prise. Les seringues ne sont pas stérilisées. Et c'est un résidu sanguin mélangé qui est rétrocedé aux donneurs. [...]

## 4.2. Le diagnostic

Il repose sur deux méthodes :

- l'**isolement** des virus par cultures de lymphocytes T sanguins ou ganglionnaires (les L. T sont la cible du virus) . Il est utilisé pour le diagnostic des enfants nés d'une mère HIV+ puisque les Ac peuvent être d'origine maternelle.
- la **détection des anticorps** antiviraux (sérologie), avant tout les Ac dirigés contre la gp120 et la gp41, protéines d'enveloppe mais aussi la p24, protéine de la capsid.

### a. l'isolement des virus HIV

Il est réservé à des laboratoires spécialisés dotés de moyens importants et de mesures de sécurité majeures. Il ne peut s'agir dans l'immédiat de techniques de routine.

Diverses publications font mention de la présence de particules virales dans le plasma, le sérum, le sperme, les sécrétions endocervicales féminines pour les sujets séropositifs. Toutes ces études prouvent que le virus HIV est transmissible par le sang et ses dérivés et les sécrétions génitales masculines et féminines.

### b. la détection des anticorps anti Ag d'enveloppe de HIV 1 et 2 (test de première intention)

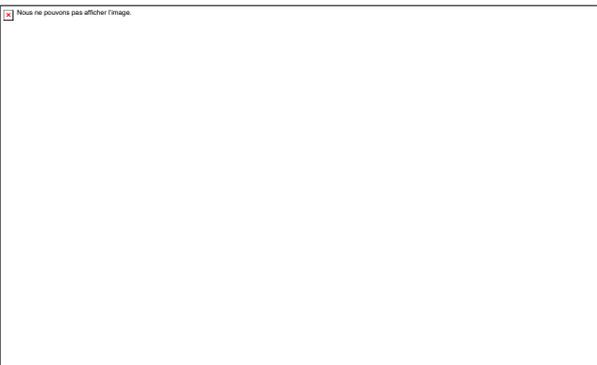
On les rencontre dans le sérum des patients infectés car les protéines virales provoquent la formation d'Anticorps (Ac) sériques.

C'est la seule méthode de diagnostic pouvant être utilisée en routine.

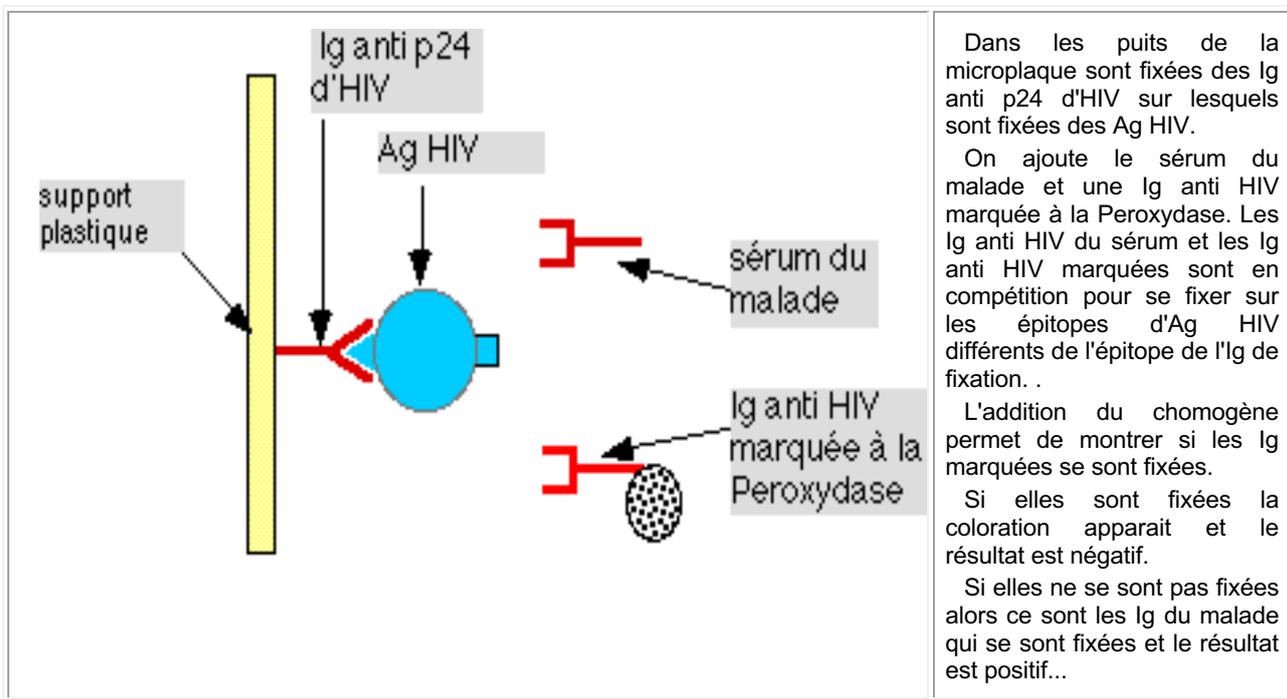
On utilise pour ce dépistage essentiellement des méthodes ELISA avec ou sans compétition.

Exemples :

#### - savonnettes ABOTT (utilisées pour d'autres tests, en particulier de grossesse)

	<p>Les deux barres de la savonnette sont recouvertes :</p> <p>l'horizontale d'Ig de lapin anti IgG humaines la verticale d'Ag de HIV (gp41 de HIV1 et 2, p24 du core)</p> <p>Les étapes :</p> <p>addition du sérum : les Ig anti HIV se fixent sur la verticale et toutes les Ig sur l'horizontale lavage addition du conjugué c'est à dire d'Ig marqué à la peroxydase anti Ig humaines lavage addition du chromogène puis de la solution d'arrêt.</p> <p>L'interprétation est simple: - - + = + !!!</p>
--	---

#### - WellcomeZyme anti-HIV Monoclonal recombinant



Ce sont des méthodes simples, sensibles, spécifiques, rapides, destinées au dépistage des grandes séries de prélèvement.

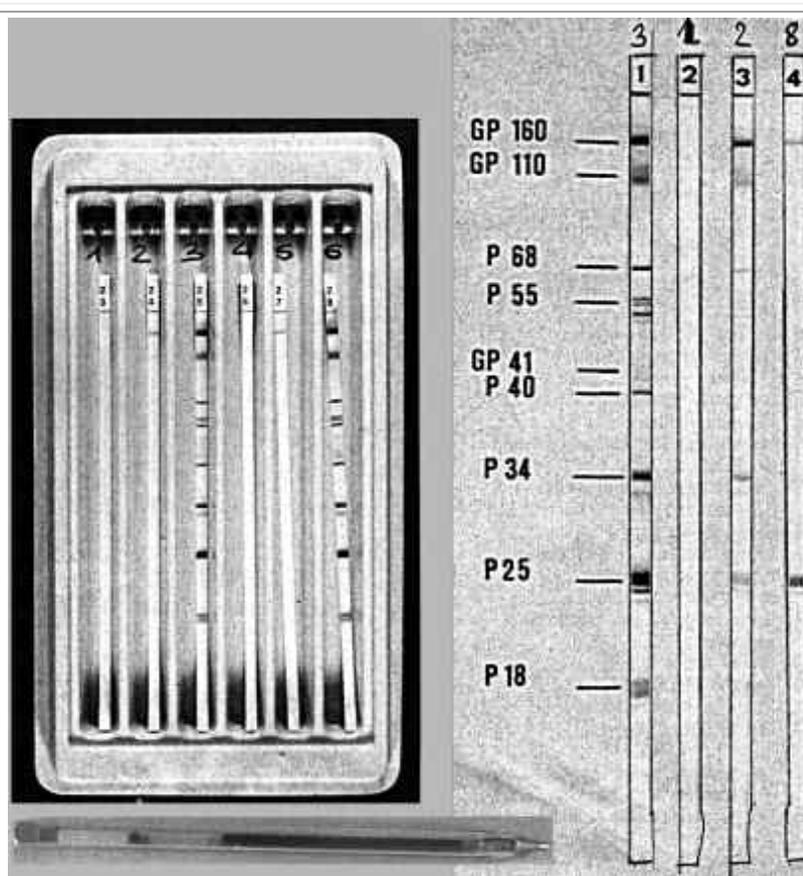
Mais comme il existe quelques rares faux positifs, tout résultat positif devra être confirmé par une méthode plus spécifique mais plus coûteuse et réservée à des laboratoires spécialisés (Western Blot)

### c. la détection d'Ac plus spécifiques d'enveloppe par immunoempreinte ou Western blot (test de confirmation)

On utilise la technique du Western Blot.

sur une bande d'électrophorèse est réalisée la migration de protéines du HIV cultivé in vitro par un transfert électrique, les protéines sont placées sur une bande de nitrocellulose le sérum du patient est mis en contact avec la bande la bande est colorée

On détecte ainsi les **Ac** dirigés contre les protéines virales avec une bien meilleure précision que le test global.



Remarques :

1. La présence d'Ac anti HIV prouve que le sujet a été en contact immunisant avec le virus mais il n'est pas possible de dire s'il développera ou non un jour le SIDA.

2. Après contamination les Ac anti HIV apparaissent en 2 à 12 semaines, parfois plus lentement (1 an)

Il n'est pas possible de déterminer par les examens sérologiques si le sujet est contagieux. Mais il faut néanmoins l'informer d'une contagiosité éventuelle et lui rappeler les mesures prophylactiques qu'il doit respecter vis à vis de ses partenaires sexuels. De plus, des tests sérologiques ont un grand intérêt dans les Centres de Transfusion sanguine pour dépister les donneurs de sang séropositifs et écarter ces sujets qui représentent un danger potentiel de contamination.

#### **d. des tests mixtes : détection d'antigènes et d'anticorps**

L'idée est d'associer les deux recherches pour permettre une détection plus sûre et surtout plus rapide : la détection d'un antigène viral est plus précoce que celle de l'anticorps. Le système VIDAS bioMérieux propose l'utilisation de cônes sensibilisés par des anticorps anti p24 et des peptides viraux. Les p24 ou les anticorps du sérum se fixent sur le cône, puis les anticorps de révélation marqués par la PAL (anticorps anti p24 ou anticorps anti-anticorps humains) se fixent (sur la p24 fixée ou sur les anticorps du patient fixés) et assurent donc la détection par l'hydrolyse du substrat de la PAL.

#### **e. la mesure de la concentration virale par amplification génique**

Les techniques d'amplification génique (par PCR par ex) se sont développées afin d'apprécier la charge virale dans le plasma. Elles permettent une détection très précoce, très utile dans les milieux du film X où la preuve de la non contamination rassure les acteurs et les actrices !

Ces techniques permettent de détecter une charge supérieure à 200 copies par mL en 1999.

### **4.3. La prévention**

La Médecine est encore très dépourvue contre les infections virales puisqu'il n'existe pratiquement pas de médicaments antiviraux car il est difficile de bloquer l'activité du virus sans bloquer le fonctionnement des cellules de l'organisme hôte.

La prévention est donc fondamentale pour limiter la propagation du SIDA.

#### **4.3.1. Prévention de la transmission par la voie sanguine**

##### **Hygiène**

Comme en dehors de l'organisme, les virus HIV sont très fragiles et facilement détruits par le chauffage à 56 °C pendant 30 minutes ou un contact de 10 min avec l'eau de Javel (hypochlorite) à 0,1 %, l'éthanol à 50 %, le glutaraldéhyde à 1 %, le méthanal (formol) à 0,5 %, il suffit pour éviter de se contaminer de :

- de désinfecter les mains après tout examen clinique
- porter des gants pour manipuler sang, sécrétions et excréments du malade
- désinfecter les récipients ayant contenu selle, crachats, urines d'une patient HIV+ avec de l'eau de Javel par ex.
- préférer l'utilisation du matériel à usage unique
- déposer tout instrument ou objet à usage multiple utilisé pour manipuler le sang dans eau de Javel, éthanol, puis le nettoyer et si possible le stériliser.
- désinfecter à l'éthanol à 50 % pendant au moins une minute toute lésion cutanée (blessure, piqûre) contractée auprès d'un sujet HIV + ou non.

Par contre, le linge et les couverts de patients atteints du SIDA suivent le même circuit que ceux des autres patients.

##### **Dépistage dans le sang et les produits dérivés**

Le **dépistage systématique des Ac anti HIV** sur les dons de sang est effectué en France depuis août 1985 ce qui diminue considérablement le risque de transmission mais ne l'annule pas complètement en raison de la longue période de séronégativité qui suit la contamination. Le chauffage des fractions sanguines utilisées, quand il est possible, limite encore le risque.

Les Centres de Transfusion évitent enfin de prélever du sang chez les personnes à risque (**prisons**, collectes de rue...). Ces mêmes personnes doivent éviter de donner.

On essaie de trouver des **produits de substitution du sang** en particulier par voie de synthèse biotechnologique pour des facteurs de coagulation. On **limite au maximum les transfusions** et le recours aux dérivés.

## Drogues par voie intraveineuse

Il est essentiel que les personnes consommant des drogues actives par voie intraveineuse renoncent à l'échange entre elles du matériel d'injection et utilisent des seringues et aiguilles stériles. Les pailles utilisées pour la cocaïne peuvent transmettre, en cas d'échange, du sang provenant de la muqueuse nasale abîmée par la paille.

Remarque : les sujets séropositifs ne doivent pas partager leur brosse à dents, leur rasoir ou tout autre objet susceptible d'être contaminé par leur sang.

On n'oubliera pas la grande polémique en France sur la contamination importante par le sida des hémophiles et des transfusés. La particularité française reposait sur l'importance du nombre des transfusions réalisées et sur la collecte à risque. D'autres pays voisins n'ont pas eu cette même catastrophe humaine, malgré l'absence de test sanguin de dépistage avant 1985. La réorganisation de l'utilisation du sang a conduit à une forte diminution de son utilisation, preuve que l'économie était possible, et au contrôle des donneurs permettant d'exclure les personnes à risque et en premier lieu les prisonniers, souvent toxicomanes par voie intraveineuse.

### 4.3.2. Prévention de la transmission par la voie sexuelle (le péril sexuel)

#### La lutte contre l'épidémie de SIDA --- **M. Reagan conseille l'abstinence et la fidélité conjugale**

À lire aussi les déclarations de *Bush junior et de son administration* ! (à la fin)

Les recommandations essentielles sont :

- **la réduction du nombre de partenaires sexuels** (elle a permis de limiter l'épidémie chez les homosexuels masculins aux USA. Il faut dire que leurs pratiques sexuelles échangistes étaient particulièrement propices aux échanges viraux; ils ont commencé par instituer l'abstinence sexuelle dans un premier temps).
- **l'usage de préservatifs** pour lequel on doit insister en raison d'un relâchement très sérieux dans toutes les communautés de son usage, en particulier chez les homosexuels.

Cependant, les virus HIV ne sont pas transmis au cours des actes de la vie quotidienne et ne sont pas contaminants en dehors des relations sexuelles et du contact sanguin.

### 4.3.3. Prévention de la transmission mère-enfant

Elle intéresse les femmes séropositives et celles faisant partie de groupes à risque :

- toxicomanes par voie intraveineuse
- prostituées
- femmes originaires des pays où l'endémie est importante (en particulier les pays africains)
- partenaires sexuelles d'hommes originaires de ces mêmes pays, de toxicomanes, de bisexuels, d'hémophiles.

On estimait le risque à 17% avant 1994, 1,6% entre 1997 et 2004 et **0,4%** si la charge virale est inférieure à 50 copies par mL.

Les virus HIV sont transmis par une mère infectée à son enfant dans un cas sur 2 (ou 20% en France). Il semble que HCG ait un rôle bénéfique. Trois possibilités pour cette transmission :

- pendant la grossesse par passage du virus au travers du placenta. Très rare
- **à la naissance par contamination vaginale lors de l'accouchement.** Fréquent.
- ou après par contamination par le lait lors de **l'allaitement.** Fréquent.

D'autre part, la grossesse favorise chez la mère séropositive le déclenchement de la maladie SIDA.

La prévention comporte donc :

- l'information de la mère sur les risques encourus par elle pendant la grossesse et par les risques encourus par l'enfant.
- le dépistage sérologique des femmes à risques si elles souhaitent une grossesse ou si elles sont enceintes.
- un traitement avant l'accouchement. En Afrique on peut proposer un traitement "minute" à la néviparine. Des essais restent en cours (voir le Monde 29 septembre 1999)

On recommande donc :

- d'interrompre la grossesse pendant les deux premiers trimestres
- de surveiller attentivement au cours du troisième trimestre la fin de la grossesse et de prévoir un accouchement par césarienne si les conditions sanitaires le permettent avec perfusion d'AZT. Puis le bébé est traité à l'AZT pendant 6 semaines.

Des études sont entreprises de traitement des femmes enceintes séropositives avec des antiviraux.

## 4.4. Les stratégies thérapeutiques

Il est bien entendu nécessaire de traiter les infections opportunistes.

Les stratégies thérapeutiques anti-HIV s'orientent dans deux directions principales :

- utilisation d'agents antiviraux s'opposant à la multiplication antivirale
- restauration des fonctions immunitaires ????????

### Thérapeutique antivirale

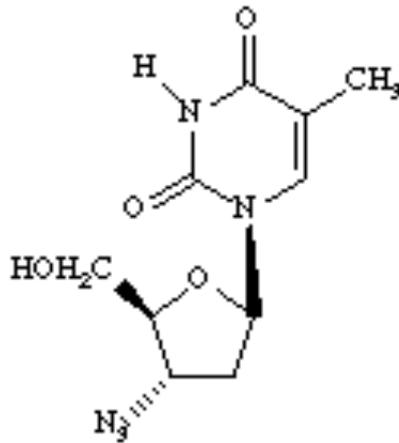
Elle a pour but d'empêcher l'une des étapes du cycle :

- Inhibition de l'interaction virus/cellule en:
- empêchant la liaison VIH/récepteur CD4 ( CD4 soluble = leurre pour le virus , peptide T = analogue de la Gp110 , ) ou l'entrée (enfuvirtide (Fuzeon) par mécanisme ???)
- **Inhibition de la transcriptase réverse** par des analogues des nucléosides comme l'AZT depuis 1987, et ses dérivés ddl , ddC, puis des dérivés non nucléosidiques comme la néviparine et éfavirenz.
- **Inhibition de l'intégration du DNAC viral** par les inhibiteurs de l'intégrase.
- Inhibition de la synthèse des ARN messagers viraux ( oligonucléotides anti-sens s'hybrident à des gènes de régulation empêchant ainsi l'expression de divers gènes .
- Inhibition de la maturation des protéines virales . Il s'agit en fait de la coupure de la protéine produite en trois protéines : elle nécessite des protéases qui sont atteintes par les antiprotéases de création récente.

On utilise depuis 1996 une **trithérapie** efficace (antiprotéases et deux anti-transcriptase réverse) mais dont ses effets secondaires sont pénibles pour les patients tout en leur assurant une autre qualité de vie. La réduction de la concentration en HIV n'empêche pas son maintien dans le corps et très certainement la contagiosité. En France, on estime à 6 % le nombre d'échecs thérapeutiques, soit environ 2000 personnes (une charge virale supérieure à 5000 copies par mL est suspecte, et à 30000 copies par mL avec un taux de CD4 inférieur à 200 000 par mL l'échec est patent).

Ces échecs sont bien sûr lié à des mutants polyrésistants qui apparaissent d'autant plus facilement que l'observance des thérapeutiques est mal respectée par le patient. Il est possible, par phénotypage ou génotypage, de détecter les résistances. (voir Le Monde du 7-8 avril 2002). On estime que 10% des virus sont résistants primaires en Europe (ces virus résistent au premier traitement administré) (Le Monde 18 juillet 2003).

En 2004, il semble qu'une trithérapie générique soit particulièrement efficace, y compris au stade sida avéré, et bien adaptée aux pays du tiers-monde. Il s'agit de comprimés de Triomune contenant néviparine, stavudine et lamivudine. Le coût est de 20 € par mois. (Le Monde 3 juillet 2004)



**AZT = 3'-azido-3'-deoxythymidine = azidothymidine**

En 2016, plus d'un séropositif sur deux a accès à un traitement dans le monde. Coût annuel : 132 \$ (générique)

### Restauration des fonctions immunitaires ????????

Il s'agit de l'utilisation de cytokines immuno-stimulantes ( interféron  $\alpha$  ,  $\gamma$  , interleukine 2 , GM-CSF ).

### Liste des produits antiviraux (1998)

Inhibiteurs de la transcriptase réverse de type analogue de nucléoside	Didanosine (Videx, ddl)
	Lamivudine (Epivir, 3TC)

	Stavudine (Zerit, d4T)
	Zalcitabine (HIVID, ddC)
	Zidovudine (Retrobir, AZT)
<b>Inhibiteurs de la transcriptase réverse de type non-nucléoside</b>	Delavirdine (Rescriptor)
	Nevirapine (Viramune)
<b>Inhibiteurs de protéases</b>	Indinavir (Crixivan)
	Nelfinavir (Viracept)
	Ritonavir (Norvir)
	Saquinavir (Invirase, Fortovase)

## 5. LES AUTRES RÉTROVIRUS

Cette famille, définie par la présence de la transcriptase-réverse et le RNA de leur génome, est divisée en trois sous-groupes :

### Les oncovirus à RNA

Virus responsables de leucémies et de cancers . Les HTLV1 et HTLV2 (Human T Cell Leukemia Virus) identifiés chez l'homme comme responsables de leucémies des lymphocytes T appartiennent à cette famille . Il existe deux types d'oncovirus :

- les oncovirus porteurs d'un **gène oncogène** qui est un gène cellulaire acquis par le virus et modifié soit par mutation soit par délétion.  
En général ces virus sont défectifs et nécessite un virus complet dit helper pour se répliquer. Les cellules normales dans lesquelles s'intègrent un tel virus se transforment (perte de l'inhibition de contact, multiplication anarchique , modification du cytosquelette...) et provoquent donc un cancer.
- les oncovirus **activateurs d'un gène cellulaire** sont des virus qui ne portent pas d'oncogènes viraux mais qui lors de leur intégration dans l'ADN cellulaire vont se positionner à proximité d'un oncogène cellulaire et l'activer. C'est le cas de l'HTLV1. Ils déclenchent aussi un processus tumoral.

### Les Lentivirus :

Virus responsables d'infections virales à développement lent , non cancéreuses. Appartiennent à cette famille :

- HIV 1 et HIV2 responsables du SIDA humain
- SIV responsable du SIDA du singe

À l'inverse des oncovirus ils vont détruire les cellules qu'ils infectent .

Ils sont responsables de pathologie chronique à évolution lente au niveau des poumons , des articulations, du système nerveux central , de l'immunité .....

### Les Spumavirus

Les spumavirus sont des virus identifiés chez de nombreux mammifères mais ils ne sont associés à aucune pathologie chez l'homme et chez l'animal.

## CONCLUSIONS

Le sida est certainement la maladie la plus symptomatique du XX<sup>e</sup> siècle et de ses incohérences.

Liée au **sexe**, elle fut au départ la sanction divine contre les "obsédés sexuels contre nature" que sont, pour certains, les homosexuels. La vengeance divine ! ("le fléau de Dieu")

À moins que des militaires mauvais techniciens n'aient laissé s'échapper de leurs laboratoires ultrasecrets ce nouveau virus !

Puis vient le temps où l'on soupçonne **l'Afrique d'être un grand réservoir de virus**. Il a fallu bien du temps pour que l'on s'aperçoive de l'extrême étendue de l'épidémie de sida en Afrique noire et donc de la transmission hétérosexuelle puisqu'il est difficile d'imaginer tous Africains homosexuels !

Le **SIDA devient pour ces pays pauvres une nouvelle calamité après le paludisme et d'autres parasitoses**, calamité terriblement handicapante pour leur avenir puisque les plus touchés sont les jeunes au moment où ils seraient très utiles à la collectivité.

Pour situer le nombre de morts, il représente **aujourd'hui la moitié des morts de la deuxième guerre mondiale** pourtant réputée très meurtrière, et dans quelques années dépassera sans aucun doute les 55 millions de morts.

La découverte du HIV a été aussi l'occasion de **batailles scientifiques** avec la rivalité franco-américaine entre le Professeur GALLO, spécialiste des virus et découvreur des rétrovirus, et le Professeur MONTAGNIER, éminent chercheur de l'Institut Pasteur avec en fond de décor les problèmes de droits sur les tests à venir.

Quant à l'**origine du virus**, il apparaît clairement aujourd'hui qu'il s'agit d'un virus du singe (notamment le chimpanzé Pan troglodytes troglodytes et le macaque) qui s'est adapté à l'homme. Le passage du singe à l'homme pourrait être alimentaire, ces singes étant mangés par l'homme. (voir La Recherche 219 avril 1999).

Enfin, scientifiquement, de nombreuses avancées dans la compréhension des systèmes biologiques ont été induites par l'étude du HIV. Les rétrovirus interviennent-ils dans l'évolution des espèces ?

## COMPLÉMENTS

### **Dans une immense solitude, l'Afrique meurt d'abord du sida**

14 septembre 1999 Le Monde

LUSAKA de notre envoyé spécial

La onzième Conférence internationale sur le sida et les maladies sexuellement transmissibles en Afrique, qui se tient du 12 au 16 septembre à Lusaka, capitale de la Zambie, s'est ouverte dimanche dans une ambiance de catastrophe. Alors que l'épidémie semble contrôlée dans le monde occidental, que le sida a pris le statut de maladie chronique, l'Afrique est plus gravement touchée que jamais. 34 millions de personnes infectées depuis l'apparition du virus, il y a quinze ans, 11,5 millions de personnes tuées, dont près de 2 millions pour la seule année 1998. Officiellement, quatre pays d'Afrique australe ont dépassé le seuil de 20 % de la population adulte contaminée: le Botswana, la Namibie, le Swaziland et le Zimbabwe. La Zambie elle-même frise ce chiffre. Devant une assistance médusée, Pierre Mpele, président de la Société africaine de lutte contre le sida, a affirmé que dans certaines régions " un adulte sur trois, voire un sur deux, pourrait être infecté ".

Le monde ne semble pas prendre la mesure de cette tragédie, a souligné Ibrahim Samba, directeur régional pour l'Afrique de l'OMS. " Aujourd'hui, sur 46 pays, plus de 20 sont touchés par la guerre, a-t-il dit. L'an dernier, ces conflits ont fait 200 000 morts. J'ai le regret de dire que tout ça n'est rien comparé au sida. " Le Dr Nkandu Luo, ministre de la santé de Zambie et présidente du comité d'organisation de la conférence, a comparé ce drame à un autre événement de l'histoire africaine: la traite des Noirs.

Devant ce constat, ces décennies d'efforts de développement annihilés, ce recul de près de vingt ans de l'espérance de vie dans les pays les plus touchés, il appartenait quand même aux orateurs de signaler quelques lueurs d'espoir. Directeur exécutif d'ONUSida, Peter Piot s'est réjoui de la prise de conscience que " le sida n'est pas une maladie de plus, mais une véritable catastrophe pour le développement". Il a ainsi souligné la mobilisation des organismes internationaux, comme l'Organisation mondiale de la santé, l'Unicef, mais aussi la Banque mondiale qui ont, pour la première fois, placé le sida au rang de priorité. Peter Piot a salué la mobilisation des gouvernements africains. " Ce sont les seuls à pouvoir mettre le sida au coeur de leur politique, a renchéri Callisto Madavo, directeur pour l'Afrique de la Banque mondiale. L'Ouganda l'a fait, les résultats sont exemplaires. Ce sont les seuls à pouvoir coordonner l'action, voyez le Sénégal dont le taux de contamination ne dépasse pas 2 % (...). Sans mobilisation des gouvernements, l'argent ne changera rien. "

Dans la salle est passé un curieux vent froid. Aucun président pas un seul de ces ministres des finances, de l'éducation, de la défense dont Peter Piot attendait la venue, car " eux peuvent montrer que le sida n'est pas seulement une tragédie médicale", n'était présent. Quant aux pays européens, ils se sont contentés, pour la première fois depuis onze ans, de dépêcher leurs ambassadeurs. Aucun n'a cru bon d'envoyer un ministre. Sans doute ont-ils estimé que la présence, au nom de l'union européenne, de Kirsti Lintonen, sous-secrétaire d'État finlandaise au développement, serait bien suffisante.

Nathalie Henberg

### **" Au village, on a du mal à réunir onze joueurs de foot "** **Joséphine Oupoh a créé une association ivoirienne de femmes séropositives " pour en parler "**

14 septembre 1999 Le Monde

ABIDJAN correspondance

REPORTAGE - La maladie est souvent considérée comme une punition infligée par des sorciers

" Tiens, voilà Mme Capote. " Quand Joséphine Oupoh retourne dans son village, où elle mène campagne contre le sida, on ne l'appelle plus que par son surnom. Cette ancienne vendeuse de fripes sur les marchés d'Abidjan fait partie de cette minorité de femmes ivoiriennes séropositives qui ont choisi de militer à visage découvert. " Que tu te montres ou pas, le sida est là qui te ronge, et si tu restes cachée dans ton coin, personne ne viendra d'aider", estime cette mère de famille de trente-huit ans.

" Quand j'ai donné mes premières interviews dans la presse, les gens ont dit que je mentais, que je n'étais pas malade mais que je faisais ça pour trouver du travail ", dit Joséphine, désespérée par l'ignorance sur la maladie, en particulier chez les jeunes, dont beaucoup " nient encore l'existence du sida " malgré les campagnes de sensibilisation.

" Dans mon village, il y a moins de quinze ans on pouvait constituer quatre équipes de football pour les tournois de vacances. Aujourd'hui, on a du mal à réunir onze joueurs. Les jeunes sont tous morts. On a dû ouvrir un nouveau cimetière ", dit-elle. Officiellement, 12 % de la population ivoirienne sexuellement active est séropositive. Soit plus de 800 000 personnes dont une majorité de femmes. On estime à 100 000 les décès dus au sida chaque année; dans le même temps, 60 000 à 70 000 personnes sont nouvellement infectées. La grande majorité ne le sait pas et mourra dans l'ignorance du mal qui les aura tués. " De toute façon, tant que tu n'es pas allongé dans un lit au service des maladies infectieuses, avec un seau en dessous parce que tu te vides de toute part, personne ne pense réellement au sida ", commente Joséphine.

#### PUNITION

La maladie est encore souvent considérée comme une punition infligée par des sorciers malveillants, des ancêtres en colère, des voisins jaloux ou rancuniers. On n'a donc recours au système de santé moderne, hors de portée de la plupart des bourses, qu'après avoir tenté de conjurer le sort et consulté tous les féticheurs.

Quand les premiers signes de la maladie sont apparus, Joséphine, qui en ville regarde la télé, écoute la radio, a tout de suite pensé au sida. La famille, inquiète, a dépêché à son chevet un marabout pour un diagnostic: des sorciers du village avait décidé de la tuer. Joséphine s'y est opposée parce qu'elle ne voulait pas les irriter " des fois qu'ils décident de la liquider pour de bon. ". Elle a décidé de faire un test au seul centre de dépistage volontaire, anonyme et gratuit du pays, à Abidjan. Elle a annoncé sa séropositivité à son mari, qui a accepté d'aller à son tour passer un test, positif aussi.

"Maintenant, tous les deux, or, joue dans la même équipe. " Ils ont alors décidé de se battre. Elle a adhéré à l'une des premières associations ivoiriennes des séropositifs puis a fondé, avec une dizaine d'autres, Amepouh (" Nous vaincrons " en langue guéré), qui ne regroupe que des femmes. Son mari, lui, a créé une association de défense des droits des séropositifs, constituée de malades et de juristes. Joséphine est devenue conseillère et reçoit les patients du centre Guy-Montagnier à Abidjan. Tous les samedis, elle participe aux réunions d'Amepouh à Yopougon, une des grandes banlieues populaires de la capitale. Là, des femmes, toutes séropositives; se retrouvent pour parler de leurs problèmes, du rejet des familles, des angoisses pour leurs enfants des stratégies de lutte, d'une prochaine sortie ensemble à la plage ou des moyens de gagner un peu d'argent pour faire face aux frais médicaux. En dehors d'Amepouh, elles ne parlent jamais de leur maladie.

" Le sida est notre seul partenaire ", lâche l'une d'entre elles. Deux seulement, parmi elles, bénéficient du programme national d'accès aux bithérapies qui grâce à des subventions de l'État et au Fonds de solidarité thérapeutique international (FSTI), alimenté par la France, offre des traitements à moindre coût. Elles ne paient que 5 000 francs (50 FF) par mois contre 100 000 francs CFA (1000 F) à plein tarif. Les autres n'ont même pas les moyens d'assurer ces 5 000 F tous les mois, qu'il faudra payer toute sa vie pour une thérapie qui ne donne des résultats médiocres.

#### CORRUPTION

Sur les huit fondatrices d'Amepouh, cinq sont décédées. La pauvreté tue ces femmes autant que leur sida. La solidarité au sein d'Amepouh permet de financer une partie des frais médicaux de celles qui développent la maladie, de soutenir la famille, d'aider aux funérailles.

Les carences du système national de santé, sous-équipé, manquant de personnel, gangréné par la corruption, réduisent les chances d'obtenir une rémission. Du service des maladies infectieuses du CHU de Treichville, qui ne fonctionne qu'à 50% faute d'infirmiers, où 80 % des lits sont occupés par des sidéens, on ressort rarement vivant. Dans le hall, un avis placardé en plusieurs exemplaires: "Les certificats de décès sont délivrés gratuitement. " Le seul acte pour lequel, pendant leur calvaire malades n'auront pas à payer.

Fabienne Pompey

## **En Zambie, 20 % de la population adulte est infectée par le virus-**

14 septembre 1999 Le Monde

SELON les statistiques officielles que le gouvernement zambien a fourni en mai 1999, 20 % de la population adulte du pays était infectée par le virus du sida, le VIH. Le 29 août, un journal sud-africain, le Sunday Times, rapportait des déclarations plus pessimistes des autorités de Lusaka: la moitié des 10 millions de Zambiens succomberaient au sida et 80 000 des 400 000 bébés naissant chaque année sont séropositifs. Entre 13 % et 50% des enfants zambiens de moins de quinze ans ont perdu au moins l'un de leurs deux parents.

C'est le contexte dans lequel va se dérouler du 12 au 16 septembre, à Lusaka, la XIe Conférence internationale sur le sida et les maladies sexuellement transmissibles en Afrique. Depuis la précédente, qui s'était tenue en 1997 à Abidjan (Côte d'Ivoire), les prévisions les plus pessimistes pour le continent africain sont devenues réalité. Le rapport de l'Onusida (Je Programme commun des Nations unies sur le VIH) et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), rendu public le 23 juin 1998, avait souligné une évolution géographique en Afrique subsaharienne: "L'épidémie se déplace vers le sud. " Le principal épidémiologiste de l'Onusida, Bernhard Schwartlaender, cité par l'hebdomadaire allemand Focus du 11 mai, estimait que l'épidémie avait pris de telles proportions en Afrique australe qu'elle était à présent "hors de contrôle ".

L'infection par le VIH est devenue la quatrième cause de mortalité dans le monde, derrière les cardiopathies ischémiques, les maladies cérébrovasculaires et les infections aiguës des voies respiratoires inférieures, mais sur le continent africain, elle occupe la première place. De nouveaux chiffres sont attendus pour le 1er décembre, Journée mondiale contre le sida, mais les plus récents, publiés le 30 novembre 1998 par l'Onusida, indiquaient que sur 10 personnes ayant contracté l'infection par le VIH dans le monde, 7 vivaient en Afrique, une proportion qui montait à 9 sur 10 chez les moins de quinze ans.

Le coût humain et social de l'épidémie est effrayant: depuis qu'elle a débuté, 83 % des décès se sont produits en Afrique et au moins 95 % des orphelins du sida y vivent, alors que moins de 10 % de la population mondiale y réside. Le fossé s'est creusé entre les pays les plus développés, où la situation est relativement bien maîtrisée grâce aux traitements combinés et aux efforts de prévention, et les pays les moins développés, où l'absence de disponibilités des traitements efficaces est un élément supplémentaire des déficiences structurelles des systèmes de santé locaux. Le sida vient se combiner à d'autres fléaux infectieux, paludisme et surtout tuberculose, qui est la première cause de mortalité chez les Africains infectés par le VIH.

#### UNE MAJORITÉ DE FEMMES

En particulier, l'épidémie touche fortement les femmes africaines, qui sont victimes de la majorité des nouvelles infections, et surtout les jeunes filles : dans les pays où les jeunes représentent plus de 60 % des nouvelles infections, on compte deux jeunes filles atteintes pour un jeune homme. L'Onusida doit rendre publique à l'occasion de la conférence de Lusaka une étude sur la prévalence de l'infection par le VIH dans quatre villes africaines, qui confirmerait cette tendance à une prédominance féminine.

L'Afrique a perdu, du fait du sida, une génération, précisément celle qui constitue les forces vives de la population active, accélérant la crise de développement du continent et déstabilisant ses sociétés. Un constat qui met en évidence le retard avec lequel s'opère la prise de conscience tant locale qu'internationale.

P. Bernard

### **La prostituée italienne qui disséminait le virus du sida**

La presse de la Péninsule a largement diffusé la photo d'une péripatéticienne de Ravenne qui aurait eu 5 000 clients depuis sa contamination par le HIV. Interpellée et placée à l'hôpital sous haute surveillance policière, ? Lady Aids ? s'est murée dans le silence

Le Monde 19 février 1998

DEUX LIGNES de téléphone spéciales ont été ouvertes, samedi 14 février, à la préfecture de police de Ravenne, en Italie, dans la province d'Émilie. Et, depuis, les appareils ne cessent de sonner. Des agents ont été détachés pour recueillir les centaines d'appels de personnes complètement paniquées. Depuis que la photo de Giuseppina Barbieri, quarante-neuf ans, a été publiée par toute la presse, que la télévision a montré à satiété son visage, un vent d'effroi s'est emparé de milliers de gens. Giuseppina est une prostituée. Depuis le mois de novembre 1996, elle sait qu'elle est séropositive. Ce qui ne l'a pas empêchée de continuer à vendre ses charmes au lido de Dante à Ravenne, où elle exerce habituellement, mais également dans toutes les villes environnantes. Et cela sans prendre de précautions particulières.

Selon les services de police, près de 5 000 clients sont concernés. Cela ne signifie pas que tous ont pu contracter le virus HIV. Mais ceux qui ont été infectés peuvent à leur tour le propager sans savoir qu'ils en sont porteurs. Un plan de bataille a immédiatement été mis sur pied par les autorités en raison de l'urgence. D'abord et avant tout, diffuser au maximum la photo de la péripatéticienne, et ensuite établir une liste des personnes qui ont fait appel à ses services. ? Nous savions qu'elle travaillait tous les jours. Nous savions qu'elle rencontrait jusqu'à dix hommes par jour ?, raconte M.Di Berardino, de la brigade mobile à La Stampa. Le journal de Turin explique que celle qui était appelée ? la putain du tribunal ?, parce que son lieu de travail se situait près des grilles de ce bâtiment, participait à des rencontres échangistes, des orgies, des films pornographiques.

C'est à la suite de l'interpellation de son souteneur, Fernando Pognani, que le cas de ? Lady Aids ? a été découvert. Lors de la perquisition au domicile de son ? protecteur ?, une quantité impressionnante de médicaments a été retrouvée. Giuseppina a été rapidement interpellée et se trouve actuellement à l'hôpital. ? Elle ne voulait pas ressentir la mort. Jusqu'à présent, elle l'a fait avec tous, à toute allure, et ne se sentait pas mourir. Désormais, elle s'est arrêtée et, pour la première fois, elle sent la mort venir ?, écrit Ferdinando Camon dans La Stampa. Est-ce l'explication ? Interrogée par l'envoyé spécial du quotidien à Ravenne, sa sœur Zemira indique que Giuseppina a commencé à se prostituer il y a dix ans, qu'elle a abandonné sa fillette de dix mois et son mari pour suivre son souteneur.

La véritable explication est donnée par une ancienne prostituée de Milan, âgée aujourd'hui de soixante et onze ans qui se confie dans le Corriere della Sera. ? La majeure partie d'entre nous travaillent parce qu'elles sont obligées de gagner leur vie à n'importe quel prix. Et si une d'entre nous se dit qu'elle a le sida, cela signifie que pour elle tout est fini. Il est très difficile pour une prostituée de changer de vie ?, explique Fiorina Nobili. Elle ajoute: ? Ce sont les clients qui ne veulent pas mettre de préservatifs. Ils sont prêts à payer plus cher pour cela. Et les filles acceptent pour avoir plus d'argent. C'est de l'inconscience ! ?

Giuseppina, la semeuse de mort, est protégée par la police sur son lit d'hôpital. Elle refuse de parler à qui que ce soit. A la préfecture de police, la liste des clients s'allonge au fil des heures. ? Aidez-moi, je vous en supplie, aidez-moi. Si j'ai le sida, je me tue ?, rapporte La Repubblica, qui publie une demi page de ces appels de détresse. ? A la pinède du lido de Dante, à proximité de la maison de ? Lady Aids ?, la vie continue comme si rien ne s'était produit, écrit La Stampa. Les couples se retrouvent toujours au beau milieu de l'après-midi. ?

Michel Bôle-Richard

### **L'administration Bush prône l'abstinence sexuelle pour les adolescents**

Le Monde du 5 juillet 2002

Les références idéologiques et religieuses sont rarement absentes des discours et des actes politiques de l'administration Bush. Le gouvernement américain a ainsi décidé, cette année, de consacrer 135 millions de dollars supplémentaires à la promotion de l'abstinence sexuelle dans les écoles : un programme créé en 1996 en catimini par des parlementaires républicains. « L'abstinence, ce n'est pas seulement dire non, c'est dire oui à un avenir plus joyeux », a écrit, en 2001, George Bush aux partisans de cette méthode éducative réunis en congrès à Miami. « C'est la seule façon d'éviter les maladies sexuellement transmissibles, les grossesses précoces et les difficultés sociales et personnelles liées à une activité sexuelle n'entrant pas dans le cadre du mariage », affirme le secrétaire à la santé, Tommy Thompson.

« L'abstinence est efficace à 100 %, en permanence, n'a pas d'effets secondaires et est totalement gratuite », ajoute-t-il. « La seule sexualité sans danger est celle qui entre dans le cadre d'un mariage monogame » ajoute Wendy Wright, porte-parole du lobby conservateur « Les Femmes soucieuses de l'Amérique » : « Enseigner autre chose aux enfants serait dégradant »

L'histoire pourrait presque prêter à sourire s'il ne s'agissait de répondre à un problème social grave. Même si ce nombre se réduit, les grossesses précoces concernent, chaque année, près d'un million d'adolescentes aux États-Unis. Statistiquement les jeunes filles américaines courent quatre fois plus de risques qu'en Allemagne, six fois plus qu'en France et huit fois plus qu'aux Pays-Bas d'avoir un enfant non désiré. Pour la plupart ces mères sont issues de minorités et de milieux défavorisés.

#### NIER LA RÉALITÉ

« Est-il efficace de prôner l'abstinence ? Bien sûr » estime Bill Albert, porte-parole d'une « Campagne nationale pour empêcher les grossesses d'adolescentes ». La question est surtout de savoir si l'éducation limitée à prêcher la seule abstinence ne débouche pas sur une catastrophe », ajoute-t-il. Les 135 millions de dollars seront distribués uniquement aux écoles des États qui acceptent de promouvoir l'abstinence en lieu et place de toute éducation sexuelle et information sur la contraception.

Pour l'ACLU, organisme de défense des libertés civiles, il est « irresponsable » d'empêcher les enseignants d'aborder les questions de contraception. « Certains adolescents ne vont évidemment pas attendre jusqu'au mariage » explique Catherine Weiff, de l'ACLU. « Nous devons les protéger. C'est plus important que de promouvoir une idéologie, un idéal ou la pureté morale. » C'est aussi nier la réalité. Près de la moitié des jeunes Américains entre 15 et 19 ans ont une vie sexuelle et ce chiffre atteint 70 % à 18 ans. Même des responsables religieux contestent la politique du gouvernement

Plus de 2000 prêtres et théologiens chrétiens et juifs ont signé au début du mois de juin un texte déclarant qu'« enseigner exclusivement l'abstinence est une trahison de la jeunesse de ce pays ».

Éric LESER

# Hépatites virales

## Hépatites

Les hépatites sont des maladies du foie où l'on observe une **destruction du tissu hépatique**.

Elles sont cliniquement caractérisées par la **coloration jaune** de la peau, coloration due à la bilirubine en excès dans le sang en raison de la maladie : c'est la **jaunisse ou ictère**.

Le diagnostic des hépatites reposera donc sur le **dosage d'enzymes hépatiques** (transaminases ou plutôt **aminotransférases** ALAT et AsAT) traduisant la lyse hépatique.

## Hépatites virales

Les hépatites d'origine virale sont fondamentalement liée à une **réaction immunitaire** dirigée contre les hépatocytes infectés, réaction parfois excessive d'**Hypersensibilité de type IV**.

On craint la **cirrhose** (transformation conjonctive du tissu hépatique), le **cancer hépatique** pour le long terme et les **redoutables hépatites fulminantes** pour le cours terme. D'autres causes qu'infectieuses sont possibles, en particulier l'intoxication éthanolique. Mais on remarquera que le lien cirrhose - alcoolisme n'est pas forcément vrai et que des Musulmans peuvent avoir une cirrhose sans boire d'alcool. En France 2005, il y aurait 15 000 décès par cirrhose par an dont 5000 liés aux hépatites et 10 000 à l'éthanol (Le Monde 15 septembre 2005).

## Les virus des hépatites

De nombreux virus provoquent entre autres une hépatite, comme le virus de la fièvre jaune.

Mais certains virus sont très spécifiques du foie.

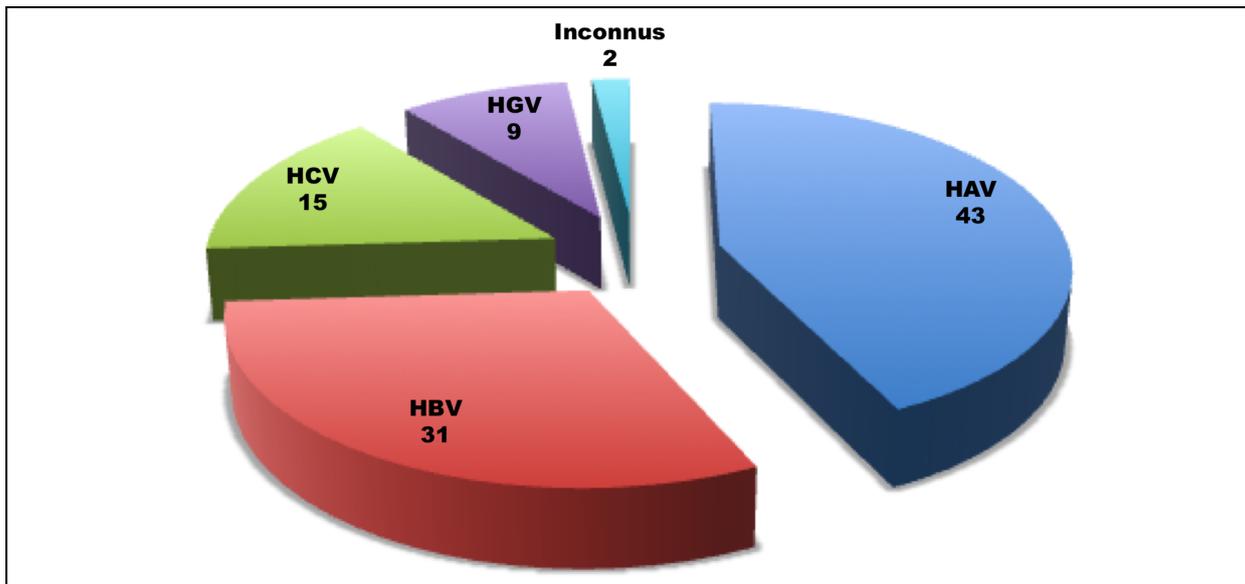
Les premiers découverts sont le HAV (hépatite A) puis HBV (hépatite B) qui fut très épidémique dans les laboratoires manipulant du sang et fortement transmis par les transfusions sanguines ou lors des dialyses rénales.

On s'aperçut alors que des hépatites n'étaient pas dues à HAV et surtout HBV : on les nomma alors hépatites non A non B... Furent alors découverts d'autres virus : HCV, HDV, HEV, HGV...

ATTENTION : les virus des hépatites sont très variés : RNA pour hépatite A et DNA pour hépatite B... Ils n'ont donc aucune parenté. D'autres virus peuvent avoir une action sur le foie entre autres actions comme le virus de la fièvre jaune.

## Statistiques

Aux USA on évalue les différentes hépatites de la façon suivante :



## Les caractéristiques de différentes hépatites virales et de leurs virus

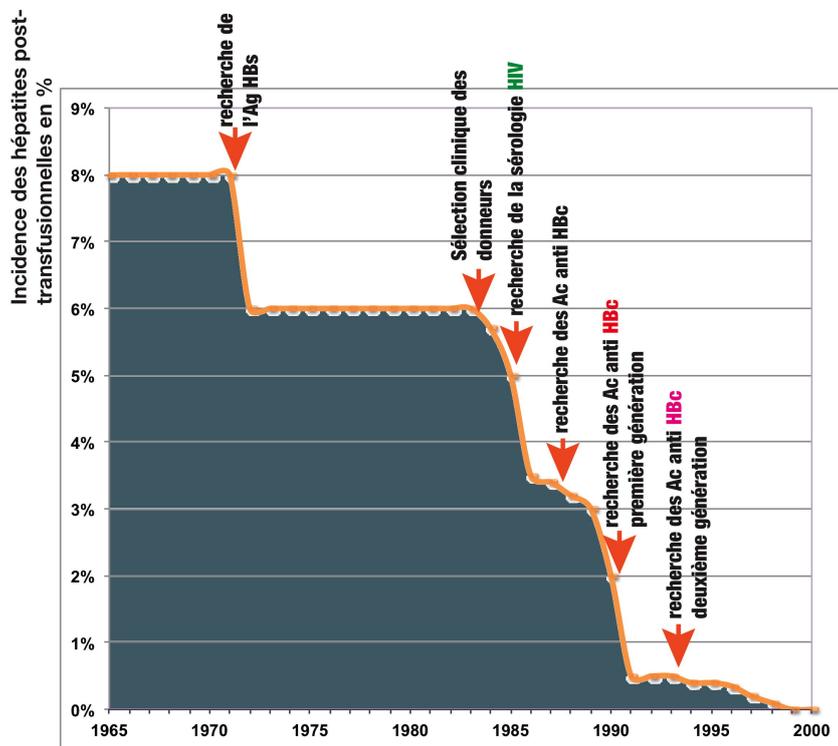
	<u>Hépatite A</u> <u>(épidémique infectieuse)</u>	<u>Hépatite B</u> <u>(sérique et d'inoculation)</u>	<u>Hépatite C</u>	<u>Hépatite D</u> <u>(delta)</u>	<u>Hépatite E</u>	<u>Hépatite G</u>
<b>année de découverte</b>	1973 ou 1977 ? (Feinstone et al)	1963 (Blumberg et al)	1989 (Houghton et Bradley et al)	1977 (Rizetto et al)	1989 (Reyes et al)	1995 (Linnen et al)
<b>caractères virologiques</b>	Picornavirus	Hépadnavirus	Flavivirus	Viroïde	Calcivirus	Flavivirus
	RNA + monocaténaire	DNA	RNA + monocaténaire	RNA monocaténaire	RNA + monocaténaire	RNA + monocaténaire
	linéaire	bicaténaire (part.)	linéaire	linéaire	linéaire	monocaténaire
	27 nm	42 nm	55 nm	36 nm	30 nm	65 nm
	8 kbases	3,2 kbases	9,4 kbases	1,75 kbases	7,5 kbases	9,2 kbases
	Non enveloppé	Enveloppé	Enveloppé	Enveloppé	Non enveloppé	Enveloppé
<b>transmission</b>	selles et urines (dans la 2° partie de la phase d'incubation)	sang, sécrétions sexuelles	sang, sécrétions sexuelles, ???	sang, sécrétions sexuelles	selles et urines	sang, ???
<b>porte d'entrée</b>	orale (orofécal)	rappports sexuels, piqûre avec du sang contaminé, sang contaminé sur la peau fragilisée...	rappports sexuels ??? , piqûre avec du sang contaminé	rappports sexuels, piqûre avec du sang contaminé	orale (orofécal)	rappports sexuels ??? , piqûre avec du sang contaminé
<b>incubation</b>	15 à 45 jours	60 à 180 jours	40 à 180 jours			
<b>particularités cliniques</b>	pas de formes chroniques	formes fulminantes, formes chroniques (5%)	formes chroniques très fréquentes (70%) cancers hépatiques, formes fulminantes rares	formes chroniques fréquentes (20%) formes fulminantes rares	formes fulminantes possibles chez la femme enceinte (troisième trimestre de grossesse)	rôle pathogène peu clair
<b>identification virologique</b>	microscopie électronique mise en évidence d'Ac anti HAV (par RIA, hémagglutination)	microscopie électronique mise en évidence d'Ac anti HBs, HBc, HBe, et mise en évidence des Ag HBe, HBs présence d'une DNA polymérase	Immunoenzymologie pour les Ac Amplification du RNA		?	Amplification du RNA
<b>vaccin</b>	virus tué	Ag HBs recombinant	non	non	non	non

## Hépatites post-transfusionnelles

Les hépatites post-transfusionnelles ont posés de très graves problèmes à la fin du 20<sup>ème</sup> siècle.

Un certain nombre de mesures préventives ont permis de réduire leur incidence : il fallait absolument que les donneurs soient sains et donc tester leur sang pour éliminer les cas à risque. L'arrivée de l'épidémie de sida a renforcée encore cette prévention. Elle a d'ailleurs conduit à l'interdiction aux homosexuels masculins de donner leur sang en raison de leur taux de contamination, interdiction levée en France en 2016.

Le graphe suivant, issu de Médecines et maladies infectieuses de mars 2000, illustre l'efficacité des différentes mesures.



Évolution de l'incidence des hépatites posttransfusionnelles en France en fonction des mesures d'éviction des donneurs

## COMPLÉMENTS

La transmissibilité de l'hépatite fut montrée chez des "volontaires" en 1942 (Allemagne) et 1946 (GB) ! Elle fut observée auparavant lors d'une épidémie d'ouvriers de chantiers navals vaccinés par le même vaccinostyle contre la variole.

### Enquête 2005 (Le Monde du 17 février 2005)

L'échantillon de l'enquête (14 000 personnes) comprend :

- 41,3 % vaccinés,
- 7,2 % personnes transfusées avant 1992
- 1,75 % homo ou bisexuels
- 0,38 % usage de drogues par voie intraveineuse

Résultats :

- infection par le HCV : 0,9 % de la population (3,5 fois plus chez les bénéficiaires de la CMUC)
- 300 000 porteurs du HBV, prévalence 0,68 % (1,19 % chez les hommes et 0,16 % chez les femmes) (2,06 % chez les CMUC, 0,61 % chez les non CMUC)
- taux de prévalence en anti HBc (test d'un contact passé avec le HBV) : 8,18 %.
- taux de prévalence en anti HCV : 0,86 % (femmes 0,99 % , hommes 0,73 %) (2,65 % CMUC, 0,76 % non CMUC) (usagers drogue IV : 55,5 %, non usagers 0,64 %)
- 56 % des séropositifs pour HCV le savent.

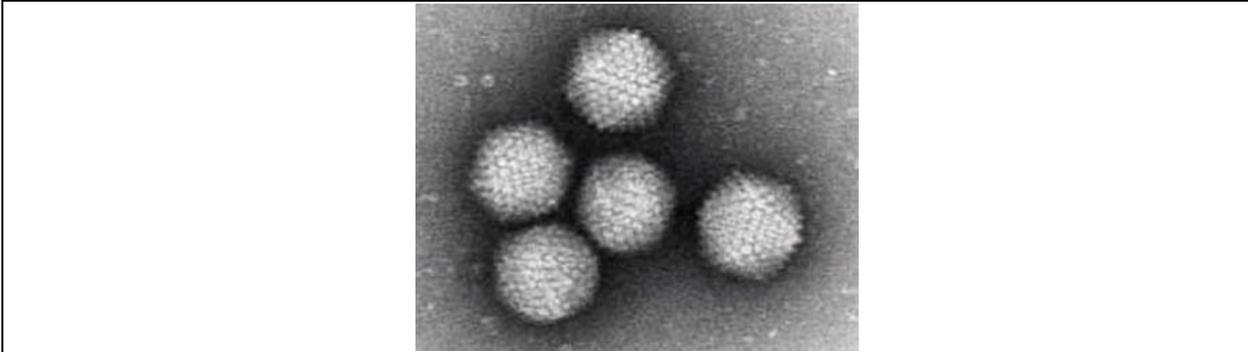
# Hépatite A

## 1. LE VIRUS

Le virus de l'hépatite A est un entérovirus à **RNA non enveloppé** de culture très délicate, particulièrement **résistant**.

L'hépatite A n'est pas une maladie très grave, souvent asymptomatique, et sa transmission est directement liée au **pénil fécal**.

C'est un virus identifié aux États-Unis en **1973**. Il s'agit d'un virus de la famille des Picornaviridae du genre Enterovirus. C'est un virus nu à symétrie icosaédrique à RNA monocaténaire de polarité positive. Il est de culture difficile.



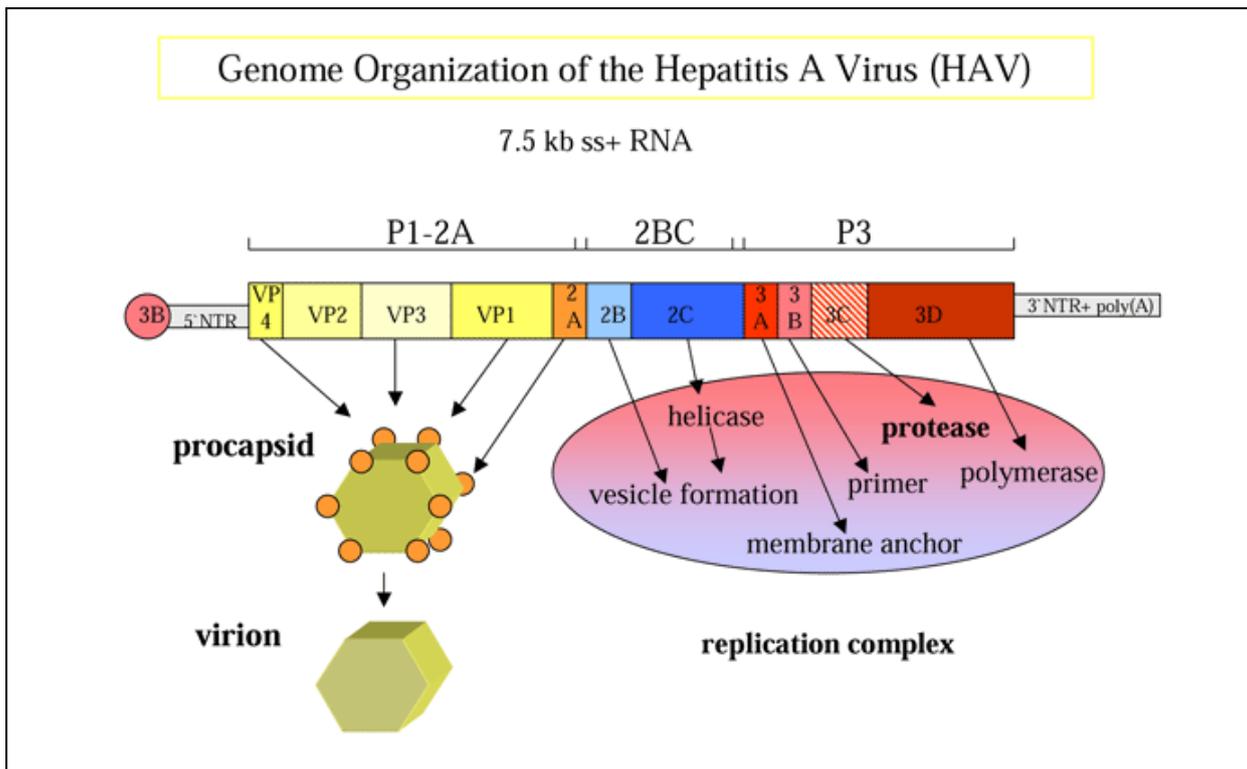
Ce virus est particulièrement résistant aux agents physiques et chimiques : dioxyde d'éthyle (éther), chaleur (1 h à 50 °C), acidité (pH : 3), détergents non ioniques.

Mais il est totalement inactivé par :

- le méthanal (1/4000 à 37 °C pendant 72 h),
- le chlore/hypochlorite (1 mg · L<sup>-1</sup>, 30 min),
- un chauffage (100 °C, 5 min).

Il n'existe qu'un **seul sérotype**.

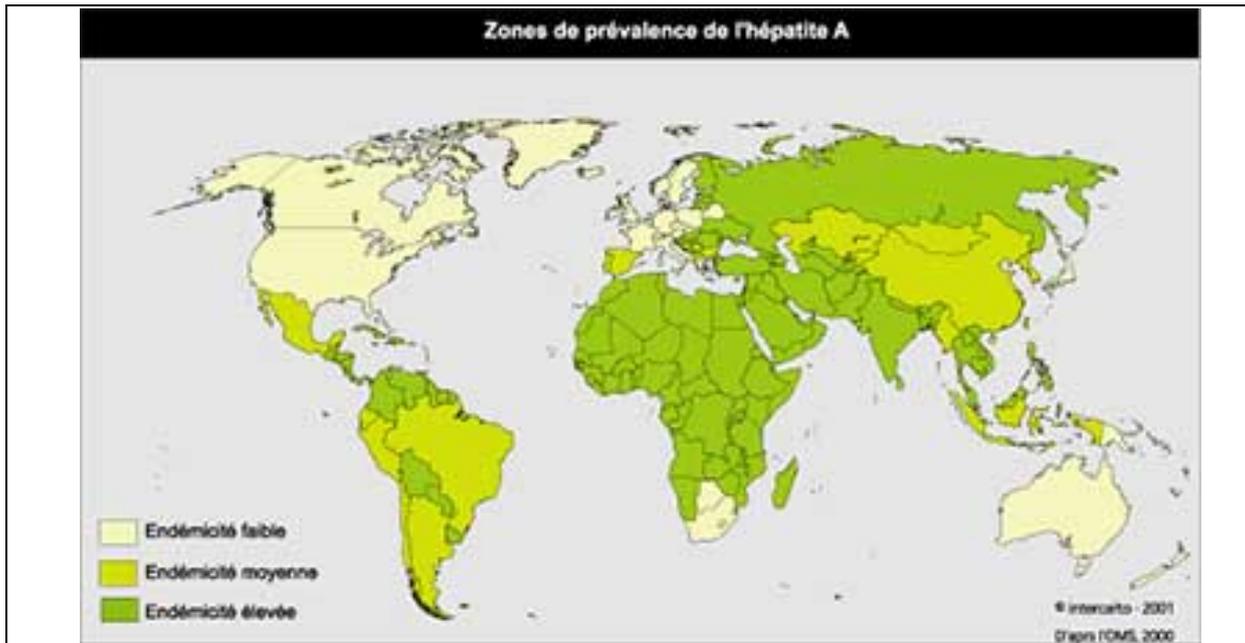
Le génome est organisé de la façon suivante :



## 2. LA MALADIE ET SON ÉPIDÉMIOLOGIE

### 2.1 la maladie

Maladie très répandue dans le monde entier . La prévalence dans les pays pauvres peut atteindre 100 %.



En France, le [RNSP](#) estime, en 2000, le nombre de cas à 16 000, 35 % des malades ayant récemment voyagé.

La séroprévalence estimée est de 50 % en 1978, de 15 % en 1994 et de 11,5 % en 1997 dans la population masculine (données liées à la conscription). Mais en 2005, on estime non mesurable une incidence qui est très faible et en baisse régulière.

Le seul réservoir de virus semble être l'homme. Le virus est éliminé avec les selles. Le mode de transmission usuel de la maladie est celui des maladies dites fécales :

- soit direct (maladie des mains sales)
- soit indirect par l'intermédiaire d'eaux ou d'aliments souillés (coquillages , légumes ... ) :

Dans 90 % des cas la virose est asymptomatique. Elle est pourtant fort répandue puisque 50 % des enfants de 11 à 15 ans sont séropositifs et 85 % des adultes.

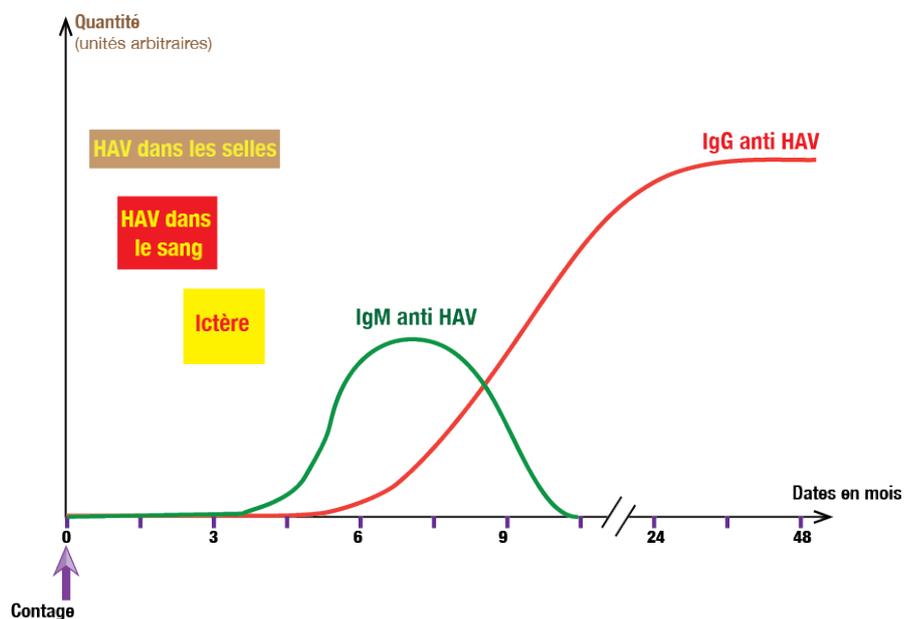
Les signes cliniques chez les malades manquent de spécificité.

Après une brève incubation de 15 à 45 j au cours de laquelle le virus se multiplie dans le tractus gastro-intestinal se produit :

- **une phase préictérique**  
avec : fièvre, asthénie, troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements). À ce stade il y a une nécrose des hépatocytes due à une réponse immunitaire autour des espaces porte du foie.
- **une phase ictérique** avec coloration jaune de la peau, urines foncées et peu abondantes, cytolyse hépatique se traduisant par une hyperaminotransférasémie (ALAT).

Les formes mortelles sont extrêmement rares et il n'y a pas d'hépatite chronique.

La courbe ci-contre montre l'évolution au cours du temps avec la réaction immunitaire.



## 2.2 diagnostic

Le Diagnostic biologique :

Il repose sur :

- **l'élévation des aminotransférases (transaminases) sériques** AsAT , AIAT
- **la recherche du virus dans les selles**, rarement pratiquée, par microscopie électronique.
- **l'élévation du taux des Ac contre le virus de l'hépatite A** ( IgM seulement dans les références opposables). Les Ig totales anti HAV ne sont utiles que pour la recherche d'une immunisation naturelle prévacinale avant 30 ans en raison du coût de la vaccination. (Option bio195)

## 2.3 traitement et prophylaxie

Il n'y a pas de traitement hormis la possibilité d'une sérothérapie par Ig anti HAV. La prophylaxie repose fondamentalement sur :

- un **vaccin inactivé récent** (1988 commercialisé 1992 par SmithKline Beecham, Aventis Pasteur MSD) obtenu par culture sur cellules diploïdes humaines MRC5 (coût 30 € environ) d'une souche de virus, inactivé par le méthanal et adsorbé sur hydroxyde d'aluminium. Une seule injection suffit. Un vaccin atténué existe mais n'a pas été poursuivi en raison des risques de réversion. La vaccination est conseillée aux personnels d'établissements d'accueil d'enfants, de traitement des eaux usées, de restauration, et des voyageurs ainsi qu'aux homosexuels masculins.
- et surtout sur **des mesures d'hygiène classique** des maladies liées au péril fécal (lavages répétés des mains, désinfection des installations sanitaires à l'eau de Javel, épuration des eaux usées, traitement des eaux potables...)

L'inconvénient est une forte diminution de la prévalence donc une très mauvaise protection de la population des pays riches en absence de la vaccination qui doit être conseillée en particulier en cas de voyages.

# Hépatite B

## 1. LE VIRUS

Il appartient à la famille des Hepnaviridae (pour *Hepatotropic DNA Viruses*) qui rassemble des virus d'hépatites.

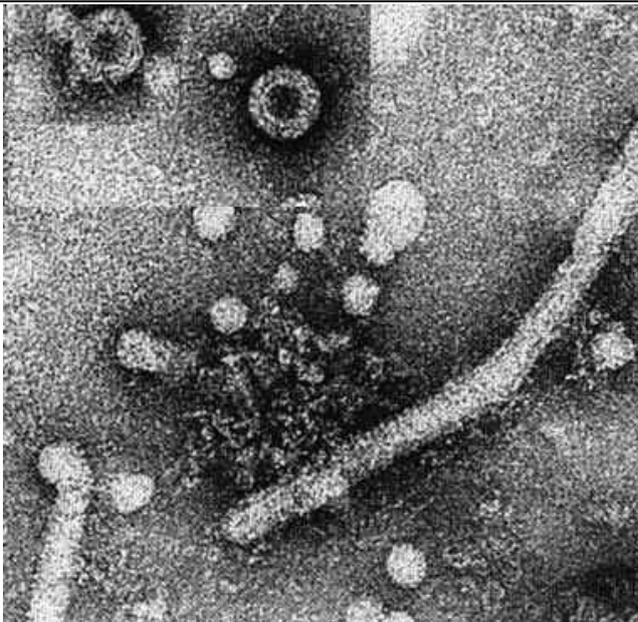
### Le virus

Virus **enveloppé** classique contenant une nucléocapside qui renferme

- un **DNA partiellement bicaténaire circulaire** (1,6 Mg.mol<sup>-1</sup> soit 3200 nucléotides)
- une **DNA polymérase ARN ADN dépendante possédant donc une activité transcriptase reverse et proche de celle du HIV.**

Le virion est encore appelé **Particule de Dane**. (43 nm de diamètre) mais on trouve aussi sous forme filamenteuse qui sont en fait des enveloppes vides.

C'est un virus TRÈS RÉSISTANT bien qu'enveloppé.

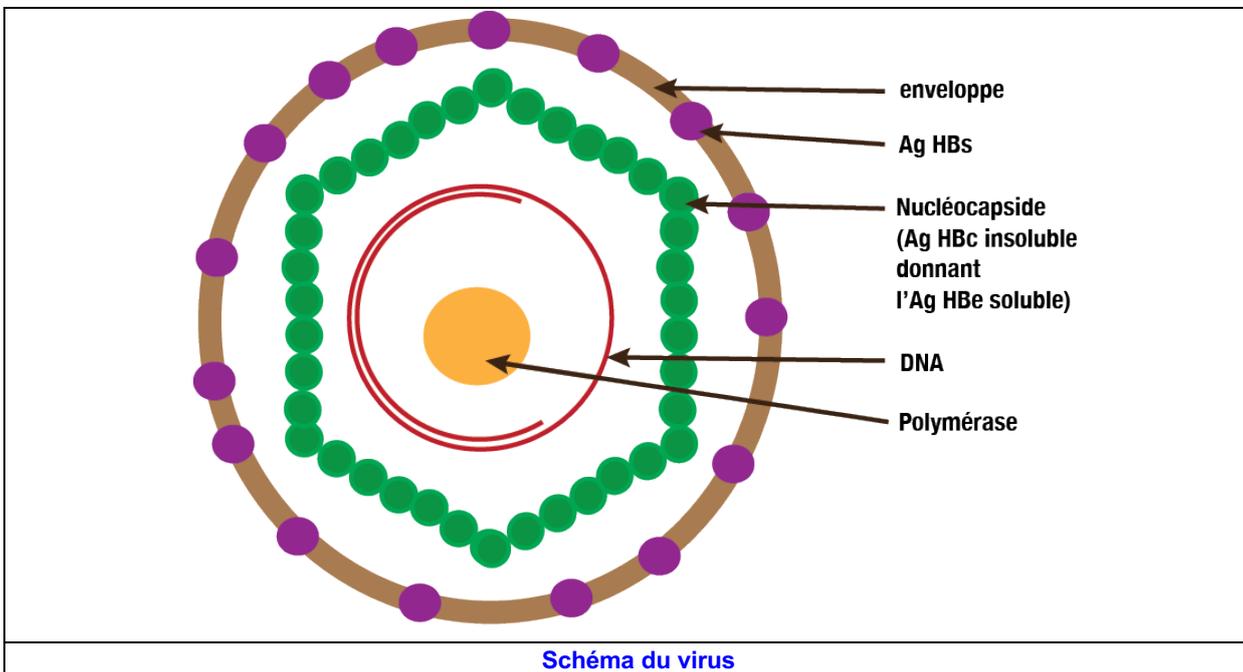


(La Recherche n°72 de novembre 1976)

### Ag viraux

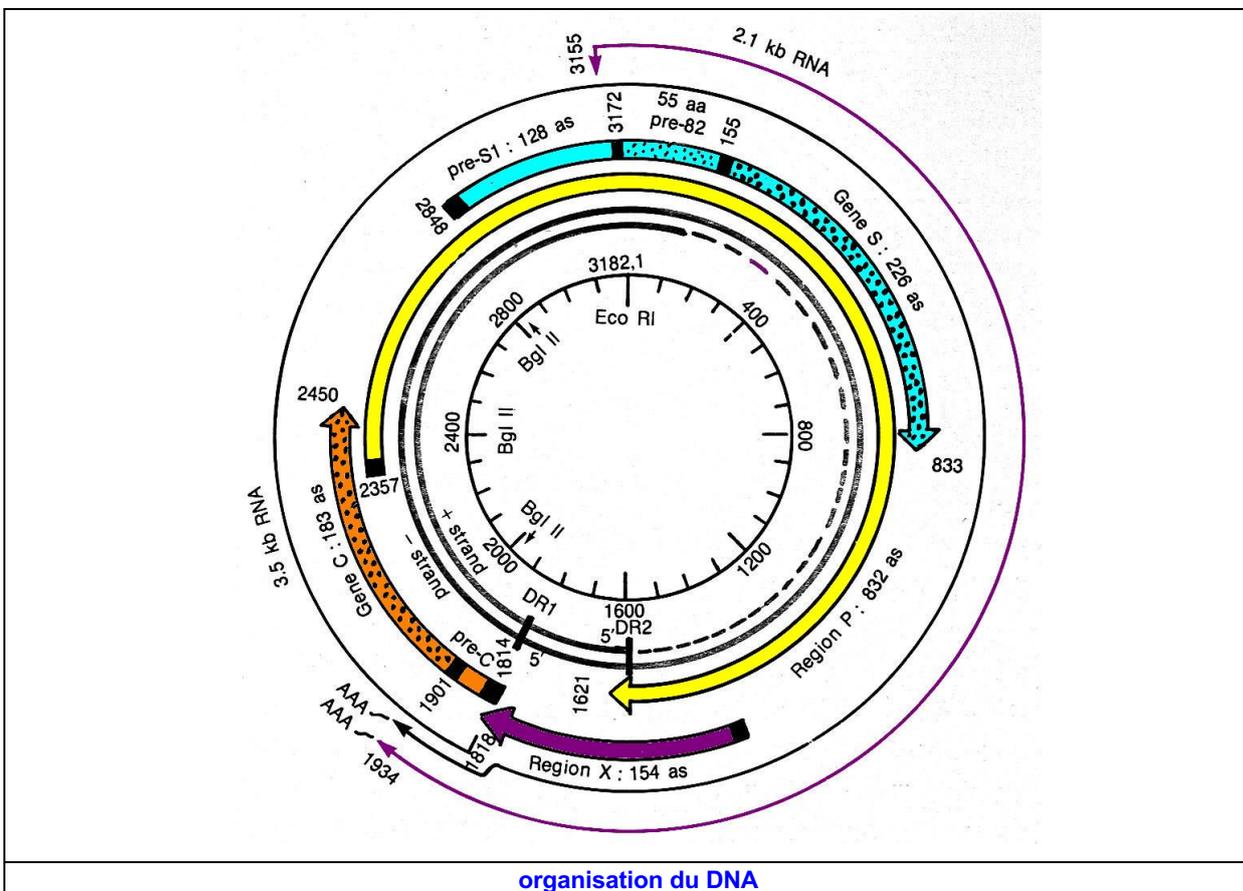
Les Ag constitutifs du virus sont :

- **l'Ag d'enveloppe = Ag HBs = Ag Australia = Ag de surface.** Il est constitué d'une **protéine majeure s** (226 AA, 200 protéines par virus), d'une **protéine moyenne incluant la région pré S2** (10 par virus) et d'une **grande protéine incluant pré S2 et pré S1**. Le DNA codant pour ces trois protéines est en partie commun !
- **l'Ag de la nucléocapside = Ag HBc**, protéine c, (184 AA).
- **l'Ag HBe**, protéine soluble. (On pensait que le clivage de la protéine HBc donnait l'antigène HBe mais cette hypothèse est aujourd'hui abandonnée)



## Génome du HBV

Le génome du HBV est d'une grande complexité bien que court.



Le cercle central gradué constitue une échelle de positionnement, par rapport au point origine (déterminé ici comme le point de coupure du DNA par l'enzyme de restriction Eco R1)

Le DNA du virus étudié est formé :

- d'une longue molécule de DNA (brin L) de 3182 nucléotides, interrompue seulement en position 1827
- d'un brin court (brin S) de longueur variable. L'une des extrémités est en position fixe en 1601

Les mRNA produits sont globalement plus longs que le génome car il existe des régions traduites selon deux cadres de lectures :

- un mRNA code pour une grande protéine S coupée ensuite : préS1-préS2-gène S

- un mRNA, plus grand que le génome (3500 bases) code pour :
  - la DNA polymérase (gène P)
  - la protéine de capsid C : gène C
  - une protéine identifiée mais de rôle inconnu : gène X (code pour un facteur de régulation, activateur de la transcription virale par son interaction avec une séquence " enhancer " située dans la région 3' du gène de la polymérase entre les gènes S et X. Propriétés transactivatrices aux systèmes de régulation de la cellule humaine infectée, et pouvoir oncogène possible.
  - Il sert de plus à la réplication virale

Sur le schéma sont indiqués les codons AUG, codons d'initiation.

On remarquera donc l'extrême complexité du fonctionnement de ce virus du point de vue génomique.

Il existe bien évidemment des variants du virus. En 1999, six génotypes sont identifiés classés de A à F, avec des sous-catégories et quatre sous-types par variation de HBs. En Europe de l'Ouest on rencontre surtout A (deux sérotypes adw2 et aym1) tandis que D et E sont plus présents en Asie et dans le bassin méditerranéen.

Conséquence importante :

ces mutants peuvent présenter des **variations antigéniques** : modifications des épitopes de HBs, perte de l'AgHBe. La virulence peut être liée à des modifications génétiques. Le diagnostic immunologique peut donc être faussé et la protection vaccinale peut être nulle ou réduite pour les virus variants. Le traitement même peut poser problèmes. (voir OptionBio n°239 12/11/1999)

## 2. LE CYCLE DE MULTIPLICATION

Les sources sont souvent contradictoires ou peu précises, du moins celles que j'ai pu consulter...

Le texte ci-dessous doit donc être pris avec relativité et regard critique !

### Pénétration

La pénétration du virus est très classique pour un virus enveloppé : il est phagocyté (le récepteur cellulaire est inconnu), puis la vacuole migre vers le noyau.

L'enveloppe virale s'unit à la membrane de la vacuole et exocyste la nucléocapside qui entre dans le noyau.

Le DNA viral est donc dans le noyau cellulaire.

### Phénomènes nucléaires

Il est transcrit par une RNA polymérase cellulaire (?) en RNA. Ce RNA est messager donc permet la synthèse de protéines virales précoces et tardives.

Mais ce RNA est aussi le siège de la synthèse d'un **DNA monocaténaire par la DNA polymérase DNA-RNA dépendante du virus** (équivalent ici à une transcriptase réverse). Cette enzyme permet la synthèse du brin complémentaire du DNA. On obtient donc un DNA bicaténaire. Comme il est supereroulé, il serait logique que la synthèse des RNAm ait lieu avant...

La différence avec les rétrovirus est l'absence d'intégration du DNA viral dans le génome cellulaire pour sa reproduction. Ce DNA peut toutefois s'intégrer ou persister dans le noyau.

### Synthèse des protéines virales

Les RNAm vont permettre de produire des protéines virales notamment de capsid. Cette synthèse ne peut avoir lieu que sur les ribosomes cellulaires, donc dans le REG ou de l'enveloppe nucléaire (qui sont de même nature).

### Synthèse du DNA génomique

Le génome du virus est synthétisé à partir du RNA et non du DNA grâce à la polymérase qui a une activité transcriptase inverse. Où ?

Il semble que cette synthèse ait lieu dans la nucléocapside constituée, qui doit donc intégrer un RNA qui sera probablement hydrolysé ensuite (peut être par la polymérase).

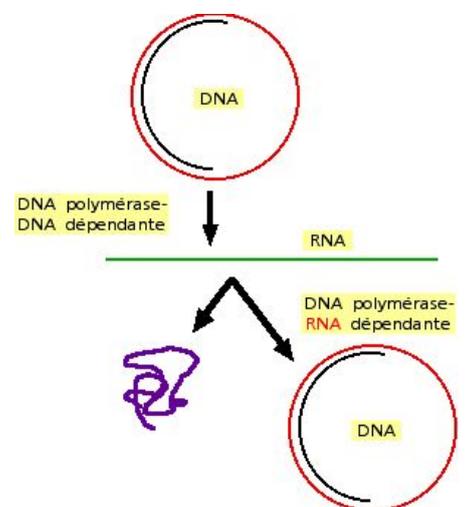
Il y aurait donc, dans un sac du REG ou de l'enveloppe nucléaire, assemblage de la nucléocapside qui emprisonne le RNA et la polymérase. Celle-ci synthétise le DNA génomique. On obtient donc une nucléocapside virale complète.

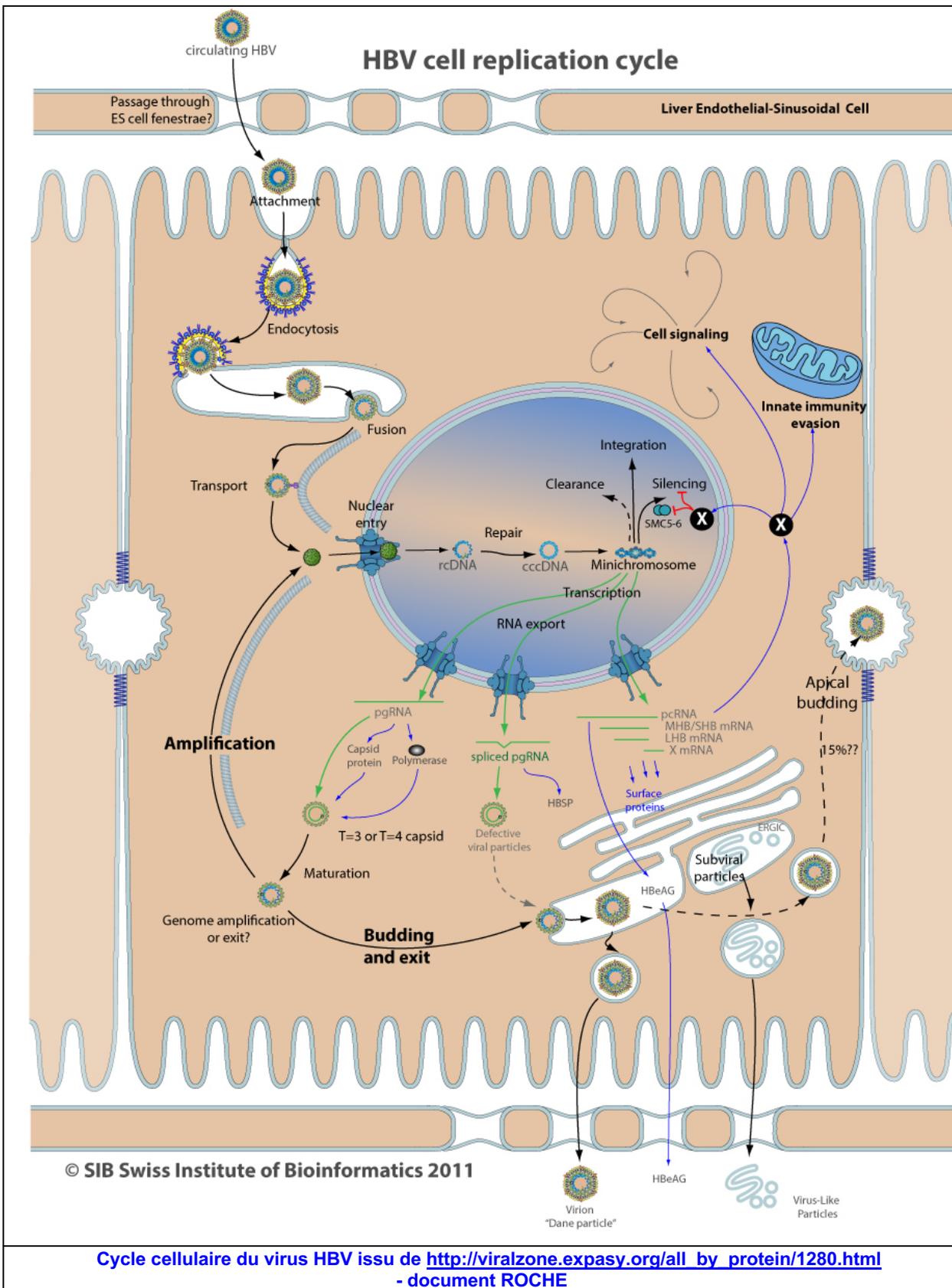
### Enveloppement

Les protéines de l'enveloppe sont synthétisées dans la membrane du REG/enveloppe nucléaire. La membrane modifiée, dans laquelle sont les nucléocapsides, peut former des virions qui seront exportés par l'appareil membranaire, comme des vacuoles dans des vacuoles (l'autre possibilité étant le bourgeonnement).

Des enveloppes vides peuvent alors être émises au dehors.

Il n'y a pas de lyse de la cellule : le virus est peu cytolitique.





Références :

- <https://tel.archives-ouvertes.fr/file/index/docid/342583/filename/211-2008> - Manuscrit These Julie Lucifora.pdf
- <http://www.em-consulte.com/en/article/98974>
- [http://viralzone.expasy.org/all\\_by\\_protein/1280.html](http://viralzone.expasy.org/all_by_protein/1280.html) (très important)

# 3. LA MALADIE ET SON DIAGNOSTIC

## 3.1. La maladie

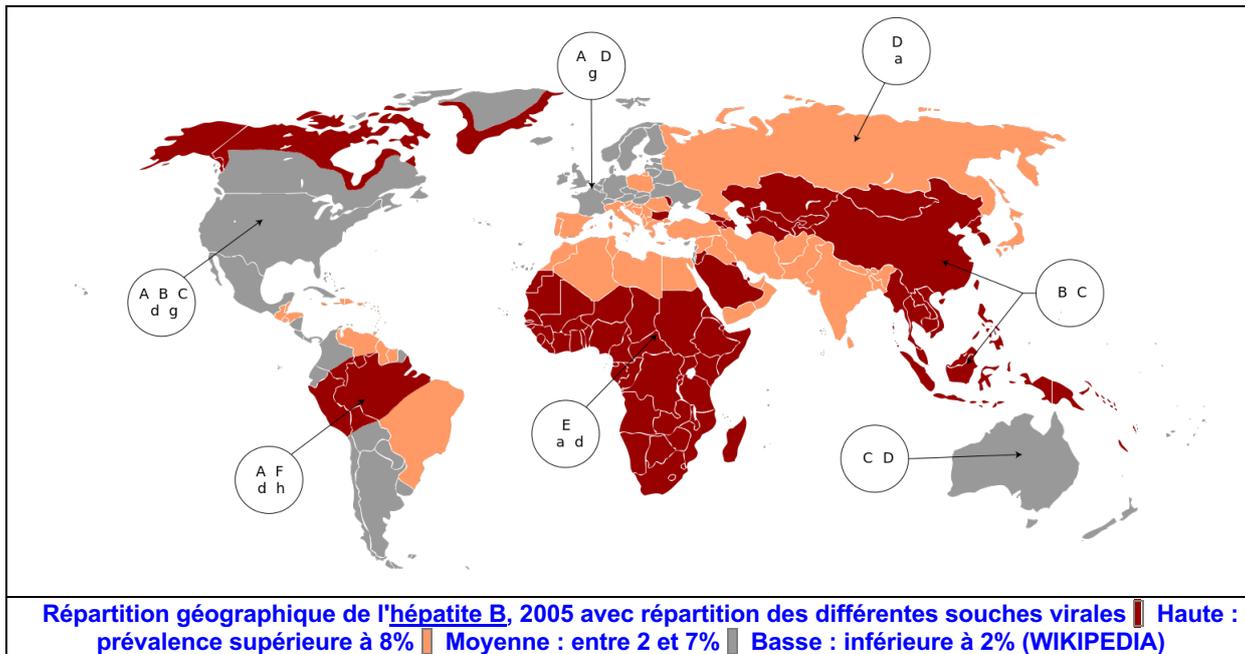
### a. géographie

La **prévalence est estimée à 2 milliards de personnes, l'incidence à 600 millions (???)**, et le nombre de porteurs chroniques à 350 millions. **L'HBV est la 9<sup>e</sup> cause de mortalité dans le monde avec 1 million de morts par an, par hépatite fulminante, cirrhose ou cancer hépatique.**

(toutes ces données sont discutables, et proviennent de l'OMS par Web sauf 600 millions qui paraît excessif par rapport à la prévalence)

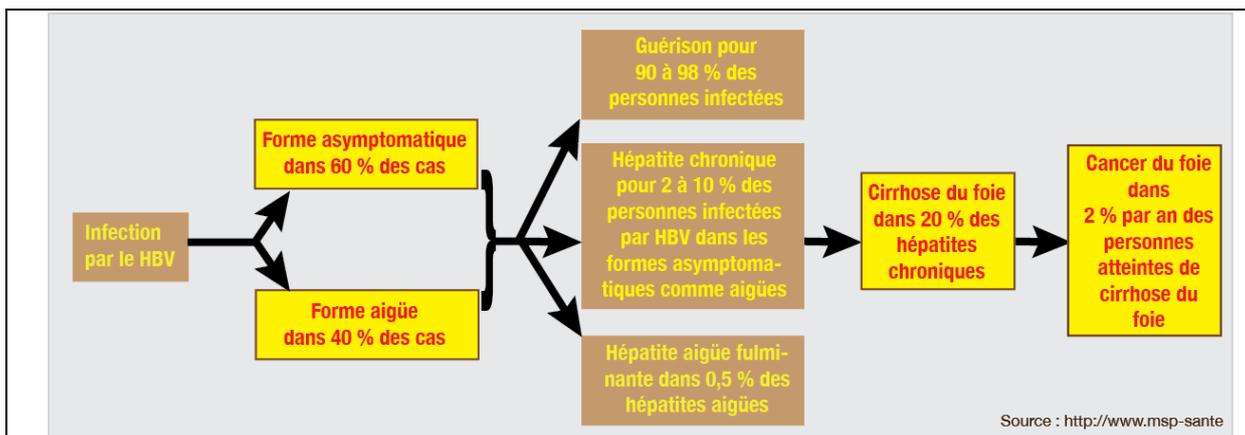
Trois zones géographiques sont définies :

- **Zones à Haute endémicité** concernant 45 % de la population mondiale : Afrique subsaharienne, Asie du Sud-Est et Chine méridionale, bassin amazonien. La prévalence est estimée de 8 à 20 %. En Afrique : 12 % de porteurs chroniques.
- **Zones à Moyenne endémicité** concernant 4 % de la population mondiale : Proche-Orient, Amérique latine, Asie centrale, péninsule indienne, Europe de l'Est. La prévalence est entre 2 et 7 %.
- **Zones de Faible endémicité** concernant 12 % de la population mondiale : Europe de l'Ouest, Amérique du Nord, Australie). La prévalence est inférieure à 2 %. En France : 3 pour mille, avec 100 000 porteurs chroniques (2000) réévalués à 300 000 en 2005 soit une prévalence de 5/1000 (0,5 %). Le [RNSP](#) estime, en 2000, le nombre de cas inférieur à son seuil de détection. OptionBio 296 estime l'incidence à 1500 - 6000 par an.



### b. Évolution

L'évolution des personnes contaminées est résumée dans le schéma suivant :



Remarques : le passage à la chronicité est très élevé chez l'enfant de 0 à 12 mois sans forme aiguë symptomatique (de 90 % à 50% en fonction de l'âge). Entre 1 et 4 ans, les formes aiguës sont à 10 % et le passage à la chronicité de 30 % à comparer ensuite avec les enfants de plus de 5 ans où les formes aiguës sont à 40 % et le passage à la chronicité de 8 %. (Option Bio 320 déc 2003)

On estime le nombre de décès liés à l'hépatite B à 1327 en France en 2001.

## c. entrée du virus

Le virus est présent dans toutes les sécrétions (sexuelles, urine, lait maternel...) à des concentrations variables (sang : 100 à 1000 M/mL, sperme et sécrétion vaginale 1 à 10 M/mL, salive 0,1 à 10 M/mL).

Le mode d'infection, très proche de celui du SIDA, peut être :

- **Voie sexuelle** car les virus sont excrétés dans le sperme et présents dans les sécrétions cervico-vaginales. Le fœtus est très rarement contaminé mais le nouveau-né est contaminé lors de l'accouchement ou dans les premiers jours de la vie ou encore par l'allaitement (En France, 2% des femmes enceintes sont porteuses du virus. Il est transmis à 90 % si le virus est en phase multiplicative et 30 % sinon.)
- **Voie parentérale** :
  - par **injection** de sang ou de dérivés sanguins contaminés ou bien par piqûre avec du matériel contaminé d'où notamment les hépatites du personnel de laboratoire, des transfusés, des toxicomanes, et des hémodialysés.
  - ou **par simple contact avec le virus** au niveau de la muqueuse buccale ou oculaire ou encore d'une égratignure.

La pénétration du virus HBV est donc percutanée ou muqueuse.

On considère que les Poignées de main, les étreintes et le partage de nourriture sont sans risques.

## d. les troubles

Seuls 20 % des infectés vont présenter la maladie hépatique (40 % selon la source précédente).

Dans 1 % des cas survient une hépatite fulminante généralement mortelle (0,2 % selon la source précédente).

Dans 19 % des cas la maladie se développe puis guérit spontanément à 90 %. Les 10 % restant font une hépatite chronique.

L'évolution est la suivante : une fois le virus dans l'organisme, la survenue de l'hépatite, après une longue incubation de 2 à 3 mois, dépend :

- **de la multiplication du virus**, qui a une forte affinité pour les hépatocytes soit avec une production abondante de virus donnant une infection aiguë commune, soit avec une réplication incomplète ou abortive conduisant à une production limitée de virus accompagnée de synthèse prolongée de divers constituants viraux donnant une infection chronique
- **de mécanismes immunitaires** la lyse des hépatocytes ne découle pas de l'infection virale mais de l'action des lymphocytes TC ou des Natural Killers sur les cellules infectées qui présentent, en association avec les molécules du CMH, les Ag viraux (HBe surtout, HBs un peu). L'ictère est donc lié à la destruction des hépatocytes par la réponse immunitaire cellulaire ce qui est un moyen NORMAL de défense contre les cellules infectées.

Dans certains cas, la "guérison" clinique n'empêche pas un portage continu du virus, apparent ou non, : c'est l'hépatite chronique qui parfois évolue lentement vers la cirrhose ou un hépatocarcinome. L'AgHBe jouerait dans l'établissement de la chronicité un rôle important, peut être en provoquant une tolérance immunitaire de l'individu vis-à-vis du virus.

D'autre part, le DNA du virus peut s'intégrer au DNA cellulaire et s'exprimer (Ag HBs).

## 3.2. Diagnostic

### 3.2.1. Les examens permettant le diagnostic biologique

Le Diagnostic biologique repose sur :

- la mesure du taux **AIAT et AsAT** renseignant sur la cytolyse hépatique
- la détection des **antigènes** : (utilisant des techniques immunoenzymatiques)
  - Ag HBs, enveloppe virale, pouvant être produite sans production du virus;
  - Ag HBe, protéine de la capside, signant la présence du virus (l'Ag HBc ne peut être mis en évidence)
- la mise en évidence dans le sérum des **anticorps** plus ou moins persistants:
  - Ac anti Ag HBs, enveloppe virale, pouvant être produite sans production du virus;
  - Ac anti Ag HBc, protéine de la capside non soluble, signant la présence du virus
  - Ac anti Ag HBe, protéine de la capside soluble, signant la présence du virus
- détection du DNA viral :

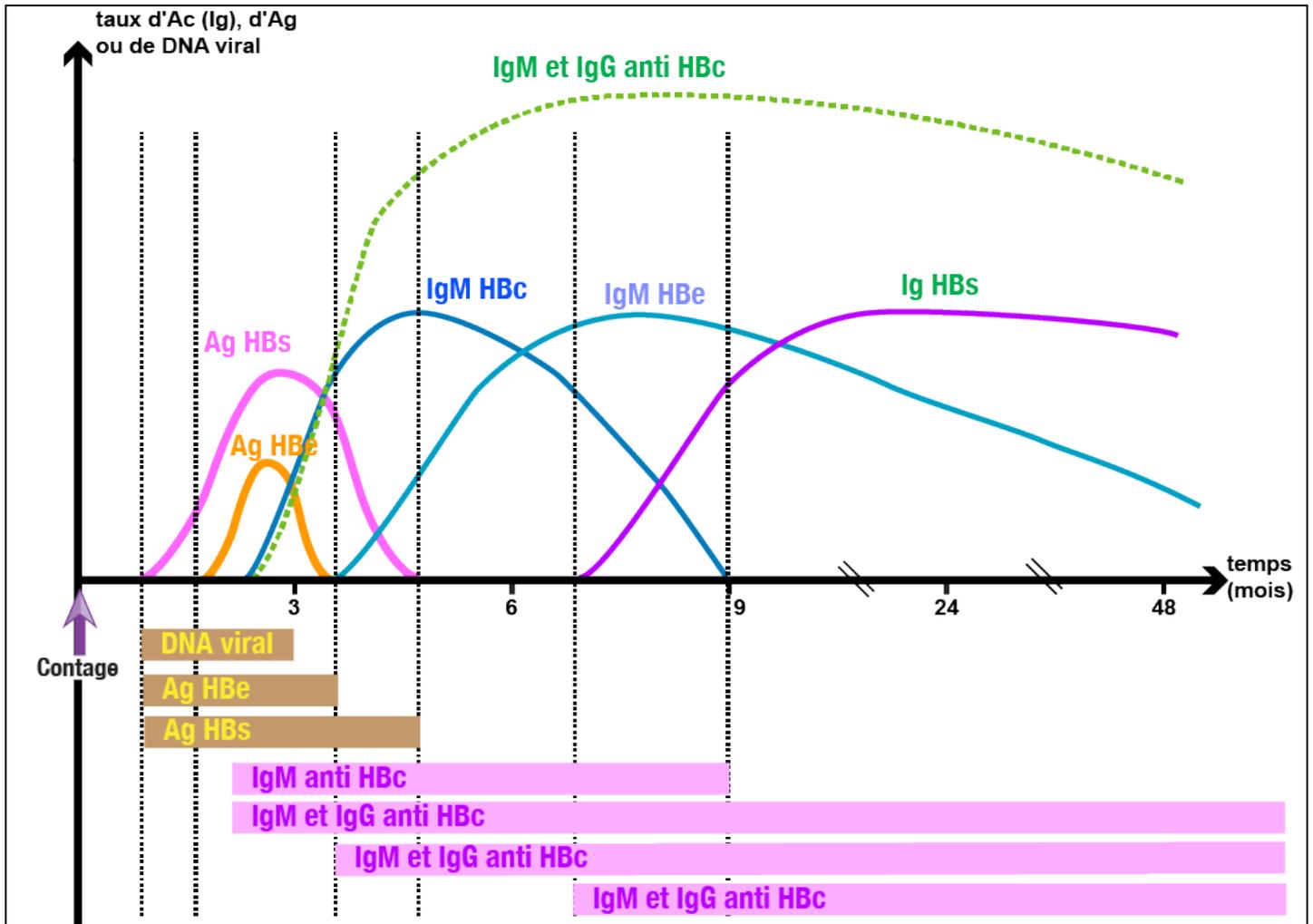
Quelques remarques :

- l'AIAT signe l'HÉPATITE qui peut être en cours (aiguë) ou chronique

- si les anticorps sont présents, les antigènes sont absents...
- les Ag HBc ne sont pas recherchés probablement parce que non solubles et que l'immunité anti HBc est toujours présente donc que l'Ag devient alors absent. L'absence d'HBc n'empêche pas la présence d'HBs !!!!
- l'Ag HBs peut être présent en ABSENCE du virus car intégré au DNA de la cellule hôte, il peut y avoir production d'enveloppe virale sans intégration de son DNA, donc des particules déficientes.

### 3.2.2 les différents types de contact avec l'HBV ou ses antigènes

évolution des Ag et Ac en fonction du temps dans le cas d'un malade "normal"  
 (d'après document bioMérieux et document option Bio n°195)



### 3.2.3. Les différents types

Le tableau suivant illustre les différents cas possibles :  
 Hépatite virale B : les marqueurs pour les différents types de patients

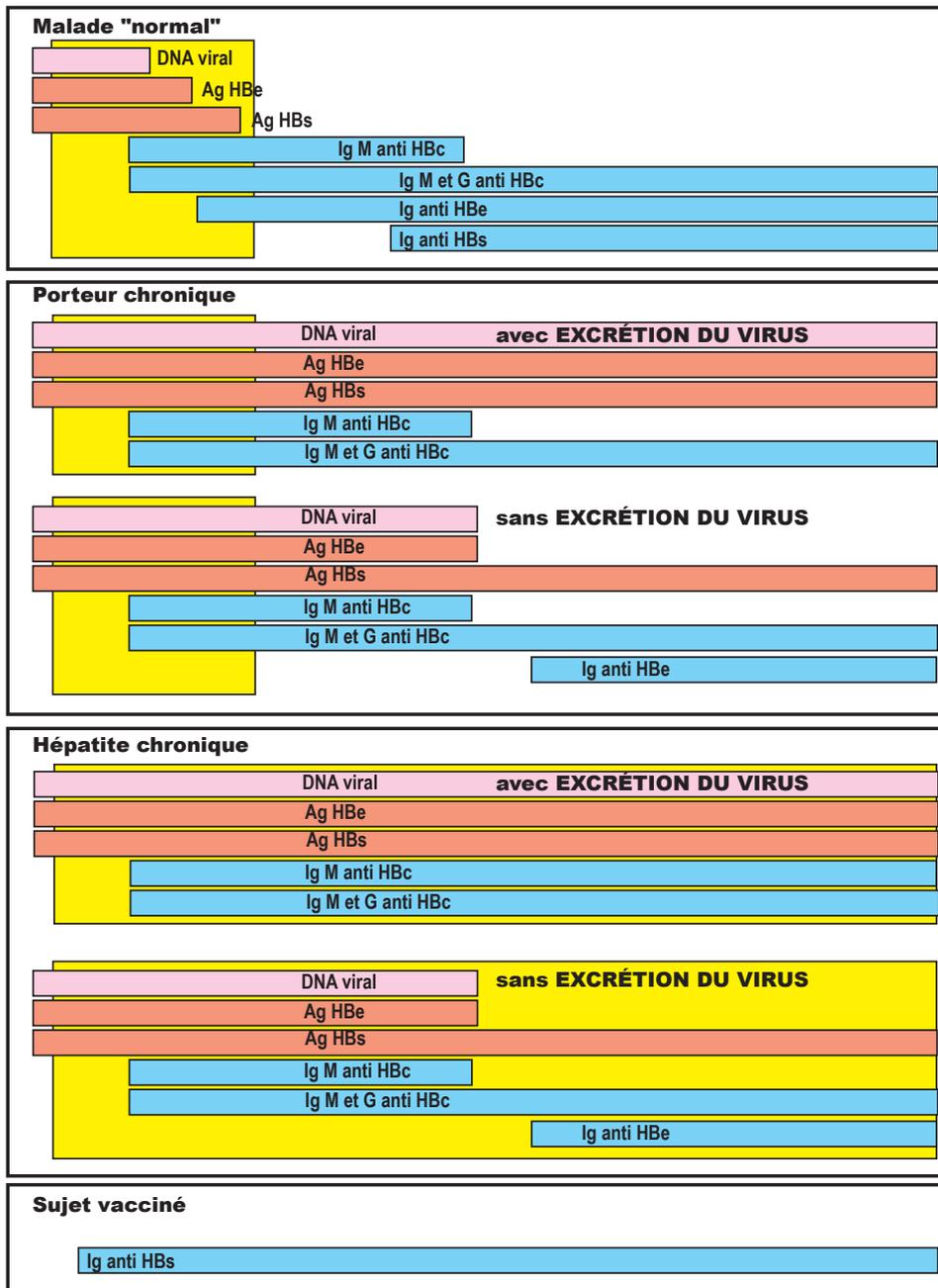
	ENZYME	ANTIGÈNES		ANTICORPS			DNA
	AIAT	Ag HBs	Ag HBe	Ac anti Ag HBs	Ac anti Ag HBc	Ac anti Ag HBe	DNA du virus
hépatite aiguë début	+	+	+	-	-	-	+
hépatite aiguë phase d'état	+++	(+)	(+)	-	+	-	(+)
hépatite aiguë phase postictérique	(+)	V	-	V	+	+	V
guérison	normal	-	-	+	+	+	-
hépatite chronique avec virus circulant	+	+	(+)	-	+	(-)	+
hépatite chronique sans virus circulant	(+++)	+	(-)	-	+	(+)	-
porteur asymptomatique avec virus circulant	normal	+	+	-	+	-	+
porteur asymptomatique sans virus circulant	normal	+	-	-	+	+	-
sujet vacciné	normal	-	-	+	-	-	-

(Virologie médicale EM Inter)

On peut distinguer différents types de situations :

Individu ni vacciné ni malade	En absence de contagé, aucun paramètre n'est positif.
Malade normal	En cas de réaction immunitaire excessive, une hépatite fulminante tue le malade en général. Pendant la phase active, il présente successivement les Ag viraux puis les Ac, IgM puis IgG. Après guérison, il présente des Ac contre HBs, HBc et HBe, n'a plus ni Ag viraux, ni DNA viral circulant, ni hépatite. Les AIAT sont normales.
Individu <b>vacciné</b>	Il n'a que des Ac anti HBs puisque le vaccin ne contient que de l'AgHBs de synthèse.
Malades présentant une certaine immuno-incompétence. (cette immuno-incompétence serait due à une déficience de production d'interféron par des cellules lymphocytaires ou monocytaires, déficience déclenchée par le virus)	Il s'agit d'individus ayant eu une hépatite active aiguë qui sont : <ul style="list-style-type: none"> <li>• en hépatite chronique avec ou sans virus avec un <b>taux d'AIAT élevé</b> ou</li> <li>• porteurs asymptomatiques avec ou sans virus et un <b>taux d'AIAT normal</b>.</li> </ul> Ils sont définis par la <b>présence d'AgHBs donc l'absence d'Ac antiHBs et la présence constante d'Ac anti HBc (nucléocapside) montrant le contact avec le virus</b> . L'Ag HBs provient soit de particules virales, soit de l'excrétion d'enveloppes vides fabriquées par le foie du malade. Le portage viral sérique est détecté par la présence de DNA circulant ou la présence d'AgHBe issu du virus. Il n'y a alors pas d'Ac anti HBe et les particules virales sont des virus complets : une réplication virale a donc lieu dans le foie. L'absence d'Ac anti HBe définit donc l'absence du portage viral circulant mais la présence d'AgHBs montre que des particules virales incomplètes circulent, donc qu'elles sont synthétisées dans le foie où le virus persiste donc.

**Hépatite virale B : Représentation des marqueurs pour les différents types de patients en fonction du temps**



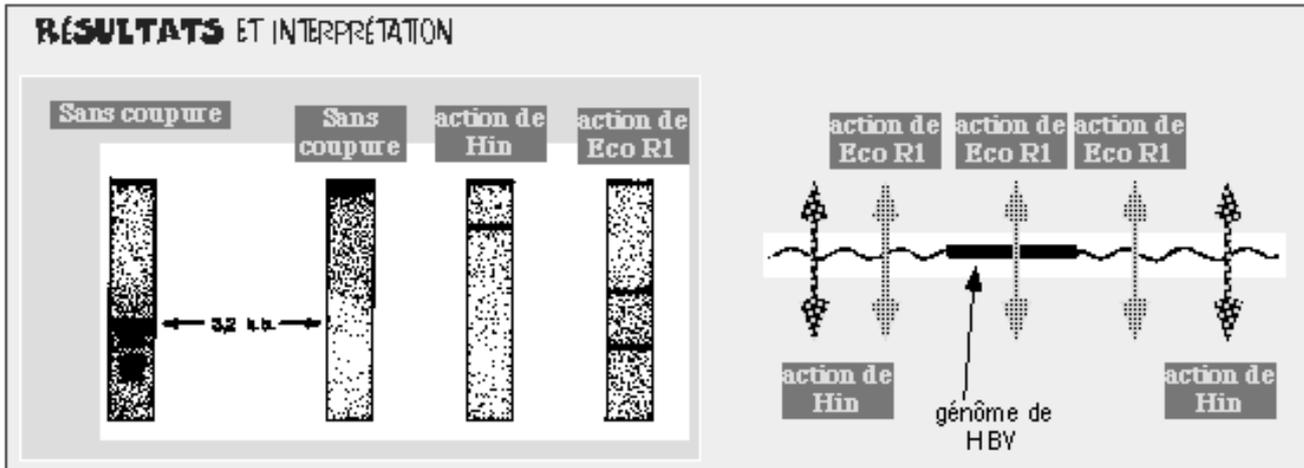
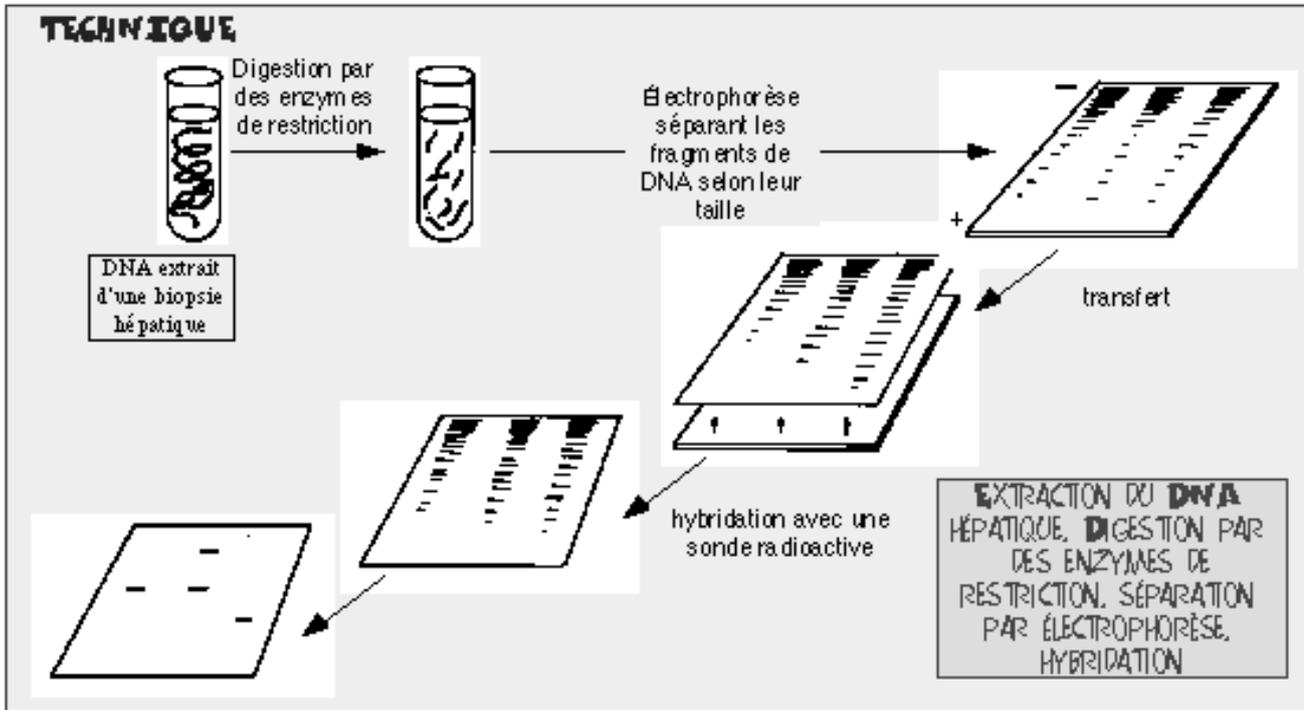
### 3.2.4. Comment conclure ?

Si l'Ag HBs est présent (donc Ac anti Ag HBs absents) :	malade porteur asymptomatique (avec ou sans virus) hépatite chronique (avec ou sans virus)
Si l'Ag HBe est présent (donc Ac anti Ag HBe absents, et virus présent)	malade préictérique ou ictérique hépatite chronique avec virus porteur asymptomatique avec virus
Si l'Ag HBe est absent et Ag HBs présent et Ac anti Ag HBe présents	hépatite chronique sans virus porteur asymptomatique sans virus

### 3.2.5. Quelques informations sur les techniques particulières

Il est possible de mettre en évidence le génome de HBV dans les cellules hépatiques par une technique de transfert hybridation :

- le DNA total de cellules hépatiques est extrait. Il peut contenir :
  - du DNA viral intégré dans le DNA cellulaire
  - du DNA viral non intégré en cours de multiplication ou non
- l'action d'enzymes de restriction permet des coupures spécifiques dans le DNA cellulaire
- une électrophorèse sépare les différents fragments de DNA selon leur masse molaire.
- les fragments monocaténaire sont transférés sur une feuille de nitrocellulose
- on ajoute une sonde radioactive monocaténaire qui se fixe sur les brins complémentaires. Cette sonde est obtenue par clonage du DNA de l'HBV dans E. coli.
- l'autoradiographie est réalisée, révélant la radioactivité par des bandes noires.



Résultats :

Dans la figure B : on observe à gauche une bande de 3,2 kbases : c'est le DNA viral libre

Dans la figure B : on observe à droite :

- Sans coupure : le DNA cellulaire n'a pas été fragmenté
- Action de Hin : le DNA cellulaire a été fragmenté par HindIII : une seule bande de masse molaire plus élevée que le virus. Le génome viral est donc intégré dans le génome cellulaire
- Action de Eco R1 : le DNA cellulaire a été fragmenté par Eco R1 : deux bandes de masse molaire supérieure ou inférieure à celle du virus. Le DNA viral a donc été coupé en deux parties fixées à des parties du génome cellulaire.

Le schéma c montre les coupures des enzymes de restriction.

## Comment est réalisé le diagnostic ?

Hépatite B aiguë : détection de l'Ag HBs et des IgM anti HBc (le DNA viral est indétectable en cas d'hépatite aiguë fulminante tandis qu'il l'aït au cours d'hépatite chronique montrant des IgM anti HBc traduisant la réactivation virale)

Hépatite B chronique : détection de l'Ag HBs, de l'Ag HBe et des Ac anti HBe

## 4. TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE

Un traitement est possible à l'aide d'interféron alpha pégylé et d'analogues de nucléotides (lamivudine, famciclovir, adéfovir) inhibiteurs de la DNA polymérase RNA/DNA dépendante comme d'ailleurs de la transcriptase réverse du HIV. On utilise en premier lieu l'interféron alpha, suffisant dans 1/3 des cas, puis la lamivudine et, en cas de résistance, l'adéfovir. Le suivi se fait par détection des Ac anti HBe, PCR. (voir Médecine et maladies infectieuses supp A mai 2003)

La **Prévention est essentielle** et repose fondamentalement sur :

- **la limitation des comportements à risque** au niveau des [rapports sexuels](#) (préservatifs, abstinence) comme dans le cas du SIDA.
- **la détection des séropositifs** (en particulier en transfusion) et la **détection des mères séropositives** (obligatoire en France au 6<sup>e</sup> mois de grossesse depuis le 14 février 1992). Dans le cas des nouveau-nés, ceux-ci sont obligatoirement traités par sérothérapie et vacciné le jour de la naissance la transmission virale étant extrêmement importante et conduisant pratiquement toujours à une hépatite chronique.
- **la sérothérapie** chez les malades
- et surtout la **VACCINATION**.

Le vaccin est actuellement constitué d'Ag HBs obtenu par **génie génétique** par l'intégration du gène de l'antigène HBs à des cellules, soit, rarement, des cellules CHO (Cellules ovariennes de Hamster), soit des levures (*Saccharomyces cerevisiae*) depuis 1986. Les premiers vaccins étaient fabriqués à partir de sang de convalescents par extraction des enveloppes virales (1980) mais présentaient des risques majeurs... Il semble qu'il soit constitué de membrane unitaire sous forme de vésicule porteuse de l'Antigène HBs (transmembranaire ?).

Les sujets vaccinés synthétisent alors des Ac anti HBs qui les protègent de l'apparition de l'hépatite B.

Cette vaccination s'adresse à tous les sujets exposés à la contamination par le virus de l'hépatite B :

- **les malades polytransfusés, les hémophiles et les hémodialysés,**
- **les nouveaux-nés de femmes séropositives,**
- **le personnel hospitalier et de laboratoire (obligatoire),**
- **les personnes voyageant** dans des zones géographiques à haute endémicité d'hépatite B.
- les utilisateurs de drogues injectables,
- les homosexuels masculins, et les multipartenaires (homosexuels ou non des deux sexes),
- les personnes vivant avec un porteur chronique et les nouveaux-nés de mère infectée.

Sa généralisation a permis la vaccination de plus de 28 millions de Français. À Taiwan, 10 ans après la mise en oeuvre d'un programme de vaccination systématique, le portage du HBV a été réduit de 80% et l'incidence du cancer primitif du foie de 75%. Le vaccin est donc "anticancéreux".

Une grave polémique est apparue sur les risques de déclenchements de maladies neurologiques, et en particulier de la sclérose en plaques, par la vaccination contre l'hépatite B. Le ministre de la Santé, Bernard KOUCHNER, a même interrompu en France la vaccination systématique fin 1998.

**Il semble, au 12 mars 1999, injustifié d'arrêter de vacciner et encore plus en 2009.**

En effet, 187 cas de sclérose en plaques ont été déclarés entre 1990 et 1997 parmi les 22 313 000 personnes vaccinées. La relation entre la maladie et la vaccination n'est pas prouvée, la concomitance pouvant être un simple hasard. Les experts du RNSP estiment que le bénéfice de la vaccination est bien supérieur au risque hypothétique du vaccin. Il faut en effet prendre en compte la mortalité due au HBV : le vaccin a évité 29 hépatites fulminantes, 147 cirrhoses ou hépatocarcinomes (voir Le Monde du 12 mars 1999 en attendant le BEH) pour un risque qui n'est qu'une hypothèse improbable.

# Historique de la vaccination anti HBV en France

(RFL mai 1997 n°293 et compléments)

- 1976 Philippe MAUPAS puis Maurice R. HILLMENAN, mettent au point le premier vaccin par extraction d'HBs du sang de convalescents.
- 1980 Pierre TIOLAIS met au point le vaccin sur cellules animales
- 1981 Vaccination avec Hevac B (Institut Pasteur) : pour les hémodialysés
- 1982 Vaccination des personnels de santé à haut risque
- 1984 Remboursement
- 1989 Vaccination des populations à risque
- 1991 Obligation vaccinale pour les personnels de santé
- 1992 Dépistage obligatoire de l'AgHBs pour les femmes enceintes, sérovaccination de l'enfant si mère AgHBs +
- 1994 Vaccination (obligatoire???) des nourrissons, adolescents et groupes à risques
- 1995 Calendrier vaccinal.

## Statistiques Le Monde / HAS

(17 avril 1998 et 17 février 2005)

- nombre de vaccinés en France : 25 millions (car 75 millions de doses vendues dont 3 M préparées à partir de plasmas et le reste en génie génétique). Approximativement 5 millions d'enfants de moins de 15 ans vaccinés.
- Avant 2005 : 3000 cas hépatite aigue, 1000 chroniques et 1000 décès liés à HBV par an. Prévalence 0,2 % (soit 100 000 p)
- Mais en 2005 : on estime le nombre de porteurs du virus à 300 000 (prévalence 0,7 %) et le nombre de séropositifs en Ac antiHBc à 8,18%
- évolution de l'infection chronique vers cirrhose : 1/3 des cas
- évolution de la cirrhose vers cancer du foie : 30 à 50 % des cas après 10 ans d'évolution
- (HAS 2004) La prévalence des Ac anti-HBc en population de France métropolitaine âgée de 18 à 80 ans était estimée à 7,30 % (IC 95 % [6,48 ; 8,22]). Celle du portage de l'Ag HBs était de 0,65 % (IC 95 % [0,45 ; 0,93]), soit 280 821 personnes touchées dont seules 44,8 % connaissaient leur statut.

Lire :

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/strategies\\_de\\_depistage\\_biologique\\_des\\_hepatites\\_virales\\_b\\_et\\_c\\_-\\_synthese.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/strategies_de_depistage_biologique_des_hepatites_virales_b_et_c_-_synthese.pdf)

## Nomenclature des actes concernant l'hépatite B

### D'après le site Amélie

([http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm//chapitre/index\\_chap.php?p\\_ref\\_menu\\_code=23&p\\_site=AMELI](http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm//chapitre/index_chap.php?p_ref_menu_code=23&p_site=AMELI))

[4710 - HEPATITE B \(VHB\):SD INFECTION RECENTE:AG HBS+AC ANTI-HBC IGM PAR EIA](#)  
[4711 - HEPATITE B \(VHB\):SD HEPATITE CHRONIQUE:AG HBS+AG HBE+AC ANTI-HBE PAR EIA](#)  
[4712 - HEPATITE B \(VHB\):SD CONTROLE GUERISON:AG HBS+AC ANTI-HBS PAR EIA](#)  
[4713 - HEPATITE B \(VHB\):SD CONTROLE AVANT VACCINATION:AC ANTI HBS+AC ANTI HBC EIA](#)  
[4714 - HEPATITE B \(VHB\):SD CONTROLE APRES VACCINATION:AC ANTI-HBS PAR EIA](#)  
[4715 - HEPATITE B \(VHB\):SD SURVEILLANCE GROSSESSE:AG HBS PAR EIA](#)

[0322 - HEPATITE B \(VHB\) : SD : AG HBS PAR EIA](#)  
[0323 - HEPATITE B \(VHB\) : SD : AC ANTIHBS \(IGG OU IG TOTALES\) PAR EIA](#)  
[0353 - HEPATITE B \(VHB\) : SD : AG HBE PAR EIA](#)  
[0354 - HEPATITE B \(VHB\) : SD : AC ANTIHBE PAR EIA](#)  
[0352 - HEPATITE B \(VHB\) : SD : AC ANTIHBC IGM PAR EIA](#)  
[0351 - HEPATITE B \(VHB\) : SD : AC ANTIHBC TOTAUX PAR EIA](#)

### Analyse

Les analyses réalisées (dans la nomenclature) sont :

- Antigène HBs
- Antigène HBe
- Ac anti-HBc IgM
- Ac anti-HBe
- Ac anti-HBs (IgG ou totales)

Je n'ai pas trouvé le dosage du DNA viral ou sa recherche.

En fonction des cas :

4710	Diagnostic d'une infection récente (cytolyse aiguë)	antigène HBs par EIA Ac anti-HBc IgM par EIA	B210
4711	Suivi d'une hépatite chronique	antigène HBs par EIA antigène HBe par EIA Ac anti-HBe par EIA	B140
4712	Contrôle de guérison	antigène HBs par EIA Ac anti-HBs (IgG ou totales) par EIA	B140
4713	Contrôle de l'immunité, avant vaccination, d'une personne exposée	Ac anti-HBs (IgG ou totales) par EIA Ac anti-HBc totaux par EIA	B140
4714	Contrôle de l'immunité, après vaccination :	Ac anti-HBs (IgG ou totales) par EIA	B70
4715	Surveillance de la grossesse conformément au décret n°92-143 du 14 février 1992 relatif aux examens prénuptial, prénatal et postnatal, au cours du 6° mois de grossesse	antigène HBs par EIA	B70

Les analyses individuelles réalisées (0322 à 0351) sont cotées B70.

# Hépatite C

L'hépatite C est devenue un vrai problème de santé publique en France avec 500 000 porteurs environ d'un virus à RNA, mis en évidence par biologie moléculaire, et qui peut provoquer cancer hépatique et cirrhose du foie (Europe 6 millions de porteurs, Monde : 175 millions, 700 000 décès annuels). Il est la première cause de ces deux syndromes avec probablement 70 % des cas d'hépatite chronique, 40 % des cirrhoses et 60 % des cancers hépatiques. Sa transmission par les **seringues** et la **transfusion** est prouvée, la voie sexuelle restant un sujet de controverses. La **détection sérologique** des porteurs limite la transmission par transfusion. Le virus est mis en évidence par amplification de son DNA.

(données chiffrées 1998 OMS)

HAS 2004 On estimait la prévalence des Ac anti-VHC à 0,84 % (IC 95 % [0,65 ; 1,10]), soit 367 055 personnes ayant été en contact avec le VHC dont 57,4 % connaissaient leur statut. L'ARN viral était détecté chez 65 % des sujets anti-VHC positifs (IC 95 % [50 ; 78]) correspondant à 232 196 sujets infectés par le VHC (soit 0,53 % IC 95 % [0,40 ; 0,70])

## 1. LE VIRUS

### Découverte du virus

Ce virus tient une place particulière en virologie : **sa détection est l'oeuvre de la biologie moléculaire...**

L'hépatite C était appelée en 1970 hépatite non A non B montrant notre impuissance à connaître son étiologie avec un diagnostic par exclusion.

Technique de la recherche :

Un facteur sanguin, le facteur VIII, était souvent en cause dans ces infections.

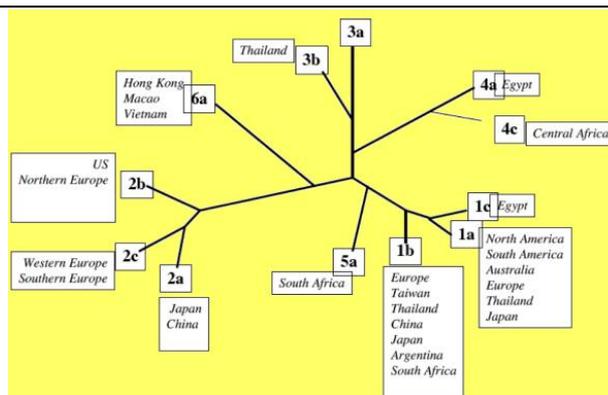
- Un chimpanzé a été infecté expérimentalement par ce facteur VIII concentré infectieux.
- La purification des RNA plasmatiques a été réalisée à la recherche d'un RNA viral.
- Elle a permis la synthèse des DNAc correspondant, puis leur clonage aléatoire dans un bactériophage lambda et leur intégration au génome d'*E. coli*.
- À l'aide d'anticorps d'un malade d'hépatite non A non B, on a détecté un premier clone produisant une protéine réagissant avec les Ac (1988-1989).
- Le séquençage du RNA a alors été rendu possible permettant la détection de la séquence du virus et donc la synthèse des protéines virales conduisant aux premiers tests de détection des anticorps. Le RNA permet de synthétiser des sondes DNA pour la recherche virale directe.

### Le virus

Il appartient à la famille des *Flaviridae* ou des *Togaviridae*.

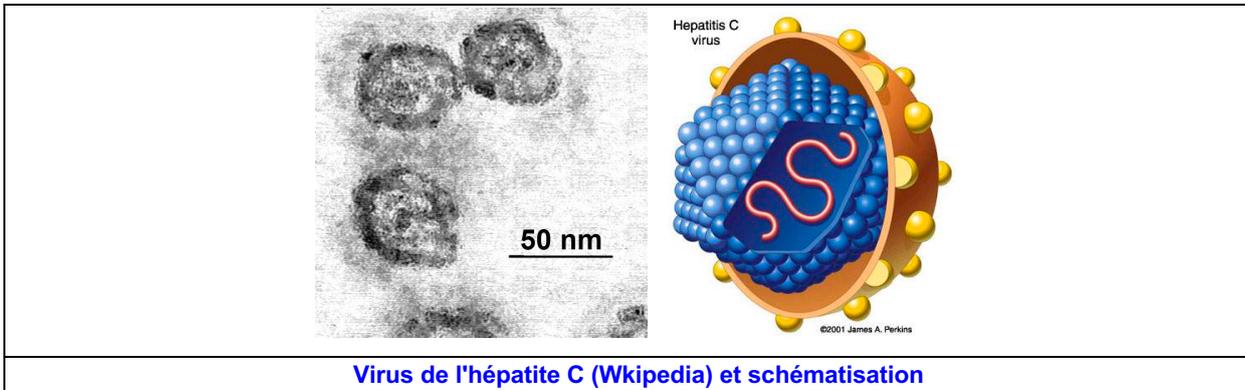
C'est un virus **enveloppé** à **RNA de polarité positive** de symétrie icosaédrique (d'après Option bio mars 1997), jamais observé avec précision (d'après La Recherche spt 2005).

Il aurait une taille de 40 à 60 nm. Son génome contient environ 10 kbases (9400 nucléotides). Il existe des variants dits génotypes (au moins trois types 3a 1b 2a) car la RNA polymérase ne possède pas d'activité correctrice ce qui induit un taux élevé de mutations, en particulier pour une protéine d'enveloppe E2 (1b contamination post transfusionnelle, 3 chez les toxicomanes IV).



Arbre phylogénétique des HCV

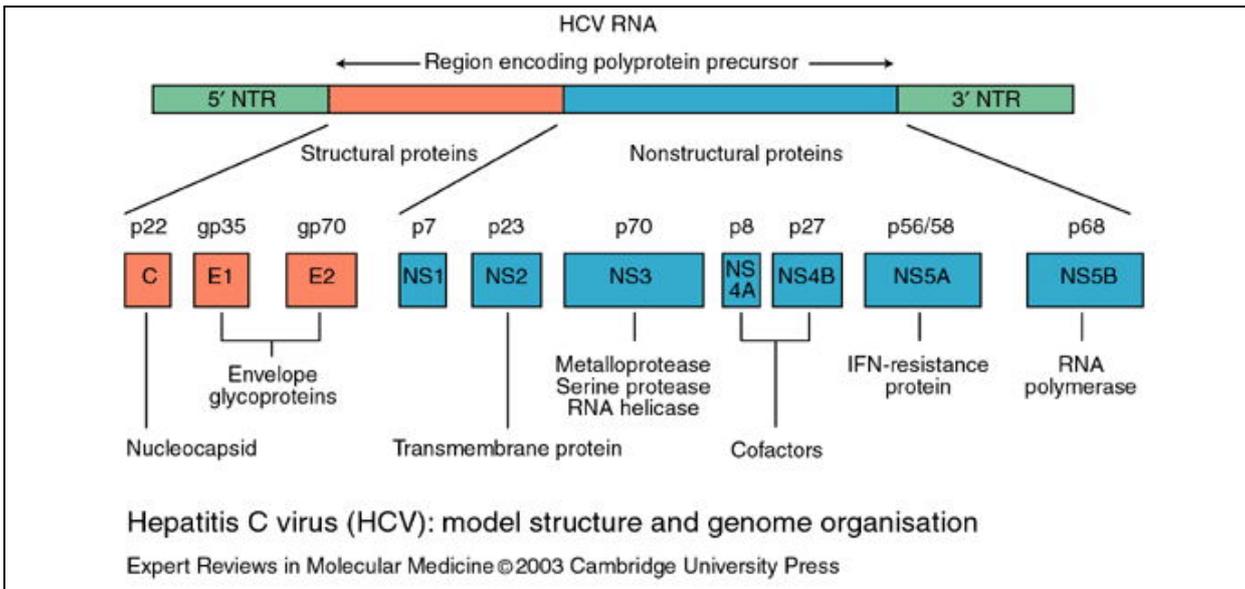
En 2005, une équipe japonaise a réussi à obtenir une culture limitée in vitro à partir d'un RNA viral d'un malade atteint d'hépatite C fulminante (La recherche 393 - jan 2006).



Virus de l'hépatite C (Wikipedia) et schématisation

Il est vu avec certitude en 2016 : le virus est en fait inclus dans une lipoprotéine en formation dans le foie.

## Génome viral

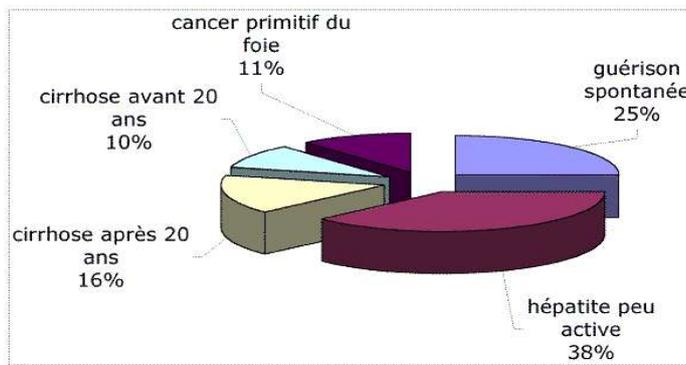


## Cycle de multiplication

Le cycle de multiplication est classique :

- pénétration de la nucléocapside par endocytose, fusion de membrane de la vacuole et enveloppe virale, libération du RNA<sup>+</sup>,
- traduction du RNA en une protéine de 3010 acides aminés qui est découpée en 10 protéines virales,
- synthèse d'un RNA matrice complémentaire,
- transcription de la matrice en copies nombreuses de génome,
- puis synthèse des constituants protéiques, assemblage dans le REG et le Golgi
- puis bourgeonnement membranaire et libération des particules virales complètes

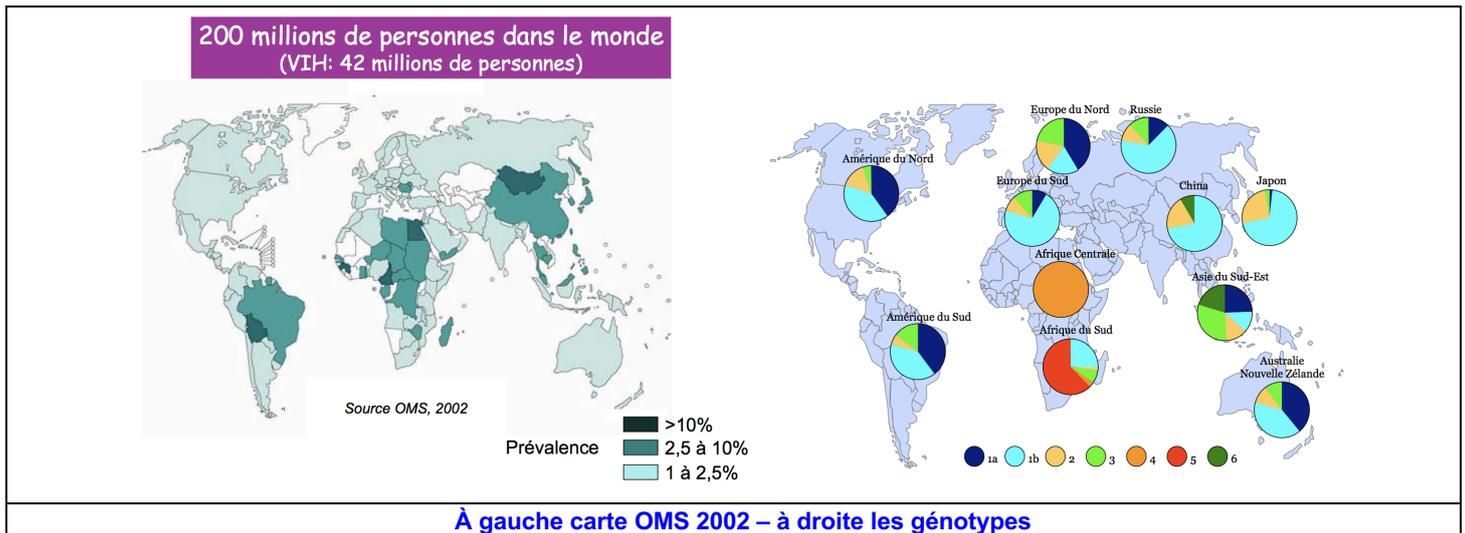




On remarquera donc que les statistiques ne sont pas faciles à lire : les sources sont nombreuses et peu cohérentes entre-elles. Il faut bien dire que sur des maladies d'évolution longue (10 à 30 ans), le travail statistique ne peut être d'une grande exactitude.

**On pourra donc retenir que l'hépatite C est une maladie particulièrement grave car elle devient très souvent chronique et alors dégénère très souvent en cirrhose puis en cancer hépatique primitif.**

## Géographie



## Mode de transmission

Le mode de transmission est parentéral (non digestif) **par contact avec le sang ou ses dérivés** : la notion de **lésions d'une muqueuse** est essentielle. On notera l'extrême importance probable

- du risque nosocomial (15% des contaminations, en particulier lors d'explorations endoscopiques)
- de la **toxicomanie intraveineuse** qui représente 70% des cas nouveaux (on évoque la possibilité de transmission par la paille utilisée pour la cocaïne par voie nasale).
- Des actes invasifs comme l'acupuncture, des actes esthétiques ou d'hygiène comme les tatouages, le piercing, le perçage des oreilles, le partage de rasoirs... actes qui se rapprochent du nosocomial. La prévention passe bien évidemment par des matériel à usage unique.

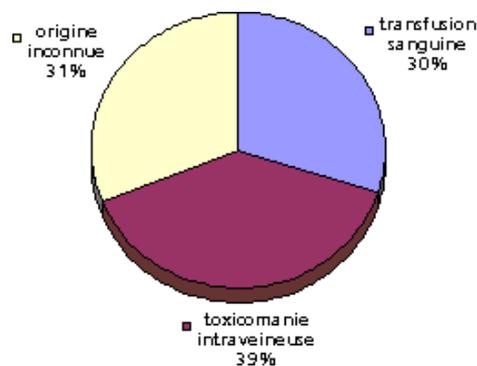
La transmission **sexuelle** semble limitée mais possible : il semble que le risque d'être contaminé soit 7 fois plus important quand on a plus de 50 partenaires sexuels... Le contact avec du sang est possible lors des rapports sexuels (lésions, règles,...)

La transmission **maternofœtale ou périnatale** est possible (dans 5 % des cas) et plus importante en cas de coinfection avec la HIV. Pour l'enfant contaminé :

- dans 40 % des cas le virus est éliminé
- dans 35 % on observe une hépatite chronique minime
- dans 25 % des cas, l'hépatite est plus active pouvant conduire aux complications cirrhotiques ou cancéreuses.

Toutefois, dans **30 % des cas on ne sait pas** comment le virus a pénétré.

Pour les techniciens de laboratoire, le risque de contracter une hépatite C après piqûre par du sang contaminé serait de 1,5 à 5 % (beaucoup plus faible que pour hépatite B mais plus élevé que SIDA)



**Remarque** : on estime que 24 % de la population égyptienne est porteuse du HCV. La cause semble être des traitements injectables contre la schistosomiase réalisés avant 1975, par utilisation de seringues réutilisables, sur de très nombreux patients. Il s'agirait de la plus grande infection nosocomiale connue à ce jour.

Le nombre de décès en France en 2001 lié au HCV est de 2646 (InVS).

## Historique en France

- premiers cas en 1940, épidémie détectable en 1950,
- pic de transmission en 1970 (25 000 nouveaux cas par an)
- début des tests sanguins en 1990
- baisse de la transmission depuis avec 12 000 nouveaux cas par an.

## 2.2. Diagnostic

Le diagnostic est en premier lieu un diagnostic indirect, le virus n'étant pas cultivable en culture cellulaire :

- **détection des Ac sériques** par immunoenzymologie depuis 1989 (obligatoire chez les donneurs de sang depuis 1990) (réalisé avec des protéines virales produites par génie génétique). La séroconversion est parfois tardive (3 à 6 mois) et parfois aucun Ac n'apparaît, en particulier chez les immunodéprimés et les patients hémodialysés. Un test positif sera confirmé par détection de RNA.
- **détection du génome (RNA) par amplification génique** (positive 8 jours après le contagé). Cette détection est délicate, nécessite absolument la congélation à -80°C de l'échantillon moins de 3 heures après le prélèvement à cause des RNAses. On peut doser avec un seuil à 100 copies par mL. Un génotypage est possible
- **une biopsie hépatique** (en cas de positivité au RNA) permettra de préciser la nature de l'atteinte hépatique afin de déterminer la nature du traitement.

## 2.3. Traitement et prophylaxie

### Prophylaxie

La **prophylaxie** repose sur l'**exclusion des porteurs de virus dans la transfusion sanguine** (notamment par mesure des AIAT, puis depuis mars 1990 par détection des Ac anti HCV), la **mise à disposition de seringues stériles pour les drogués par voie veineuse** et peut-être la prévention des MST (préservatif). Le dosage des transaminases après une transfusion permet une détection rapide des hépatites C.

Une vaccination par glycoprotéine d'enveloppe recombinante est envisagée mais **il n'existe pas actuellement de vaccin (2006)**.

### Traitement

Le seul traitement possible était jusqu'à présent l'**interféron alpha** inefficace chez de nombreux malades (80%) et de coût élevé (coût du traitement : 2000 € pour six mois !). Cet interféron alpha été remplacé par un interféron alpha modifié (pégylé) dont l'élimination est moins rapide. En 1998, on associe la **ribavirine** à l'interféron et cette bithérapie se révèle très efficace chez 43 % des sujets traités. La ribavirine agit comme mutagène en provoquant une "catastrophe génétique" chez le virus (La Recherche mars 2001). Ce traitement est réservé aux patients atteints de fibrose hépatique. La durée du traitement dépend du génotype du virus (sinon des génotypes...) et de la charge virale.

Vers 2010, apparaissent deux médicaments télaprévir et le bocéprévir qui permettant la guérison de 70 % des malades.

Révolution en 2014 avec le sofosbuvir et le siméprévir permettant une guérison rapide de 95 % des malades. Le gros problème est le prix de ces médicaments (41 M€ par malade en France) Le sofosbuvir est un nucléoside inhibiteur de la polymérase NSB5. Voir <https://fr.wikipedia.org/wiki/Sofosbuvir>.

Le siméprévir inhibe la polymérase NSB3/4A. Voir <https://fr.wikipedia.org/wiki/Sim%C3%A9pr%C3%A9vir>.

La cirrhose ne peut être traitée que par **greffe de foie**. Le greffon est infecté mais le pronostic est bon. Toutefois, il semble que le traitement puisse faire régresser et disparaître certaines cirrhoses.

Dans tous les cas, **l'absorption d'éthanol (alcool) est fortement déconseillée**.

## Dépistage

Le dépistage doit être réalisé (ou proposé dans les cas suivants : (document ministériel 2001):

- à toute personne ayant été **hospitalisée** avant 1992 avec intervention (greffe, transfusion, accouchement difficile, réanimation, opérations...), ou ayant reçu du sang ou un produit sanguin.
- à tout patient **hémophile ou hémodialysé**,
- à toute personne qui s'est un jour injecté une **drogue par voie veineuse ou intranasale**, même il y a longtemps.
- aux **enfants nés de mère séropositive pour le HCV**,
- aux personnes ayant pu être en **contact avec du sang par un partage d'outils contaminés** (membres de l'entourage d'un contaminé, personnes incarcérés, taoutés, traitées par acupuncture ou mésothérapie, piercings...), avec des sécrétions sexuelles d'un contaminé, ou ayant reçu des soins dans un pays à forte prévalence de HCV (Asie du SE, Moyen-Orient, Afrique, Amérique latine),
- aux personnes **HBV ou HIV +**
- aux personnes **présentant une élévation même modérée des aminotransférases (ALAT)**,
- aux personnes présentant une asthénie importante prolongée et inexpliquée, ainsi qu'à celles ayant présenté un épisode d'ictère non expliqué.
- **tout donneur de sang** (le dépistage est alors réalisé; rappelons que les personnes à risque sont invitées à ne pas donner de sang, et peuvent se faire tester dans les centres anonymes)

Les situations à risque sont donc : **avant 1992** :

- **administrations de produits sanguins** (fractions anticoagulantes) de **sang ou fraction de sang** (culots globulaires, plasma, concentrés de plaquettes)
- **quelle que soit la date** :
- **partage ou mise en commun de matériel utilisé pour la préparation ou l'injection de drogues** utilisées par voie intraveineuse (seringues, cuillère, eau, coton, citron) ou nasale (paille)
- **exposition nosocomiales lors d'investigations (endoscopies, biopsies)** plutôt avant 1997.
- **pour le fœtus ou le bébé : mère séropositive HCV.**

## ADRESSES UTILES

(d'après documents du Ministère de l'emploi et de la solidarité)

- Hépatites Info Service : 0 800 845 800 (n° vert : appel anonyme et gratuit)
- Sites web : [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr) (rubrique Hépatite C) [www.depistagehepatites.com](http://www.depistagehepatites.com)
- Adresses des centres de dépistage anonymes et gratuits :
- 36 AA code Hépatites + n° ou nom du département.

voir dossier dans la Recherche n°325 de novembre 1999, dans supplément à RFL n°318 de décembre 1999, dans le bulletin de l'APBG (article de michèle CLAVEAU du n°3-2001 et dans

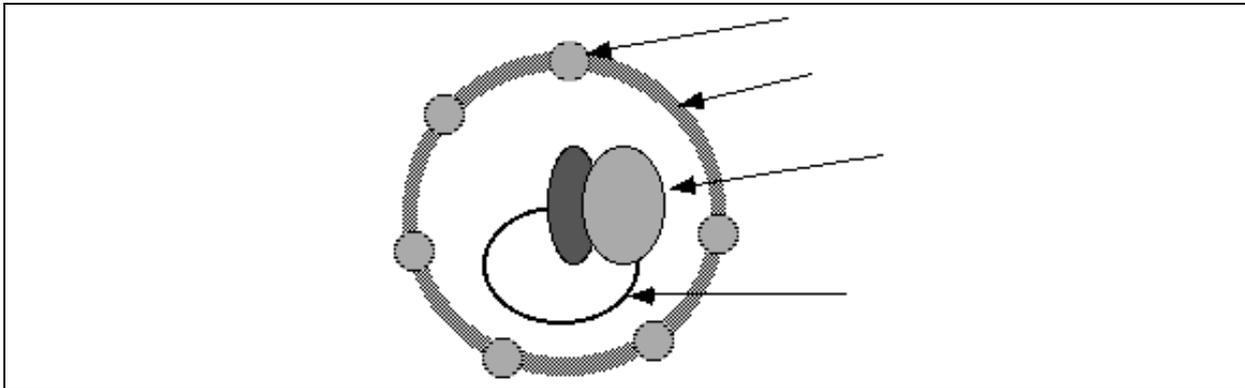
**Médecine et maladies infectieuses Mars 2000**

# Hépatites non A non B non C

Considérons, pour les BTS/DUT, que le seul virus d'hépatite pouvant présenter un réel intérêt est le virus de l'hépatite E.

## 1. HÉPATITE D (OU DELTA)

Il a été mis en évidence par l'intermédiaire de l'antigène delta en 1977. C'est un **virus défectif** car l'infection ne se développe que chez des sujets atteints également d'hépatite B. Cette double infection peut entraîner une hépatite fulminante. C'est un virus enveloppé à ARN circulaire simple brin de symétrie non connue car il n'a pas été visualisé en microscopie électronique. L'enveloppe dérive de celle du HBV.



(légende dans l'ordre des flèches : Ag du covirus, enveloppe, dérivée de l'enveloppe de HBV, puis :

Ag Δ constitué de deux protéines identiques à 95 % et qui interviennent dans la replication virale en l'activant pour l'une et l'inhibant pour l'autre...

Le génome est un RNA monocaténaire circulaire de 1700 bases qui, en raison de complémentarités, forme un double brin partiel. Ce RNA aurait un rôle de ribozyme.

Ce virus n'est pas cultivable en culture cellulaire :

Le diagnostic est

- un diagnostic **indirect** : détection des Ac sériques par immunoenzymologie (IgM et IgG )
- un diagnostic **direct** : recherche par immunoenzymologie ou radioimmunologie de l'Ag Δ et de l'ARN du virus dans le sérum ou dans le foie.

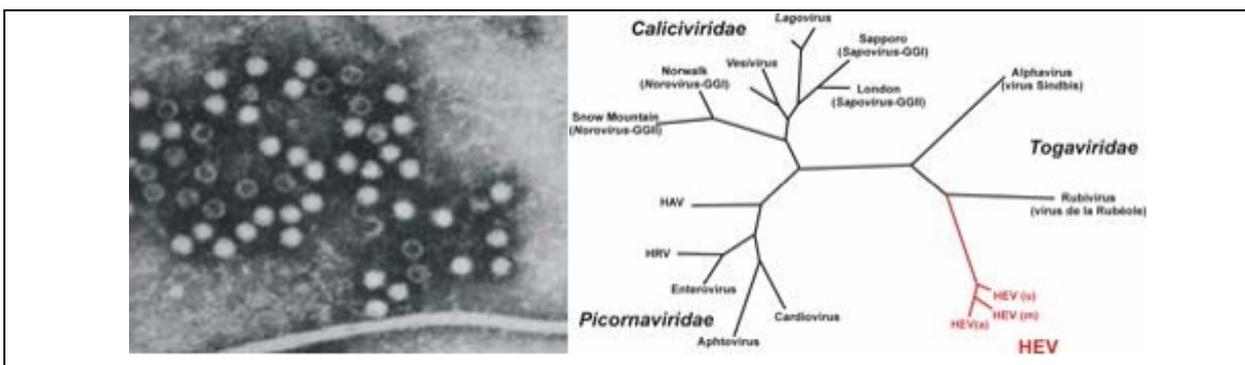
Le mode de transmission est parentéral et sexuel.

## 2. HÉPATITE E

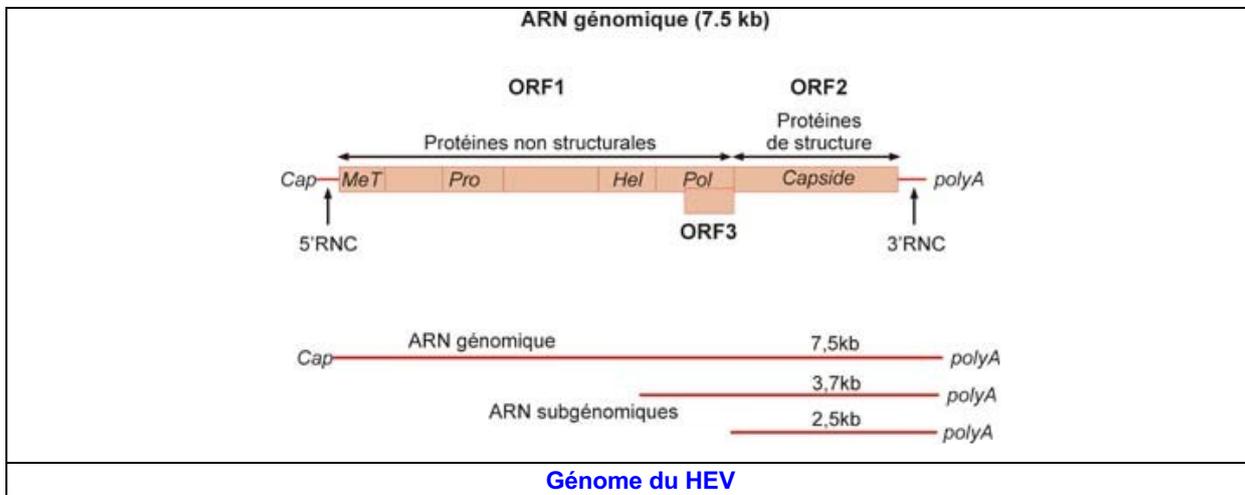
### Le virus

RFL n°297, novembre 1997

Le HEV est membre unique du genre Hepevirus, genre unique de la famille des Hepeviridae. Il avait été classé dans la famille des Calciviridae. C'est un virus non enveloppé à RNA simple brin de polarité positive de symétrie peut-être icosaédrique. Le génome comporte 7300 bases.



Électronographie du virus – Place du virus en termes de phylogénie

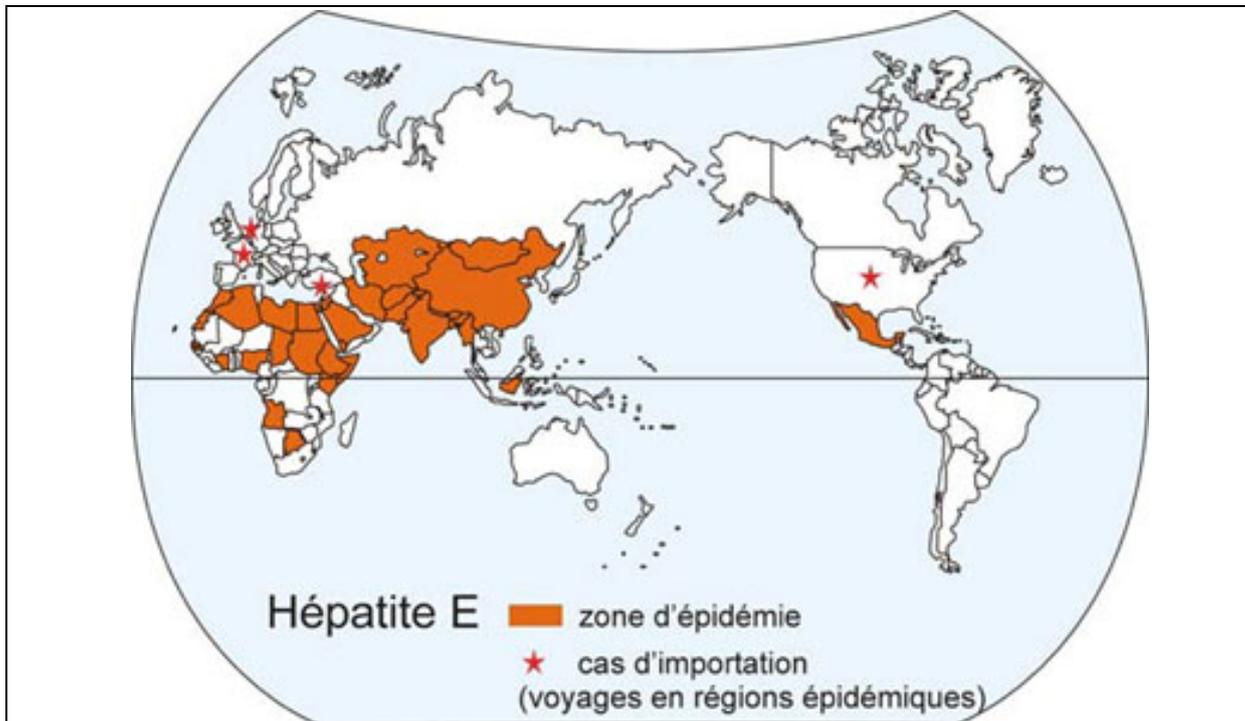


## Le cycle de multiplication

Le cycle est probablement uniquement cytoplasmique. Il est difficile de savoir si cette multiplication se fait dans une vacuole après sa phagocytose.

## La maladie

Le mode de transmission est **orofécal** par contamination de l'eau de boisson. Il ressemble en cela au HAV. Il est donc particulièrement important dans les pays pauvres, à hygiène fécale défectueuse.



La maladie atteint les sujets jeunes. La gravité des épidémies se traduit par une mortalité très importante chez la **femme enceinte** au troisième trimestre de la grossesse (20-25 %). Des hépatites fulminantes sont possibles.

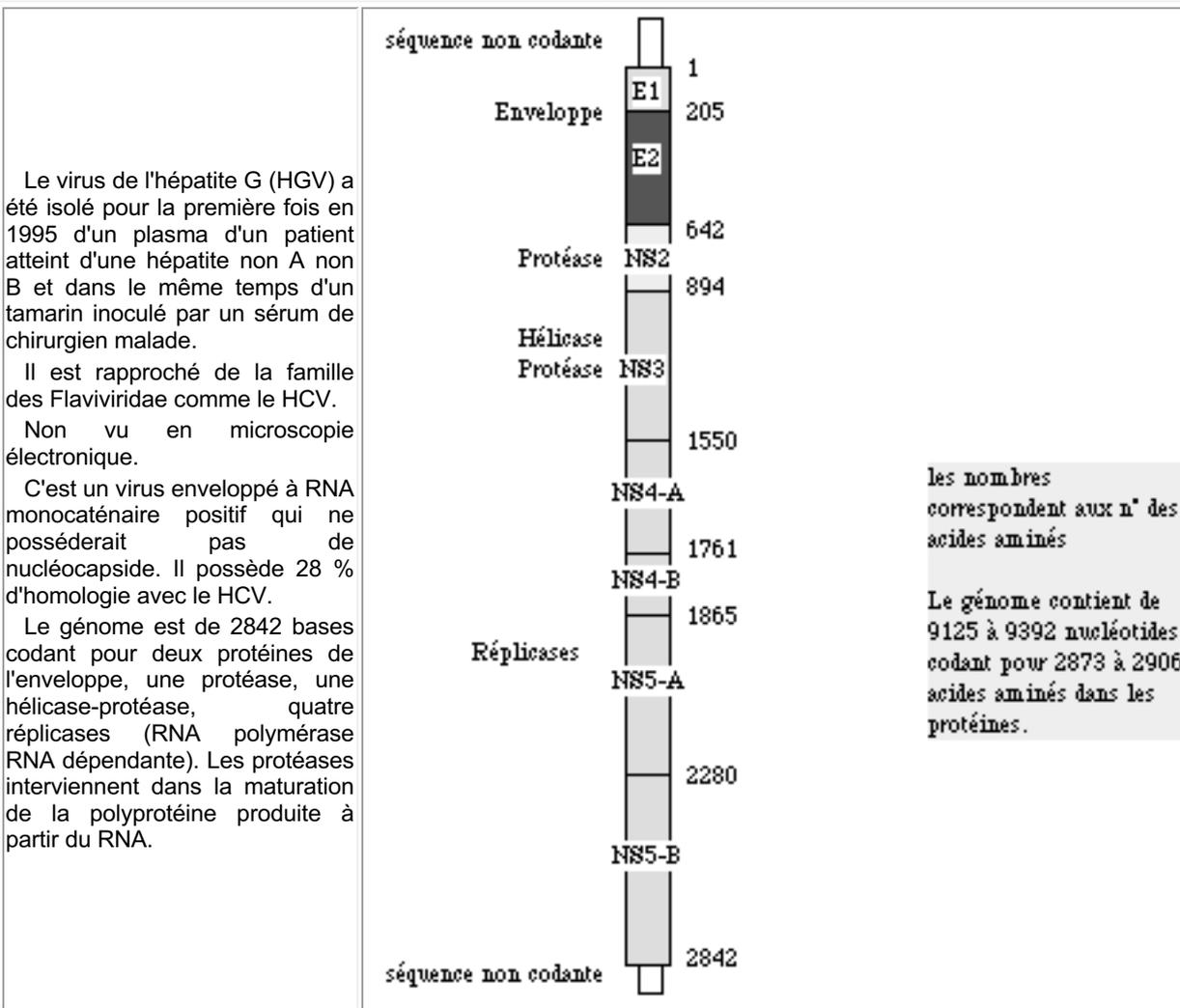
Une technique immunoenzymatique permet de mettre en évidence seulement les IgG anti HEV qui suivent l'augmentation des aminotransférases.

### 3. HÉPATITE G

(L'intérêt de ce virus, en particulier pour les BTS/DUT, est extrêmement réduit)

Voir [https://fr.wikipedia.org/wiki/H%C3%A9patite\\_G](https://fr.wikipedia.org/wiki/H%C3%A9patite_G)

Il manque un chapitre portant sur l'hépatite F... On peut en être surpris mais l'existence même de ce virus et du syndrome correspondant est hypothétique.



Le diagnostic direct ne peut mettre en jeu que l'amplification génique après extraction. On a d'ailleurs pas encore réussi à mettre en évidence le génome viral dans les cellules hépatiques bien qu'il y ait le plus souvent augmentation des transaminases dans l'infection et que le taux de virus sérique soit de 105 copies par mL ! On pense donc qu'il y a multiplication virale dans d'autres sites comme les lymphocytes.

Le diagnostic indirect reste à l'étude. Les Ac n'apparaissent que 100 à 300 jours après le contage quand la virémie n'est plus détectable.

Le portage du HGV est estimé à 1 à 2 % en Europe et aux USA. Il peut atteindre 6 à 20 % en Afrique de l'Ouest.

La transmission est essentiellement parentérale mais une transmission sexuelle est très probable.

Il est particulièrement difficile d'affirmer la pathogénicité de ce virus. Est-il responsable des hépatites aiguës post-transfusionnelles, d'hépatites fulminantes ou de passage à la chronicité : tout cela n'est pas établi de façon nette et sans bavure !

De même concernant sa qualification de virus d'hépatite ! En effet, l'hépatite n'apparaît que lors de virémie élevée, ce que l'on retrouve dans le cas de certains herpès virus.

# Prions et ESST (ESB...) - ATNC

---

**ESST** = Encéphalopathie spongiforme subaigüe transmissibles  
**ESB** = Encéphalopathie spongiforme bovine  
**ATNC** = Agents transmissibles non conventionnels

Les Prions sont considérés comme des protéines infectieuses responsables notamment de la **maladie des vaches folles**. Ils sont aussi en cause dans la **maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) nouvelle forme et peut être ancienne**.

Ils ont été très présents dans les actualités des années 2000 et ont finalement quasiment disparus aujourd'hui en 2009. Toutefois, quelques précisions valent la peine d'être apportés pour la compréhension du phénomène, en espérant les données justes ! Espérons aussi que sera évitée une nouvelle alerte sanitaire d'une telle ampleur.

## LES DÉGÉNÉRESCENCES DU SYSTÈME NERVEUX

### Un petit historique

d'après Revue Française des Laboratoires n°286 (septembre 1986), Biofutur n°156 mai 1996, La Recherche n°299 (juin 1997) n°322 (juin 2000), divers "Le Monde", Le point sur les connaissances, document INRS (fiche ED 5016).

#### Avant la vache folle

- **1732** : La première ESS (encéphalopathie spongiforme subaigüe...), la **tremblante du mouton**, ou "scrapie" en anglais, est connue au moins depuis 1732 en Europe et en Angleterre.
- **1755** : En 1755, les fermiers anglais déposèrent à la Chambre des Communes une pétition pour protester contre les ravages que provoquait le scrapie. La maladie se manifeste par une atteinte lentement progressive du système nerveux central (SNC), touchant essentiellement la substance grise du cerveau, et provoquant un dodelinement de la tête et des tremblements (d'où son nom français), et un prurit intense (d'où son nom anglais). Les malheureuses bêtes se frottent jusqu'au sang contre tout objet rugueux, avec comme conséquence des pertes considérables pour l'industrie de la laine. Pour les uns, la maladie était de nature infectieuse, alors que, pour d'autres, elle était dégénérative et héréditaire.
- **1883** : un vétérinaire de Haute-Garonne, M. SARRADET décrit le premier cas mondial de tremblante chez un boeuf.
- **1920-1921** : Description de la **maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ)**
- **1936**: Jean CUILLE et Paul-Louis CHELLE, deux vétérinaires français, transmettent expérimentalement la tremblante du mouton à des moutons sains, démontrant la **nature infectieuse et transmissible** de la maladie. S'ils ont réussi, là où beaucoup d'autres avant eux avaient échoué, c'est parce qu'ils ont inoculé le matériel infectieux directement dans l'oeil des moutons, donc en plein système nerveux central, et que, de plus, ils ont su attendre suffisamment longtemps l'apparition des symptômes, car la tremblante est une maladie très progressive. Un peu plus tard, ils réussirent à transmettre la tremblante du mouton à la chèvre.
- **1954** En 1954 et 1957, Bjorn SIGURDSSON, un médecin islandais établit le concept de "**maladie lente à virus**", à partir de deux maladies neurologiques progressives du SNC du mouton: le "Rida", qui n'était que la forme locale, islandaise de la tremblante, provoquée par un "agent infectieux non conventionnel", et le "Visna" dont on sait aujourd'hui qu'il est dû à un rétrovirus, et plus précisément un lentivirus.
- **1961** : R.L. CHANDLER réussit à transmettre le scrapie à la souris, ouvrant l'ère des modèles expérimentaux murins (souris, hamster) dans l'étude des ESS.
- **1966** : Carleton GAJDUSEK et al. réussirent à transmettre expérimentalement au chimpanzé une étrange et exotique ESS de l'homme, le "**Kuru**". Cette maladie du SNC d'aspect dégénératif était endémique, au début des années 1950, dans une ethnie localisée de Nouvelle-Guinée, les Forés, vivant à l'âge de la pierre polie. Ils pratiquaient la cannibalisme rituel des parents décédés, au cours duquel l'encéphale de l'aïeul était consommé par le clan, afin de s'imprégner de sa force spirituelle. C'est l'ingestion du SNC infecté qui assurait la transmission de la maladie parmi les Forés essentiellement parmi les femmes, les hommes consommant plus volontiers les muscles, source de force. Après l'interdiction de ces pratiques par les autorités, le Kuru (= "trembler de peur", en foré) a progressivement décliné puis disparu.
- **1971** : D.C. GAJDUSEK et C.J. GIBBS transmettent expérimentalement le Kuru et la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ), la plus anciennement connue des ESS de l'homme, à différents singes du

Nouveau Monde. La MCJ était une maladie rare et cosmopolite contrairement au Kuru qui était géographiquement localisé, mais en extension épidémique.

- **1982** : Stanley PRUSINER, un neurologue californien, énonça, pour expliquer la pathogénie de ces différentes ESS, **le concept de prion, une protéine infectieuse et auto-catalytique, une idée totalement révolutionnaire.**
- **1985** : S. PRUSINER et son équipe montrèrent que le prion ne serait qu'une **forme anormale, "dévoyée", d'une protéine normale** présente dans nos neurones.

#### • LA VACHE FOLLE

- **1985** En 1985-1986, sont apparus en Grande-Bretagne les premiers cas d'une nouvelle ESS animale, **l'encéphalite spongiforme bovine (ESB), ou "maladie de la vache folle"**, maladie comparable à celle du mouton mais qui n'avait été observée qu'une fois dans un cas isolé au 19<sup>ème</sup> siècle. C'était la conséquence d'une modification intempestive des procédés de préparation des suppléments protéiques d'origine animale introduits dans l'alimentation industrielle des bovins. On a transformé des herbivores en carnivores, pour des raisons purement économiques, et avec l'accord complet des vétérinaires britanniques. Ces aliments ayant été exportés, l'ESB a également été observée en République d'Irlande, en France, au Portugal et en Suisse, peut-être dans les Émirats Arabes. Pour le Royaume-Uni, on estime actuellement qu'il y a 160 000 cas pour 11,5 millions de têtes, contre une vingtaine en France, 200 en Suisse, quelques dizaines en Irlande et 43 au Portugal.
- Des expériences réalisées chez la souris montrent la transmissibilité. Les cas observés en 1986 ne sont pas des cas initiaux mais des cas liés au recyclage des animaux.
- **1988** (18 juillet) **interdiction (enfin) de l'utilisation des farines animales (ou farines de viande et d'os = FVO) contaminées** par la Grande-Bretagne : on sait déjà que la transmission est alimentaire.
- **1989** (28 juillet) : **embargo** sur le bétail né avant le 18 juillet 1989 et la descendance d'animaux suspects ou malades par l'Europe. Interdiction des farines animales pour les bovins en France (un an après la GB)
- **1990** (juillet) : la mort d'un chat, Max, laisse supposer la barrière d'espèce franchie...
- **1991** (mars) : premier cas d'ESB en France.
- **1994** (juin) : interdiction (enfin !) européenne de l'usage des farines animales dans la préparation d'aliments pour bovins.
- **1996** Le 6 avril 1996 fut décrite **une nouvelle forme de MCJ, en Grande-Bretagne** (11 cas) et en France (2 cas), dans un contexte médiatique "explosif", car il y a tout lieu de croire que c'est l'ESB qui est parvenue, via des aliments d'origine bovine, à infecter l'homme. C'est cet aspect particulier du problème des prions qui fait basculer un problème vétérinaire et économique, dans le domaine de la Santé publique. Il entraîne l'EMBARGO de la Communauté européenne sur les exportations de viande, de semence, d'embryons de bovins britanniques. Ajoutons que la démonstration de la transmission de l'agent de l'ESB bovine aux ovins est faite. La transmission possible par le lait de la vache au veau est aussi démontrée.
- **1996** : L'Europe demande le traitement des farines animales à 133°C-20 minutes, probablement en atmosphère humide sous 300 kPa. Ce traitement est considéré comme prionicide mais ne sera imposé en France que deux ans plus tard.
- **1998** : 3179 cas déclarés chez les bovins anglais.
- **1999** : de multiples controverses sur la levée de l'embargo de la AE : il reste maintenu pour la France et de fait pour l'Allemagne...
- **2000** : en Grande Bretagne : 75 cas confirmés ou fortement probable de maladie de Creutzfeldt-Jakob. (1995 : 3, 1996 : 10, 1997 : 10, 1998 : 18, 1999 : 14, 2000 : 12 fin juin)
- **2000** (27 juillet) (Le Monde - JY NAU) : "Un premier cas de vache folle a été diagnostiqué en France **grâce au test rapide**"  
La campagne de test a donc conduit à la première détection d'ESB chez une vache ne présentant pas encore de symptômes.  
D'autre part, le prix Nobel Stanley PRUSINER estime que le cheptel ovin est très contaminé par l'ESB. Les conséquences risquent d'être catastrophiques si la transmission à l'homme par la viande ovine est grande.
- **2000** (14 novembre) : la France interdit, quatre ans après la GB, l'utilisation de farines animales dans l'alimentation de tous les animaux. L'Europe fait de même en décembre au moins à titre temporaire.
- **2001** (janvier) : les farines animales sont maintenant totalement interdites et les tests généralisés.
- Premier cas de test positif en France sur une vache abattue pour la consommation humaine et testée en l'absence de tout symptôme de la maladie.
- **2003** (décembre) : premier cas de vache folle aux USA
- **2003** : la transmission par le sang de l'ESB est démontrée.

# LA MALADIE DE LA VACHE FOLLE OU ESB

## Les Encéphalites spongiformes subaiguës ?

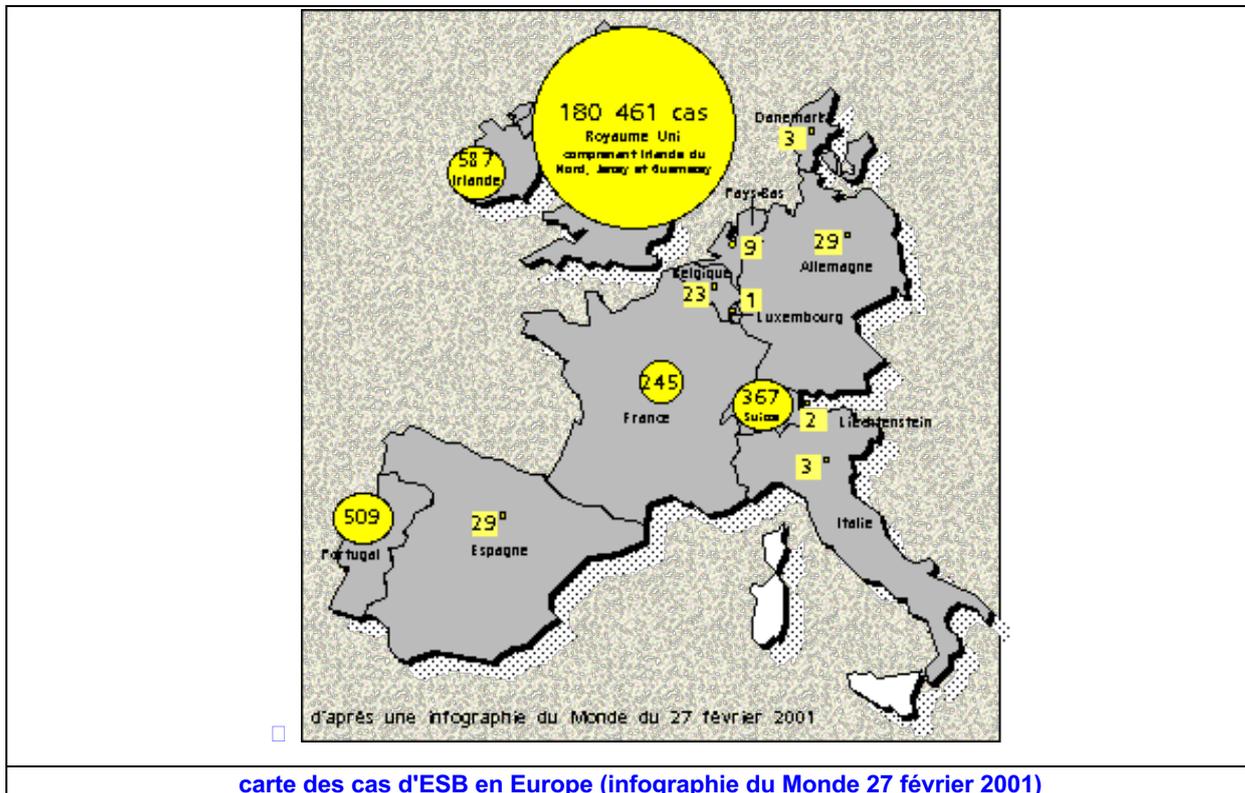
Ce sont des maladies animales et humaines caractérisées par une vacuolisation du neuropile ou "spongiose" du cerveau entraînant une raréfaction neuronale et une **gliose** réactionnelle, de type astrocytaire (gliose = anomalie des tissus de soutien des neurones). Des "plaques" argyrophiles (amyloïdes) peuvent s'y ajouter (particulièrement abondantes dans le Kuru de Nouvelle-Guinée). On les retrouve aussi dans des maladies supposées non infectieuses comme la maladie d'Alzheimer.

On parle d'**ESST** dans le cas des ESS transmissibles.

Maladies animales	Maladies humaines
Scrapie (tremblante du mouton).	Kuru de Nouvelle-Guinée
Encéphalite du vison du Wisconsin.	Maladie de Creutzfeldt-Jakob (CJ).
Dépérissement chronique des cerfs du Nouveau Monde.	Syndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker
Encéphalite spongiforme bovine ("vaches folles").	Insomnie familiale
	Nouvelle forme britannique de la maladie de CJ (1996)

## Quelques statistiques...

### ESB en Europe (Le Monde)



carte des cas d'ESB en Europe (infographie du Monde 27 février 2001)

#### Remarque :

Ces statistiques ne sont que des chiffres officiels qui enfin montrent que l'ESB a franchi la frontière allemande et espagnole ! Il va de soi que le nombre réel de cas ne peut qu'être supérieur.

Les cas français d'ESB se répartissent de façon inhomogène sur le territoire : ils sont concentrés dans la région Bretagne et la région Pays de Loire (114 cas sur 126 depuis 1991 soit 90 %)

Complément en 2006 : 2003 : 1643 cas mondiaux, 878 en 2004 et 474 en 2005.

Le Japon déclare son 24<sup>ème</sup> cas en mars 2006 et les USA leur 3<sup>ème</sup>.

### Autre statistique (La Recherche 332, juin 2000)

(la signification des valeurs très faibles n'a guère de sens : voir Danemark, Liechtenstein)

Le taux d'ESB en cas par million de bovin est discutable car prend en compte un cheptel annuel et la prévalence (cas cumulés depuis 1987) mais permet de situer l'épidémie relativement au cheptel réel).

Pays	Nombre de cas d'ESB en avril 2000	Cheptel (1999 FAO) en millions de bovins	Taux d'ESB en cas par million de bovins
Royaume uni	178888	11,42	15664,4
Portugal	371	1,27	292,1
Suisse	346	1,61	214,9
Irlande	484	7,09	68,3
Liechtenstein	2	0,06	33,3
France	94	20,21	4,7
Belgique et Luxembourg	12	3,18	3,8
Pays bas	6	4,18	1,4
Danemark	1	1,97	0,5
Allemagne	6	14,94	0,4

## **L'épidémie chez l'homme (nvMCJ nouvelle variante de MCJ liée à l'ESB) : (en Grande Bretagne)**

1996	?
1997	?
1998	?
1999	?
2000	28
2001	20
2002	17
2003	1

Il y aurait 137 cas mondiaux de morts de nvMCJ dans le Monde dont 122 en Grande Bretagne au 26 décembre 2003. Huit personnes seraient dans un état désespéré (Le Monde du 26 décembre 2003). En 2006, 160 cas britanniques et 17 français.

Le coût financier en GB de l'épidémie serait de l'ordre de 6 G€ (Le Monde du 26 décembre 2003)

## **LE PRION**

### **Qu'est ce qu'un prion ?**

Le prion pathogène est une particule "infectieuse" de 15 à 40 nm de diamètre constituée de l'agrégation d'une **sialoglycoprotéine** de 30 kg.mol<sup>-1</sup> (30 kDa), 249 acides aminés, un pont SS, deux sites de glycosylation, deux feuillets bêta et trois hélices alpha.

Elle est codée par un gène unique situé sur le bras court du chromosome humain 20 (2 pour la souris). Ce concept d'agent infectieux non nucléique est **en contradiction apparente avec le «dogme» central de la biologie moléculaire** qui suppose que l'information génétique est portée uniquement par des acides nucléiques (DNA ou RNA). S. PRUSINER a proposé le terme prion à partir de "*novel proteinaceous infectious particles*". L'inversion du o et du i pour des raisons phonétiques a donné prion au lieu de proin. D'autres auteurs préfèrent encore utiliser "agent transmissible non conventionnel" (ATNC) qui ne préjuge pas de la nature exacte de ces agents.

Cette protéine est très fortement hydrophobe.

Elle est par contre sensible à l'eau de Javel à 2 % appliquée 1 heure. (à température ambiante).

**On ne peut toutefois exclure qu'un acide nucléique soit en cause, peut être encapsulé dans la protéine anormale. En effet, la mise en évidence de certains virus est particulièrement difficile. De plus, les préparations infectieuses ne peuvent pas être parfaitement purifiées : elles contiennent toujours de nombreuses protéines et il est pratiquement impossible d'affirmer l'absence absolue d'un virus (d'un acide nucléique viral).**

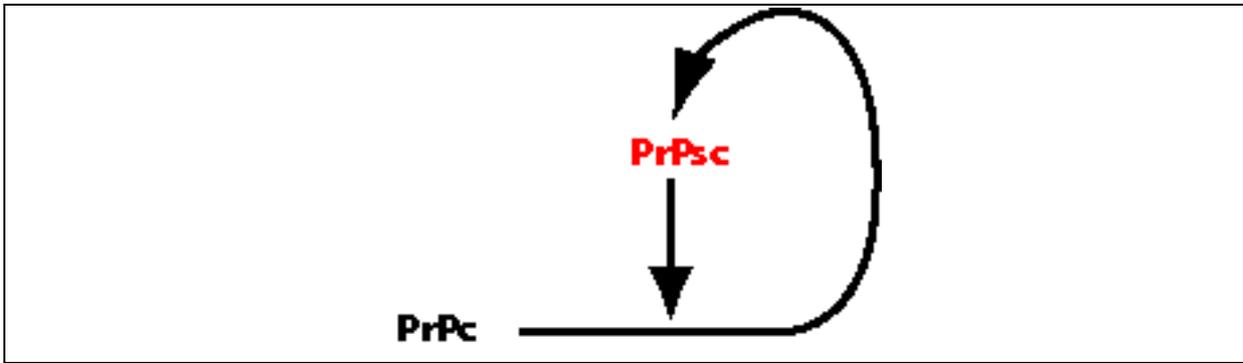
Voir La Recherche n°390 d'octobre 2005

Le terme infectieux mérite une exégèse... : mieux vaut parler de transmissible...

### **Comment agit le prion ?**

Dans le cadre de l'hypothèse généralement admise aujourd'hui mais qui peut être remise en cause, **la protéine prion pathologique est capable, après ingestion, de modifier une protéine normale de l'individu (PrPC) ou prion**, protéine généralement très proche, en protéine anormale ou prion (PrPsc). L'amplification infectieuse

s'expliquerait alors simplement par action des nouvelles protéines prions PrP<sup>sc</sup> sur d'autres protéines normales de l'individu.



La protéine prion normale est en effet une **protéine chaperon**, c'est à dire une des protéines capables de donner à une chaîne polypeptidique qui vient d'être traduite une conformation secondaire et tertiaire. Elle agit sur elle-même pour donner de nombreux conformères différents dont l'un est le prion pathologique capable, entre autres, de transformer les hélices alpha en feuillets plissés bêta de la protéine prion normale. Sous cette forme, les **protéines prion pathologiques s'agrègent plus facilement** et conduisent à la formation dans les neurones de fibrilles responsables des lésions dégénératives observées. Il n'y a pas de réaction immunitaire ou une réaction limitée, la protéine prion pathologique n'étant probablement pas reconnue comme non-soi et le cerveau peu accessible au système immunitaire.

Il n'y a pas à proprement parler de multiplication de l'agent «infectieux» puisque la multiplication procéderait par modification de protéines préformées et non synthèse. Il n'y aurait donc pas lieu de parler d'infection. Il semble que d'autres protéines soient nécessaires et que l'accumulation de la PrP<sup>sc</sup> implique une production supérieure à la destruction.

PrP signifie protéine de prion. Le vocabulaire utilisé peut prêter à confusion car on a aujourd'hui tendance à parler de prion pour la protéine normale... et de prion pathologique pour la forme mutée.

Voir Le Monde du 22 mars 2000. (interview de Stanley Prusiner)

## QUELQUES ASPECTS DES MALADIES HUMAINES

### Maladie de Creutzfeldt-Jakob (CJ)

Prévalence : 1 cas par million d'habitants

Trois formes de la maladie :

- une **forme familiale** liée à des mutations de la protéine prionique normale (PrP<sup>C</sup>). 5 à 15 % des cas.
- une **forme iatrogène liée à des injections hormonales** (GH hypophysaire), des greffes (cornée, dure-mère) ou des gestes neurochirurgicaux effectués avec des instruments mal stérilisés (tympaanoplastie, poses d'électrodes de stéréotaxie)
- une **forme dite sporadique** que l'on ne peut relier à aucun facteur de risque des deux formes précédentes. 85 % des cas avec un pic entre 61 et 65 ans (extrêmement rare avant 30 ans et après 80 ans).

Le prion résiste

- à la protéinase K.
- à la chaleur (160°C-24 h ne suffit pas en chaleur sèche; 136°C-18 min. en chaleur humide sont efficaces)
- aux rayons UV et Gamma.
- aux ultrasons
- au méthanal (formol)
- à l'urée 6 mol · L<sup>-1</sup> pendant 6 heures (M = mol/L)
- aux procédés enzymatiques détruisant les acides nucléiques

### Nouvelle forme de la maladie de CJ (1996) (vMCJ)

- Cette forme nouvelle de la maladie, variante de la MCJ ou vMCJ, se distingue par l'âge des malades (moins de 30 ans), des lésions anatomopathologiques différentes (beaucoup de plaques comme dans le Kuru), une grande quantité de PrP<sup>sc</sup> révélée par des Ac anti PrP<sup>sc</sup>. Notons toutefois que le premier cas de MCJ a été diagnostiqué chez un jeune.
- Fin 1999, **le nombre de cas reconnus est de 51** (48 en Grande Bretagne, 1 en Irlande, 2 en France) sans que l'on puisse savoir s'il s'agit du début d'une épidémie importante ou de simples cas sporadiques. L'exposition a semble-t-il été importante en Grande Bretagne puisque l'on estime à

200 000 sur 1 000 000, le nombre de bovins abattus sur le nombre de bovins atteints, les 800 000 non éliminés ayant été introduits dans la chaîne alimentaire.

- En 2007, on compte 165 victimes en Grande Bretagne depuis 1996. En France, 22 cas ont été recensés avec 20 morts. Sept cas recensés en 2006 et 1 en 2007.
- Une **démonstration de la transmission du bovin malade à l'homme a été faite** (travaux de Prusiner et son équipe et de Robert Will) de la façon suivante : une lignée de souris transgénique a été créée en remplaçant le gène de la PrP normale par le gène équivalent du bovin. L'injection de matériel infectieux provenant soit de bovin malade soit d'hommes atteints de la vMCJ, déclenche la maladie 250 jours après, tant dans les symptômes que les lésions caractéristiques au niveau des tissus nerveux. (Le Monde 22 décembre 1999) La transmission a probablement été réalisée par inoculation intracrânienne et non alimentaire ce qui limite sa portée (note personnelle du 25/2/2002)

Note (Le Monde du 4 novembre 2000) :

Chez l'homme, la situation est complexe car le nombre de cas recensés est difficile à établir bien que la déclaration en soit obligatoire depuis le décret du 19 décembre 1996. Le nombre de cas suspects déclarés, détectés par l'examen clinique, est :

- 1992 : 104 (dont 39 cas dits sporadiques (dont on ne connaît pas l'origine))
- 1995 : 196
- 1997 : 347
- 1998 : 459
- 1999 : 594 (dont 85 cas dits sporadiques)
- 2000 : 490 (1<sup>er</sup> semestre)

La démonstration de l'origine de l'ESB nécessite une l'autopsie avec prélèvement de fragment de cerveau permettant la mise en évidence de lésions spécifiques à l'ESB. On ne peut obliger en France, la famille à l'autoriser ce qui limite le nombre de cas où la recherche est effectuée. De plus, l'intérêt croissant pour cette pathologie peut biaiser les statistiques par une meilleure découverte des cas familiaux ou sporadiques non liés à l'ESB.

En France, deux cas de nMCJ ont été prouvés jusqu'à présent chez un Lyonnais décédé en 1996 et une femme de 38 ans morte en 2000. Un cas hautement probable est diagnostiqué chez un jeune homme de 19 ans.

Dans La Recherche mai 2003, D. DORMONT indique 140 cas de vMCJ depuis 1995 dans le monde ne concernant que des homozygotes (voir ci-dessous).

En 2006, l'INVS fournit les statistiques suivantes :

	Suspensions signalées	MCJ sporadique décédée	MCJ iatrogène hormone de croissance décédée*	Autre MCJ iatrogène décédée	MCJ génétique décédée	vMCJ certain ou probable décédée	vMCJ probable non décédée	Total MCJ	fraction confirmées
1992	71	38	7	2	4	0	0	51	72%
1993	63	35	12	1	7	0	0	55	87%
1994	93	46	5	3	7	0	0	61	66%
1995	114	59	8	1	6	0	0	74	65%
1996	201	68	10	0	10	1	0	89	44%
1997	296	80	6	1	4	0	0	91	31%
1998	459	81	8	1	13	0	0	103	22%
1999	590	92	8	0	5	0	0	105	18%
2000	823	86	9	0	8	1	0	104	13%
2001	1103	110	5	0	15	1	0	131	12%
2002	1062	108	2	2	13	3	0	128	12%
2003	1086	108	8	1	10	0	0	127	12%
2004	881	97	8	0	9	2	0	116	13%
2005	930	82	4	1	10	6	0	103	11%
2006	1314	14	5	0	8	6	0	144	11%
2007	1372	138	1	0	15	3	0	143	10%
2008	1476	97	5	0	11	0	0	113	8%
2009	496	17	0	0	2	0	0	19	4%
2010									
moyenne		78	7	1	9	1	0	96	

On pourra remarquer combien l'épidémie d'ESB d'origine bovine est réduite par rapport aux autres formes et en valeur absolue.

## Sensibilités individuelles

La protéine normale PrP présente évidemment des variations individuelles rendant les individus plus ou moins sensibles aux prions. Parmi les variants, on trouve deux types en fonction de l'acide aminé de la position 129 qui est soit VAL soit MET. Un individu peut donc être, avec ses deux chromosomes :

- homozygote PrP val et PrP val (10 % de la population)
- homozygote PrP met et PrP met (40 % de la population)
- hétérozygote PrP val et PrP met (50 % de la population) (document INRS)

Les victimes de la vMCJ sont semble-t-il toujours homozygotes met-met. Il semble donc exister une sensibilité individuelle d'origine génétique. Attention, cette sensibilité particulière n'est qu'un élément de l'infection : il existe probablement des personnes n'absorbant pas le prion avalé ou d'autres mécanismes de résistance.

# SURVEILLANCE ET TEST DE DÉPISTAGE

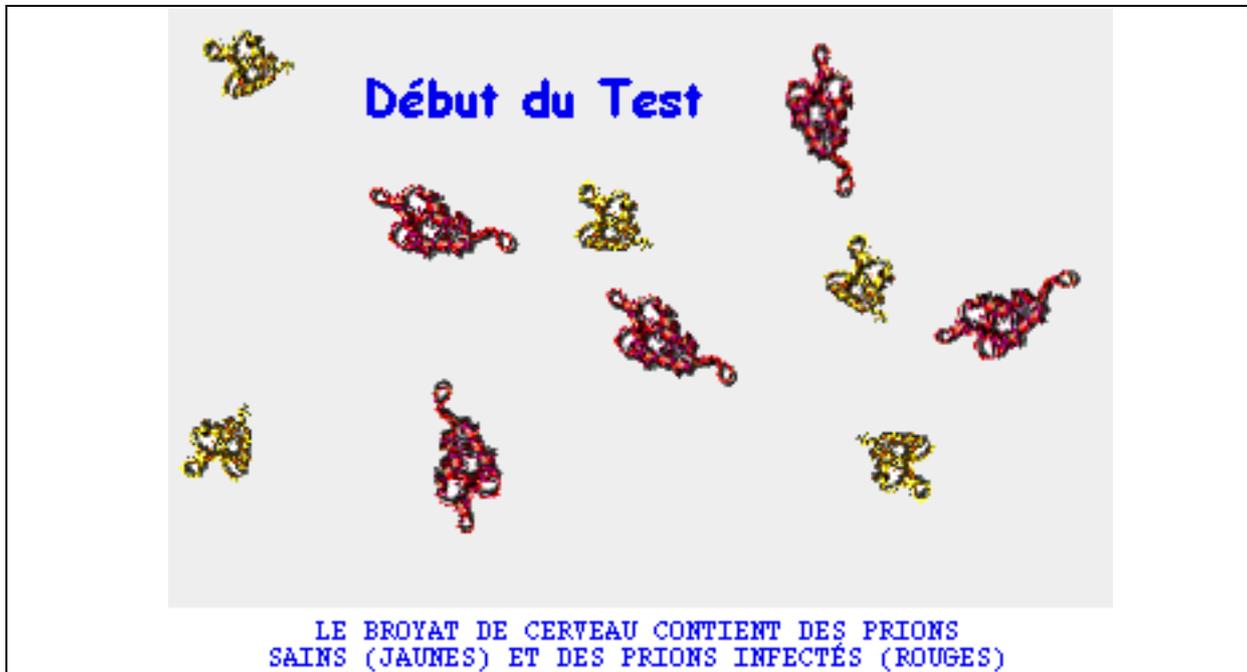
Des tests agréés sont apparus en 1999 (société suisse Prionics, société ? test ENFER, Commissariat à l'énergie atomique CEA). Ces tests utilisent un enzyme détruisant les formes normales de la protéine et un anticorps spécifique réagissant avec les protéines pathologiques restantes (Le Monde 5 janvier 2000).

Ils se révèlent positifs 30 mois après le début de l'infection et 6 mois avant l'apparition des signes cliniques. Les deux derniers sont plus sensibles que le test suisse.

Les premières études réalisées en Suisse, pays peu touché par l'épidémie, montre que le prion est découvert dans 16 cas sur 6760 de bovins découverts morts et dans 5 cas sur 3355 pour des bovins abattus d'urgence pour différentes raisons. On le trouve même dans 3 cas sur 6840 chez un animal a priori sain amené à l'abattoir.

Ces résultats sont évidemment quelque peu inquiétant et devrait faire l'objet de nouvelles dans les mois à venir. (Le Monde 22 oct 1999 rectifié par Le Monde du 25 janvier 2000) Mais il est clair que des animaux contaminés sont entrés dans la chaîne alimentaire.

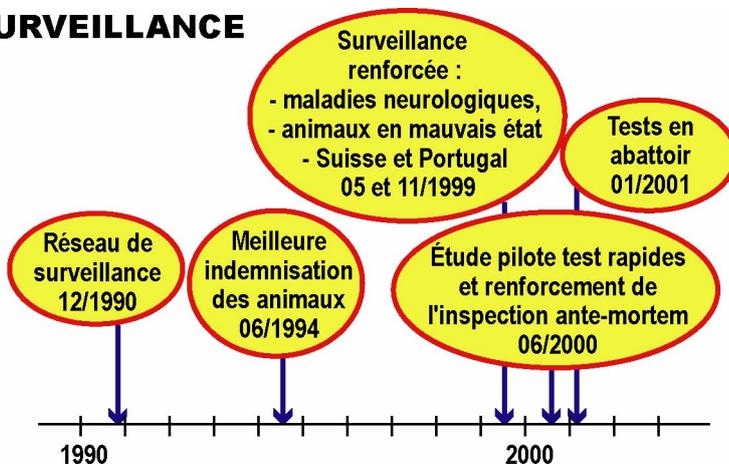
Magnifique animation trouvée sur un site remarquable : <http://perso.infonie.fr/vetolavie/bse.htm>



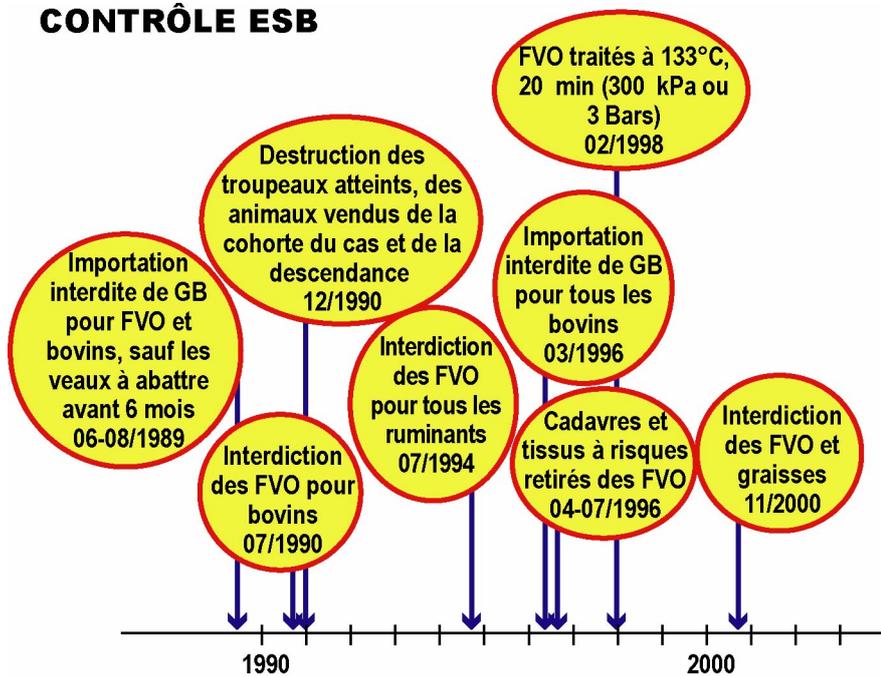
Note :

Dans la RECHERCHE n°387 (juin 2005), une méthode d'amplification des prions est exposée. Elle utilise le cerveau malade d'un animal auquel on ajoute du cerveau d'animal sain. Le prion provoque la transformation de la protéine normale, puis on répète le cycle en ajoutant du cerveau sain... après dissociation des couples prion-protéine normale.

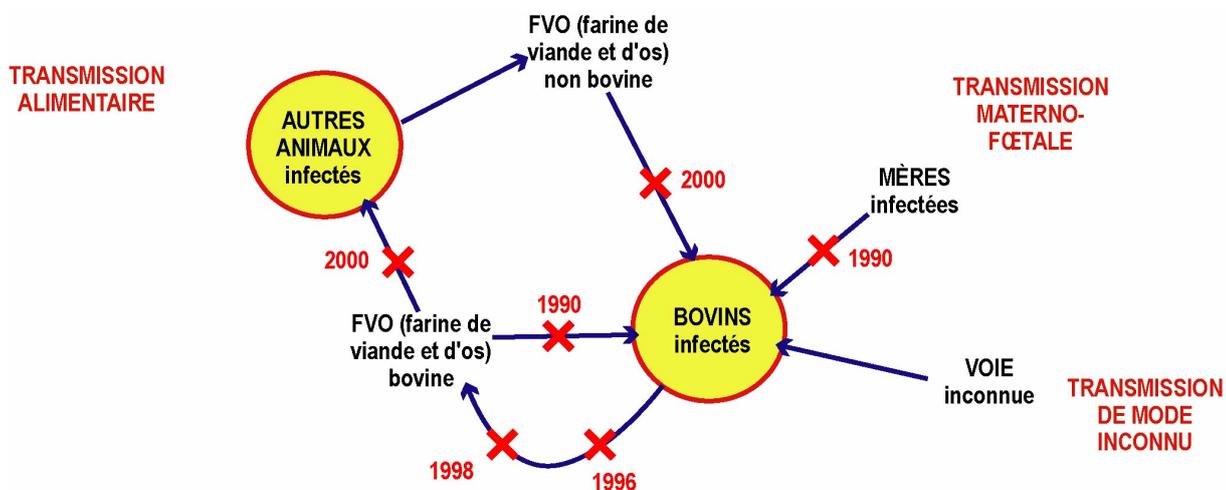
## SURVEILLANCE



## CONTRÔLE ESB



## LA TRANSMISSION



## La transmission à partir des bovins

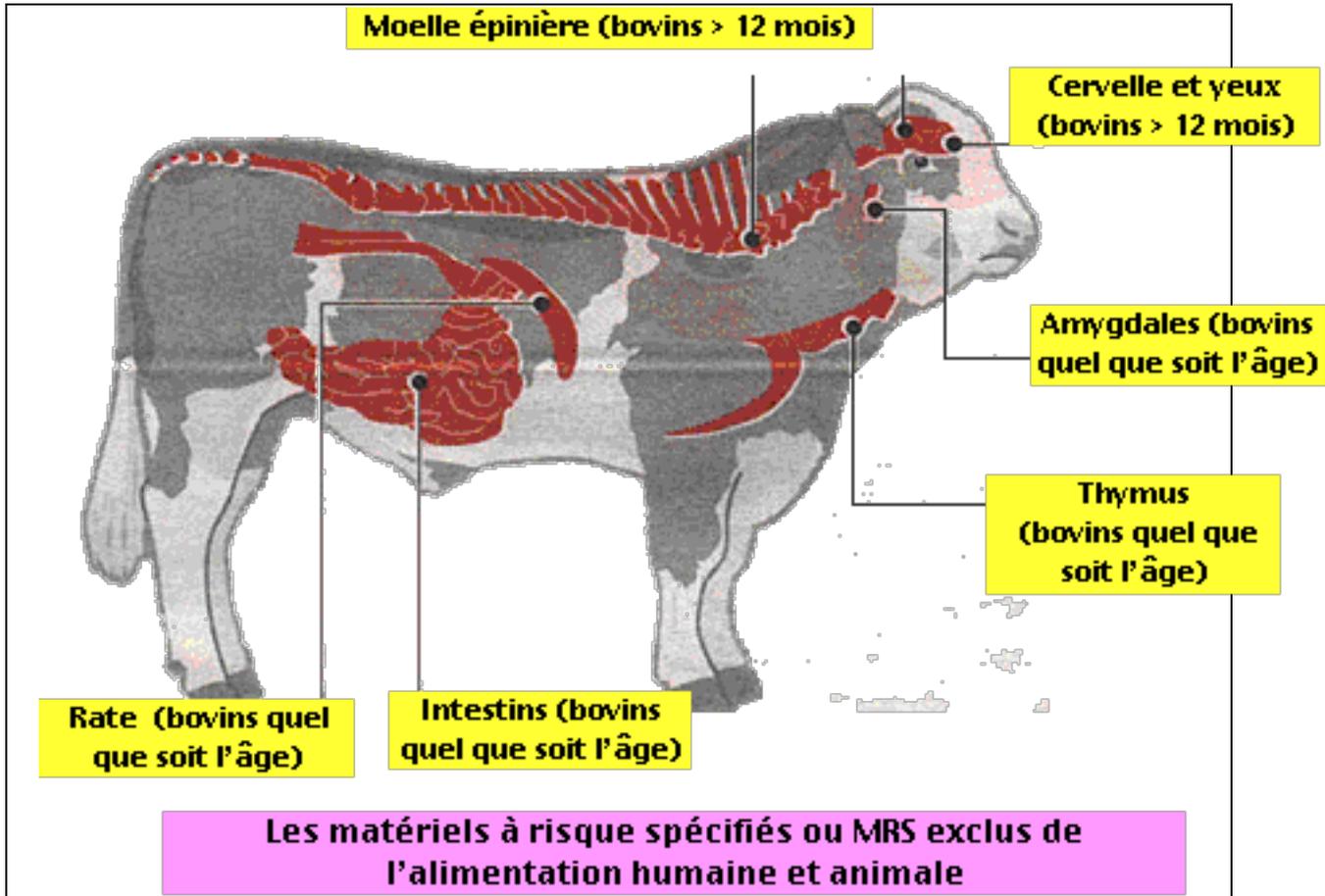
L'épidémie d'encéphalopathie spongiforme bovine est directement liée à des **modifications du traitement de farines destinées à l'alimentation animale en Grande Bretagne**. Ces farines, fabriquées avec des restes divers incluant des restes bovins et ovins, subissait, depuis 1980, un traitement thermique beaucoup moins poussé qu'auparavant. **Toutefois se pose le problème du premier cas. On peut supposer que dans les années 1970, une vache a montré une susceptibilité individuelle particulière à un prion d'origine ovine contenu dans les farines, suite à une mutation par exemple. Cet animal ayant été ensuite intégré dans les farines a pu contaminer d'autres animaux. Il faut supposer alors que le prion ovine ait modifié la protéine normale de la vache en prion bovin contaminant. La mutation initiale pourrait concerner un récepteur intestinal au prion ovine. (ajout au 1/11/2000, réflexion personnelle à partir du rapport britannique paru en octobre) Il faudrait connaître les différences entre prion ovine et bovine avec quelques problèmes du côté de la tremblante du mouton qui pourrait être due aussi au prion bovin...**

Le nombre de bovins effectivement malades a été de janvier 1986 à mars 1996 en Grande Bretagne de 160 000.

La contamination des bovins semble essentiellement orale : il semble que le prion passe dans les plaques de Peyer de l'intestin, gagne la rate où il se multiplie puis poursuit jusqu'au cerveau.

On a imaginé que l'agent de la tremblante du mouton était responsable de la contamination des bovins : la barrière d'espèce aurait été franchie. Toutefois il semble clair aujourd'hui que c'est plutôt le prion du bovin qui a contaminé les bovins. La barrière d'espèce a pourtant été franchie car le prion bovin a contaminé de nombreux herbivores et un carnivore (le chat) par l'intermédiaire des mêmes aliments que les bovins.

La **contamination est alimentaire**, les différents tissus animaux n'ayant pas le même degré de contagiosité. Il semble que le transport des prions se fasse par les cellules dendritiques (LR janvier 2000). Le cheminement vers le cerveau reste un mystère : il semblerait que le prion envahisse, par les cellules dendritiques ou les macrophages, le plexus puis les nerfs périphériques et atteint le bulbe avant d'envahir l'encéphale. La **durée d'incubation serait d'environ cinq années** puis l'évolution vers la mort de quelques mois.



On passe de 100 millions de DL50 par g pour les cerveaux et moelles épinières contaminés à moins de 10 DL50 par g pour les muscles squelettiques et le lait.

Les mesures de prévention sont basées avant tout sur la non consommation des tissus les plus infectieux et sur **l'abattage complet, en France, des troupeaux** où un cas de contamination a été observée (le prion pourrait se conserver dans le sol). On doit pouvoir ajouter la nécessaire modification de pratiques dangereuses : il semble que dans les abattoirs anglais on tue les bovins en les assommant puis, pour éviter les ruades des animaux, en détruisant leur cerveau avec une barre de fer. Les particules cérébrales sont ainsi transportées vers l'extérieur assurant une bonne diffusion d'éventuels prions. Il n'est pas exclu que des dispositifs similaires existent en France.

L'abattage systématique des troupeaux où un cas est détecté est très douloureux pour l'éleveur et très coûteux pour la collectivité. Comment savoir si d'autres animaux du troupeau sont concernés par l'ESB ? Les tests récents n'ont, jusqu'à présent, pas permis de trouver, dans les animaux contact d'un cas d'ESB, de vache en incubation silencieuse de la maladie. La revendication d'abattage sélectif y trouve un argument majeur contre "rassurer le consommateur"... Notons toutefois, qu'appliqué en 1989 en Grande-Bretagne, 124 000 des 180 000 cas cliniques d'ESB auraient été éliminés. (d'après le Monde sept 2000)

Enfin, **l'interdiction des farines animales dans l'alimentation des bovins** a été décrétée en France par un arrêté du 24 juillet 1990, puis aux petits ruminants (arrêté du 20 décembre 1994). L'emploi de farines, fabriquées depuis 1998 selon de nouveaux procédés, reste autorisée pour les porcs et les volailles. On pourra s'étonner de la lenteur des décisions et du maintien de la consommation de ces farines animales incluant parfois des boues de stations d'épuration.

De plus, les enquêtes récentes montrent un marché opaque des farines animales : manifestement des importations suspectes ont apporté en France des farines probablement infectées. Les cas français pourraient donc s'expliquer par des farines anglaises interdites en Grande Bretagne mais discrètement arrivées dans les farines françaises. À suivre courant 2001.

La destruction des abats considérés comme potentiellement infectieux fait l'objet de six arrêtés entre le 12 avril 1996 et le 3 novembre 1997. Ces tissus sont : le crâne y compris les yeux, la moelle épinière, les amygdales et peut être intestins, thymus et rate (y compris des caprins et ovins)

(Le Monde du 15 février 2000)

## Transmission par transfusion

On ne peut exclure aujourd'hui la possibilité de transmission du prion par **transfusion sanguine** dans le cas de la "nouvelle maladie de Creutzfeldt-Jacob", transmission qui n'a jamais été mise en évidence dans la maladie classique. On peut même la considérer comme probable. L'absence de test in vivo ne permet pas de prévenir. Seules les **mesures d'exclusion** sont possibles (antécédents de neurochirurgie, de greffe de méninges, de traitement à l'hormone de croissance extraite d'hypophyses de cadavres, voyage en Grande Bretagne ! ...). Le prion étant probablement en surface des leucocytes, des méthodes de séparation adéquates (nanofiltration par ex.) permettent de les éliminer des culots d'hématies et des plaquettes (La Recherche n°318 mars 1999).

En 2003, des études montrent que le sang peut être un vecteur, d'une part par transmission expérimentale au macaque, d'autre part par les études sur les dons du sang en Grande Bretagne qui montrent clairement qu'un patient donneur, malade ensuite, a bien transmis au receveur la maladie. (Le Monde du 11 février 2004) En GB, on a identifié 15 donneurs malades...

## Transmission au laboratoire ou en médecine

Dès que l'on manipule des tissus infectés ou pouvant l'être il existe un risque de transmission de maladie à prions. Les chirurgiens et tous les manipulateurs des outils utilisés sont concernés en particulier en cas de manipulations de tissus lymphoïdes, de cerveau... Il y a donc lieu de prendre des précautions particulières : utilisation d'outils à usage unique en lien avec un filière des déchets infectieux efficace, lavage mécanique des outils à usage multiple après inactivation particulière, port de lunettes et de gants par le personnel.

Au niveau des personnels de laboratoire, les mêmes problèmes peuvent survenir pour des prélèvements particuliers. Les risques sont tout de même très limités.

## Expérimentations

La transmission de la maladie aux animaux de laboratoire pose de nombreux problèmes : voie de transmission (alimentaire ou intracérébrale), durée de l'observation (au moins 350 jours c'est à dire une année), nature des animaux (les singes sont très coûteux), variabilité extrême des réactions individuelles aux prions.

L'inoculation intracérébrale s'avère efficace chez la souris en 350 jours (1988) et l'ingestion de cervelle contaminée (masse équivalent à la moitié de celle de la souris par souris) en 1990.

La chèvre et le mouton sont infectées par voie orale avec 0,5 g de cerveau de bovin contaminé, le vison 0,6 g. Le porc, sensible à l'inoculation intraveineuse ou intracérébrale n'est pas infecté par l'ingestion de 4 Kg de cervelle...

(La Recherche n° 332 juin 2000)

## Recommandations de l'OMS

Quelques unes des recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé :

- l'interdiction d'introduire, dans toute chaîne alimentaire, animale ou humaine, une **quelconque partie d'un animal ayant montré des signes d'encéphalopathie spongiforme transmissible**;
- l'interdiction, dans tous les pays où l'ESB existe, de manière épidémique ou sporadique, de **l'utilisation de tissus susceptibles** de contenir l'agent pathogène en alimentation humaine ou animale;
- **l'interdiction d'utiliser des tissus de ruminants pour nourrir des ruminants.**
- recommande **l'exclusion de donneurs à risque lors du don du sang** (transfusés, individus traités par l'hormone de croissance extraite d'hypophyses, individus greffés par de la dure-mère...)

## POURQUOI DES FARINES ANIMALES... ?

C'est un peu la question centrale... car le problème de l'épidémie de la vache folle est avant tout **économique**.

Faire des vaches des carnivores (et même bovinophage !) ne pose pas de problème philosophique ou biochimique : les acides aminés sont les mêmes dans les deux cas. Le problème est donc économique. La fabrication des farines animales résulte du recyclage des déchets d'équarissage permettant leur valorisation économique en limitant le gaspillage de protéines précieuses. Ces déchets doivent, sinon, être incinérés avec un coût supplémentaire. En cas d'interdiction des farines animales, il faut trouver un produit de remplacement, les "farines" végétales, qui sont essentiellement importées, en particulier des USA ou du Brésil, et souvent fabriquées avec des OGM ! Il faut donc bien mesurer le problème du point de vue économique et ne pas oublier que la valorisation des déchets est très importante pour limiter les pollutions le pillage des ressources primaires... et qu'un animal, le porc est utilisé à ces fins dans les fermes depuis des lustres.

La question peut évidemment être "pourquoi des suppléments aux bovins qui mangent de l'herbe ?". La réponse est chez le consommateur et reste économique... Si les consommateurs acceptaient une augmentation de prix, ou une diminution de leur consommation, il serait plus simple de revenir à une alimentation "normale" des bovins par l'herbe et permettrait probablement une amélioration de la qualité de la viande.

On peut aussi s'interroger sérieusement sur la nécessité de manger de la viande ou autant de viande puisque le rendement protéique est faible par rapport aux protéines végétales : seule une très faible partie des protéines

végétales ajoutée à l'alimentation se retrouvera dans l'assiette puisqu'elles auront été pour la plupart détruite par le bovin...

## QUE FAUT-IL FAIRE ?

### *Opinions "personnelles"...*

Comme dans le problème des *Listeria*, les mesures générales ne sont probablement pas les plus intelligentes pour ce qui concerne la viande. Dans la mesure où une **traçabilité** garantie par des services indépendants peut être mise en place, il semblerait logique que de la viande de boeuf élevée sans farines animales, avec de l'herbe par exemple, soit commercialisée sans problèmes et sans suspicion. Une meilleure "bouffe" serait ainsi assurée. Cette traçabilité devrait être possible pour les viandes hachées mais le risque est peut être plus grand de mélanges douteux dans ce type de produit. Toutefois, les difficultés d'application de mesures indispensables montrent que le système vétérinaire n'est pas à l'abri, soit de dysfonctionnements, soit de corruptions ou de laisser-faire. Dans ces conditions comment faire confiance dans une traçabilité à la merci d'un système dont la fiabilité n'est pas démontrée ?

Les farines animales posent problème au niveau des bovins tant qu'elles sont fabriquées pour d'autres animaux parce que la garantie de non mélange entre farines animales et farines végétales n'est pas possible : on retrouve des traces de farines animales soit à cause du processus de fabrication soit à cause du transport. Le plus simple est donc d'**interdire les farines animales** ce qui est, fin 2000, le cas en Europe après bien des débats.

Pour la surveillance de la vMCJ chez l'homme, les cas suspects doivent être démontrés : le prélèvement de cerveau doit donc être rendu obligatoire en cas de doutes. Il faut avoir une vision aussi juste que possible de l'état actuel de l'épidémie pour tenter d'en prévoir l'avenir

Au niveau des bovins, une **généralisation des tests** semble la seule solution pour rendre confiance aux consommateurs, avec l'interdiction totale des farines animales. Le coût d'une telle opération est élevé (de l'ordre de 75 € par vache) mais est fin 2000 rendu obligatoire en France. Le consommateur paiera le surcoût de la viande (on remarquera qu'en toute logique, vu la baisse de la consommation, ce surcoût devrait être absorbé par la baisse du prix la viande !).

Il va de soi que les propos faussement rassurants des gouvernants, en particulier en Grande Bretagne, ne peuvent qu'alimenter la peur collective. On nous a trop trompé. Il faut pourtant raison garder et bien voir que le risque majeur pour nous de vMCJ est mineur pour la consommation de viande d'aujourd'hui et peut être important pour celle que nous avons déjà consommé dans les quinze dernières années puisque le nombre de cas d'ESB bovine est en forte diminution en Grande Bretagne. Les statistiques des autres pays sont trompeuses car elles portent sur un nombre très limité de cas (1000 fois moins en France qu'en GB) ou n'indiquent aucun cas ce qui est très probablement faux et alimente la rumeur. L'actualité récente, avec la découverte de cas en Autriche, Allemagne, Espagne et Italie montrent clairement que l'épidémie est généralisée en Europe !

Selon le Monde du 18 avril 2004, citant des statistiques du Ministère de l'Agriculture, 200 cas d'ESB ont été diagnostiqués depuis janvier 2001 grâce aux tests au niveau de l'abattoir, chez des bovins asymptomatiques (991 cas d'ESB symptomatiques depuis 1991). Sur la même période (semble-t-il) : 333 cas d'ESB symptomatiques, et 381 chez des bovins dont la mort était suspecte.

Le coût du système est de 850 M€, soit 75 €/bovin et 2 M€ par bovin contaminé (il y a 3 millions de bovins abattus par an).

### **En 2016, l'ESB ne fait plus la une des informations...**

**L'interdiction des farines animales, l'élimination des bêtes contaminées ont suffi à éliminer la maladie ! L'épidémie redoutée de la nMCJ n'a pas eu lieu.**

**Le contrôle systématique des bovins à l'abattage ne semble plus d'un grand intérêt : le risque de faux négatif ou de faux positif est trop important et le rendement très faible vu le faible nombre de cas...**

**Il sera utile de tirer les enseignement de cet épisode dramatique lié à la volonté de toujours faire des économies... qui se sont révélées une énorme dépense.**

## COMPLÉMENTS

- [ESB : une intervention sur l'embargo depuis le web](#) (lu sur le web)
- [ESB : une opinion iconoclaste \(lu sur la liste Hygiène\)](#)
- Un site incontournable pour approfondir : <http://perso.infonie.fr/vetolavie/bse.htm> (information trouvée sur la liste hygiène)

# Virus intestinaux

---

Les virus provoquant des gastroentérites sont nombreux.

Certains virus transmis par les selles ont déjà été évoqués : virus des hépatites A et E, virus de la poliomyélite...

Il sera utile de consulter le site suivant, remarquablement documenté :

<http://www.microbes-edu.org/etudiant/gastro-enterites.html>

(Cours a été préparé par le Pr. Pierre Pothier et le Docteur Davide AGNELLO. Laboratoire de Virologie, Faculté de Médecine Dijon, Université de Bourgogne.).

Les gastroentérites peuvent être dues à des parasites (vers, amibes, sporidies...), des bactéries. La plupart sont toutefois liées à des virus, en particulier la gastroentérite saisonnière qui touche entre 1 à 2 millions de personnes durant l'hiver en France.

Dans les pays riches, ces gastroentérites sont banales et guérissent spontanément. Dans les pays pauvres et en particulier chauds, elles tuent massivement de l'ordre de 500 000 morts par an.

Les virus en cause sont :

- Des ROTAVIRUS (Reoviridae) principal agent
- Des NOROVIRUS et autres Caliciviridae
- Des ASTROVIRUS
- Des ADÉNOVIRUS
- ...

La transmission est liée au péril fécal facilité par des diarrhées importantes et liquides. La contamination alimentaire peut être importante.

# **SARS = syndrome respiratoire aigu sévère**

---

## **PREMIÈRES INFECTIONS**

(SARS en globish et SRAS pour les franchouillards)

Du fait de l'apparition ultérieure, en 2019, le virus est appelé SARS-CoV1.

Une épidémie est apparue brusquement en 2003 par les décès de personnels soignants à Hanoi au Vietnam. Rapidement, on constate sa diffusion mondiale par des cas d'export au Canada notamment. Des mesures immédiates sont prises pour juguler la transmission. On s'aperçoit alors que l'origine est chinoise et que la Chine cache les cas initiaux. Le parcours épidémique a pu être retracé (voir Le Monde du 4-5 mai 2002). Le taux de mortalité serait de 15 %.

Ce "nouveau" virus s'avère être un coronavirus, avec déjà différentes souches de part les mutations faciles de ce virus. C'est un virus à RNA enveloppé. L'aspect en couronne est lié aux glycoprotéines (?) d'enveloppe. Une protéase, impliquée dans la réplication, fait partie d'une partie constante du génome, commune avec un autre coronavirus connu.

Il est aujourd'hui extrêmement difficile de prévoir la prochaine diffusion du virus, diffusion qui reste pour l'instant limitée, la diffusion étant essentiellement directe de malade à personne saine. Les mesures de confinement des personnes sont très efficaces. Pourront-elles être suffisantes ?

## **PANDÉMIE À SARS-CoV2**

À faire

# Diverses viroses

---

## PARVOVIRUS B19

Le parvovirus B19 est un virus à DNA monocaténaire et nu. Le génome code pour deux protéines de capsid (VP1 et VP2) et une protéine non structurale NS1. Il ne possède pas de DNA polymérase et utilise donc celle de l'hôte dans les cellulés en multiplication.

Son récepteur cellulaire est l'Ag érythrocytaire P.

La pénétration virale est aérienne, et il se multiplie dans les érythroblastes de la moelle. La virémie est importante mais la maladie asymptomatique sauf en cas de dépôts de complexes immuns (polyarthrite). Chez le fœtus, l'infection se traduit par la destruction des érythroblastes et une myocardite et peut provoquer la mort. Chez l'enfant, l'infection donne une maladie éruptive caractéristique, la 5e maladie éruptive ou mégalérythème épidémique.

Le parvovirus B19 est donc responsable de mort fœtale et de fausses couches. Toutefois, l'augmentation du nombre de fausses couches spontanées, en cas d'infection, est limitée et le risque mortel est exceptionnel en cas d'infection du fœtus. On estime le risque chez la femme non immunisée à 1-2 % et le risque de transmission mère-enfant de 25 %. Le risque de décès in utero dû à l'infection de la femme enceinte est estimé à 1-5 cas pour 100 000.

Le dépistage utilise des techniques immunologiques en routine. Sa systématisation n'apporterait pas une bénéfice suffisant pour être instaurée.

(voir Le Monde 12 juin 2003, OptionBio n°300 12 nov 2002)

## CHIKUNGUNYA

Extrait du Monde du 28 février 2006.

Une maladie, transmise par un moustique, connue depuis longtemps cause une épidémie exceptionnelle fin 2005-début 2006 dans l'île de la Réunion. Le 28 février 2006, on estime à 160 000 le nombre de malades, soit 1/5 de la population de l'île, et 77 décès dont 5 directement attribués à la maladie. Il faut relativiser la valeur des chiffres : la détermination du nombre de décès ne peut utiliser les déclarations de cause de la mort, peu fiables, mais l'excès de mortalité observé (qu permet de chiffrer à 6000 le nombre de morts annuels de la grippe).

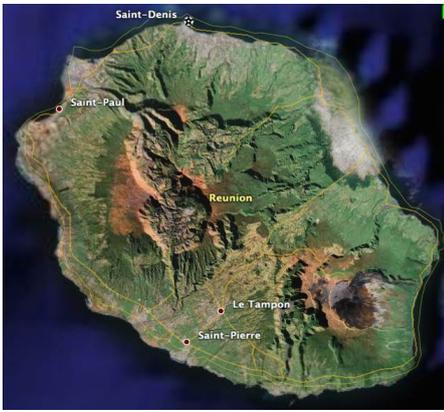
Chikungunya = maladie qui tord les articulations (en swahili), identifiée en 1952 en Tanzanie. Les symptômes sont la forte fièvre, les douleurs articulaires intenses en particulier par les poignets et chevilles. Elle est mal connue, en particulier parce que les épidémies n'ont pratiquement concerné que des pays pauvres. La séroprévalence semble très importante (75 % des populations au Nigeria et à Java). De plus, des formes particulières sont apparues avec de rares méningoencéphalites, des atteintes du myocarde, des insuffisances rénales aiguës (pouvant être liées simplement à la déshydratation), des hépatites fulminantes pouvant être liées à des surdosages de paracétamol ou au diabète très répandu dans l'île. Des formes chroniques peuvent être observées (rechutes) sans que la cause en soit claire (persistance du virus, réaction autoimmune...). La transmission de la mère à l'enfant est possible à l'accouchement. Des hôtes animaux sont possibles (chiens, oiseaux, rats...).

Virus à RNA

Elle est transmise principalement par *Aedes albopictus* (piqueté de blanc), moustique qui semble s'être répandu depuis l'Extrême Orient peut être par le transfert commercial de pneus. Après la pique, le virus se multiplie dans le moustique (intestin ?). Ce n'est que 5 à 10 jours plus tard que le moustique devient infestant.

Ce moustique existe en métropole (Camargue, Nice-Menton) et est en cause dans la transmission du West Nile Virus. Ses besoins de chaleur (18-20°C) et d'humidité laissent penser qu'il ne peut être transmis en France métropolitaine).

Un vaccin a été développé par l'Armée américaine mais non commercialisé et arrêté en 2003.



# DENGUE

à faire !