

ENTEROVIRUS

Dr N. TACHI

Cours de microbiologie

3^e année médecine

Année 2019-2020

INTRODUCTION

- ⊙ Les entérovirus sont de petits virus nus
- ⊙ Leur génome est un ARN monocaténaire linéaire à polarité positive(ARN+)
- ⊙ Capside icosaédrique à symétrie cubique
- ⊙ Ayant un tropisme pour l'intestin grêle et le système nerveux

LES TYPES D'ARN:

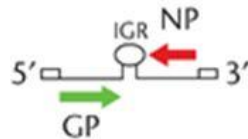
Polarité des ARN viraux

ARN polarité positive : même polarité qu'un ARN messenger, ARN directement traduit par les ribosomes

ARN polarité négative : séquence ARN complémentaire des ARNm, traduction directe impossible

ARN ambisens : combinaison des deux polarités

Small (S) RNA (3.5 kb)



Large (L) RNA (7.2 kb)

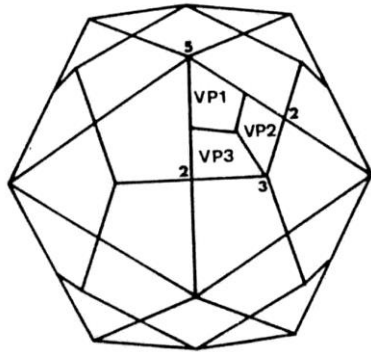


CLASSIFICATION

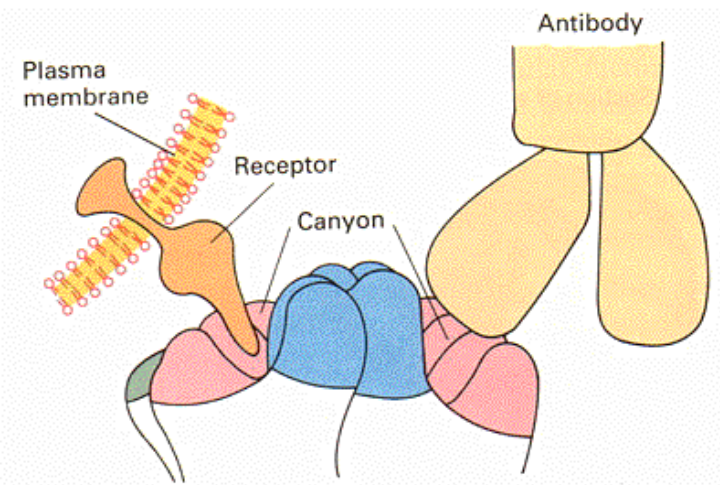
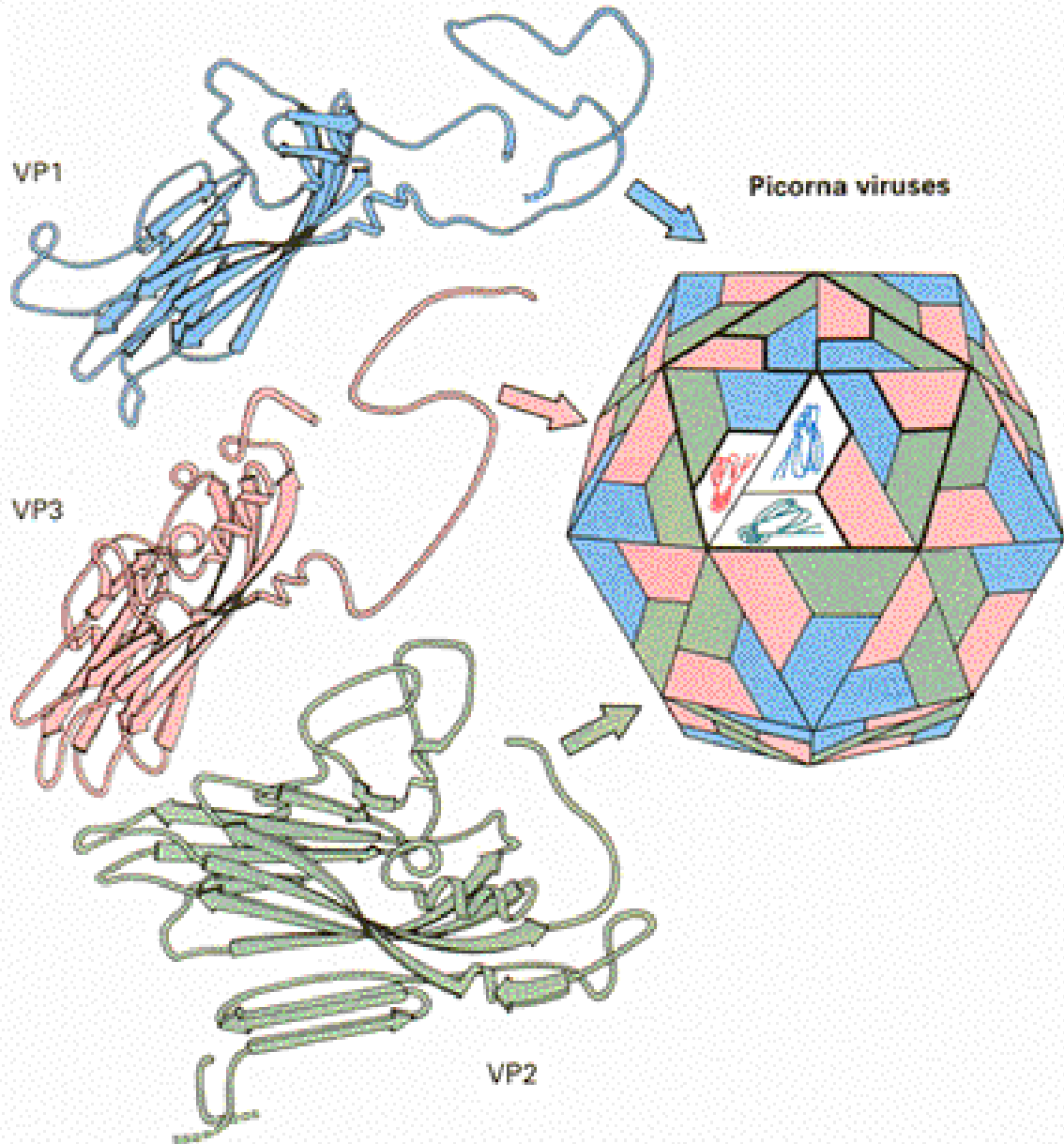
- ◉ famille des picornaviridae (pico=petit)
- ◉ 9 genres dont 4 sont pathogènes pour l'homme.
- ◉ GENRE ENTEROVIRUS : composé de 3 espèces: poliovirus, coxsakievirus, echovirus
- ◉ Chaque espèce comprend plusieurs sérotypes
- ◉ GENRE RHINOVIRUS
- ◉ GENRE HEPATOVIRUS
- ◉ GENRE PARECHOVIRUS

CARACTÈRES GÉNÉRAUX:

- Ce sont de petits virus de 28 à 30 nm de diamètre
- Leur génome est un ARN monocaténaire linéaire de polarité positive (+), la réplication se fait exclusivement en intracytoplasmique.
- Ayant une capsidie de type icosaédrique constituée de 4 protéines (VP1,VP2,VP3,VP4)
 - VP2 et VP3 : constituent la charpente du virus
 - VP1 : est le site de fixation au récepteur cellulaire et d'autres part comprend certains sites antigéniques majeurs (qui ont un rôle dans la vaccination)
- Ce sont des virus nus (non enveloppés) = résistants dans milieu extérieur



(a) Protein subunits



CONSÉQUENCES DUES À L'ABSENCE DE L'ENVELOPPE :

- Virus nus
- Résistants dans le milieu extérieur
- Résistant à l'alcool, à l'éther, au chloroforme et aux solvants des lipides
- Les Entérovirus se multiplient dans l'intestin grêle se retrouvent dans les selles et persistent dans l'environnement(excepté le rhinovirus qui est détruit par le PH acide de l'estomac)
- HAV : Résistant dans les eaux de piscines et l'eau de boisson
- Inactivés par : le formol, B-propionolactone, les UV et par l'hypochlorite de sodium(eau de javel dilué et dakin)

CYCLE DE MULTIPLICATION:

- ◉ **Adsorption:** aux récepteurs cellulaires puis endocytose
- ◉ **Décapsidation :** libération du génome dans le cytoplasme
- ◉ **Réplication :** l'ARN génomique (+) sert d'ARN m pour la synthèse d'une polyprotéine qui donnera après clivage par des protéases virales des enzymes (la réplicase et l'ARN polymérase)
- ◉ Synthèse d'ARN (-) à partir de la matrice ARN(+) grâce à la réplicase
- ◉ Synthèse de nouveaux ARN génomique à partir de la matrice négative grâce à l'ARN polymérase

- ⊙ **Traduction** : des ARN (+) en protéines de structure (VP1, VP3 et VP0).

- ⊙ **Assemblage** :

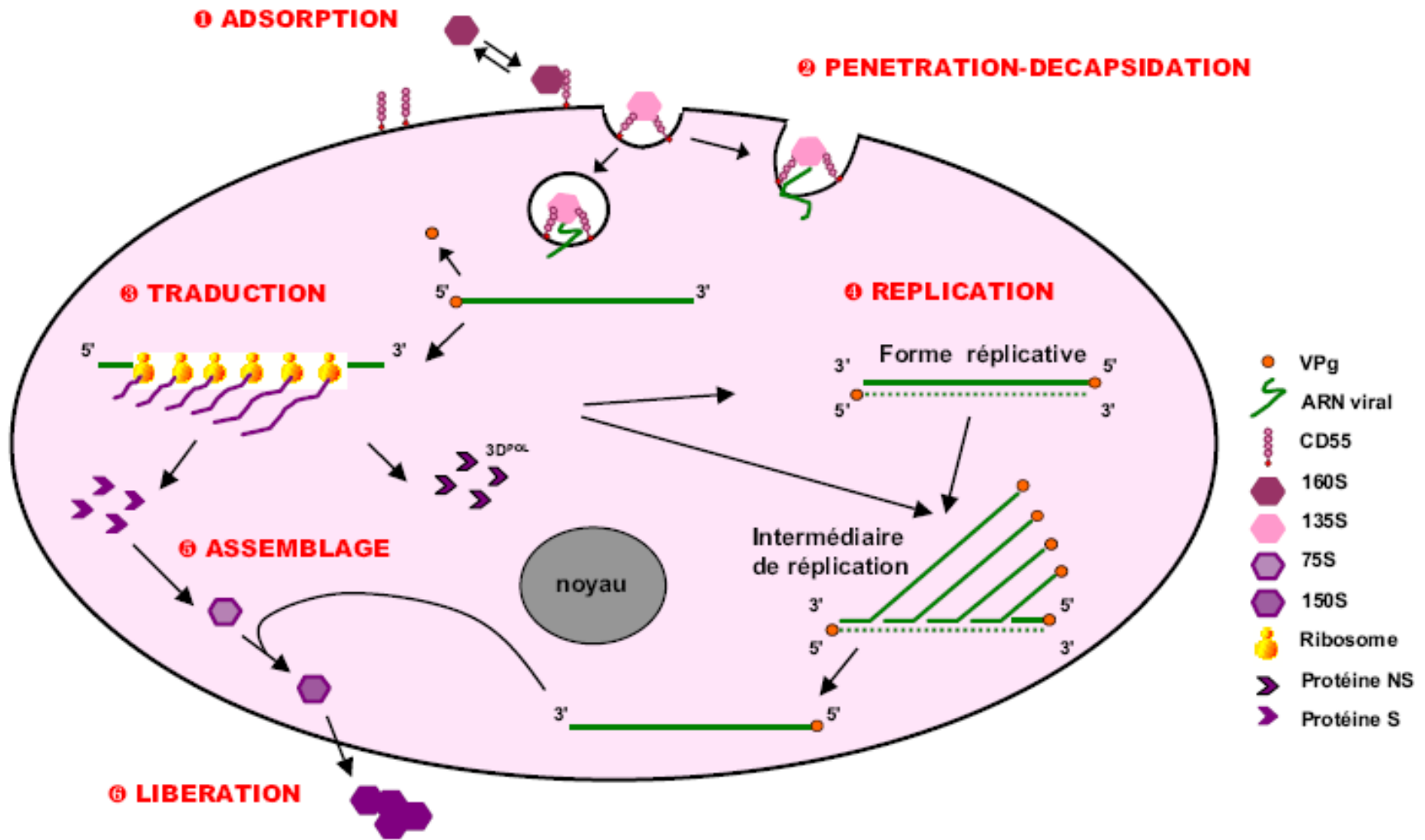
Assemblage de VP1, VP3 et VP0 pour donner une capsid immature appelée procapside.

Association de la procapside avec l'ARN(+) pour donner un provirion.

Clivage de VP0 en VP2 et VP4, il en résulte une capsid mature et donc transformation du provirion en virion.

- ⊙

- ◉ **Libération** : par éclatement des vacuoles à la surface cellulaire ou après la lyse cellulaire
- ◉ Le cycle viral dure environ 10 heures
- ◉ Toutes les étapes se font à l'intérieur du cytoplasme



EFFET CYTOPATHOGENE (ECP)

En culture cellulaire:

- ⊙ Formation de cellules réfringentes ,arrondies qui se détachent de leur support ce qui aboutit à la lyse de la nappe cellulaire
- ⊙ Après coloration :le cytoplasme contient une vaste inclusion ou vacuole qui refoule le noyau à la périphérie de la cellule selon un aspect de « **banane** » ou « **béret basque** »
- ⊙ En ME: le cytoplasme contient des vésicules et des virus parfois agrégés en cristaux.

POUVOIR PATHOGÈNE DES ENTEROVIRUS :

- ⊙ Comprend des virus qui se multiplient dans le tube digestif
- ⊙ Avec un tropisme varié selon les sérotypes
- ⊙ Cellules des neurones moteurs pour les poliovirus
- ⊙ Le cœur pour les coxsakievirus (responsable de cardiomyopathies dilatées)
- ⊙ La plupart des infections à Entérovirus sont asymptomatiques

CLASSIFICATION DU GENRE ENTÉROVIRUS :

- ⊙ **Poliovirus** : regroupe 3 sérotypes sans communauté antigénique d'où le caractère trivalent des vaccins
- ⊙ **Les virus non poliomyélitiques** : 61 sérotypes dont 23 coxsakievirus A, 6 coxsakievirus B, 28 echovirus et 4 entérovirus 68 à 71

ESPÈCE TYPE :
POLIOVIRUS

HISTORIQUE

- ◉ Connu depuis 3500 ans en Egypte : schéma de sujets avec amyotrophie des membres inférieurs
- ◉ Responsable d'épidémie de paralysie infantile au 19 ème siècle
- ◉ La Culture cellulaire dans les années 50
- ◉ La poliomyélite est en voie d'éradication
- ◉ Vaccin orale sabin (atténué) 1963
- ◉ Vaccin salk injectable (virus inactivé) 1955

SITUATION ÉPIDÉMIOLOGIQUE:

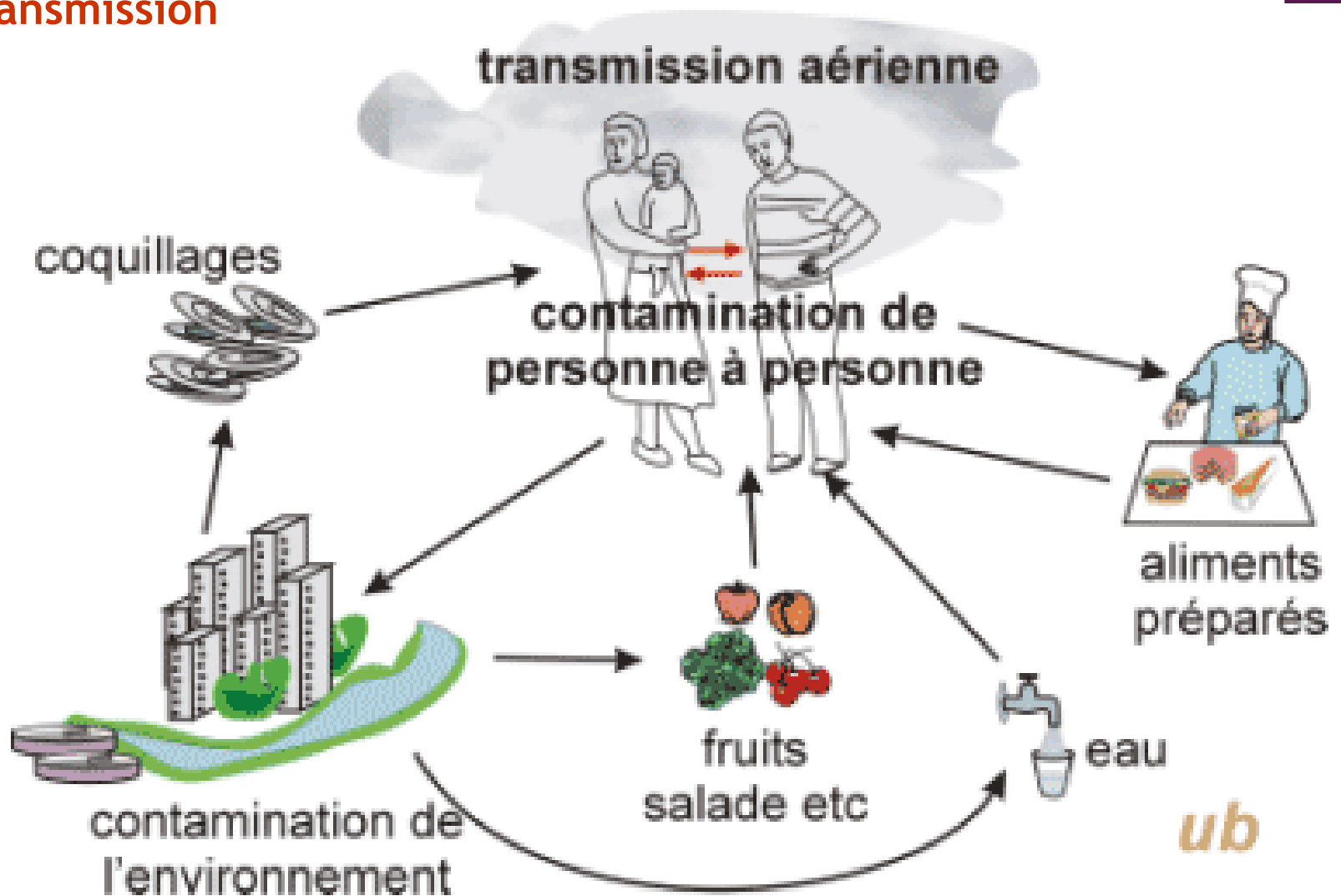
- Avant l'ère de la vaccination la poliomyélite était une maladie très contagieuse
- Avec la vaccination : éradication de la maladie en Amérique et en Europe
- En Algérie dernière souche sauvage isolée en 1996

EPIDÉMIOLOGIE:

- ⊙ **Réservoir** : c'est l'homme
- ⊙ L'enfant est le vecteur essentiel dans la diffusion de l'infection.
- ⊙ Le virus se multiplie dans la **gorge** et l'**intestin** et est excrété dans les **selles** (Résistant au PH acide).
- ⊙ **Transmission** :
 - fécale-orale surtout
 - parfois aérienne : coxsackievirus A21 et A24 : infections respiratoires
 - entérovirus 70 : conjonctivites hémorragiques.

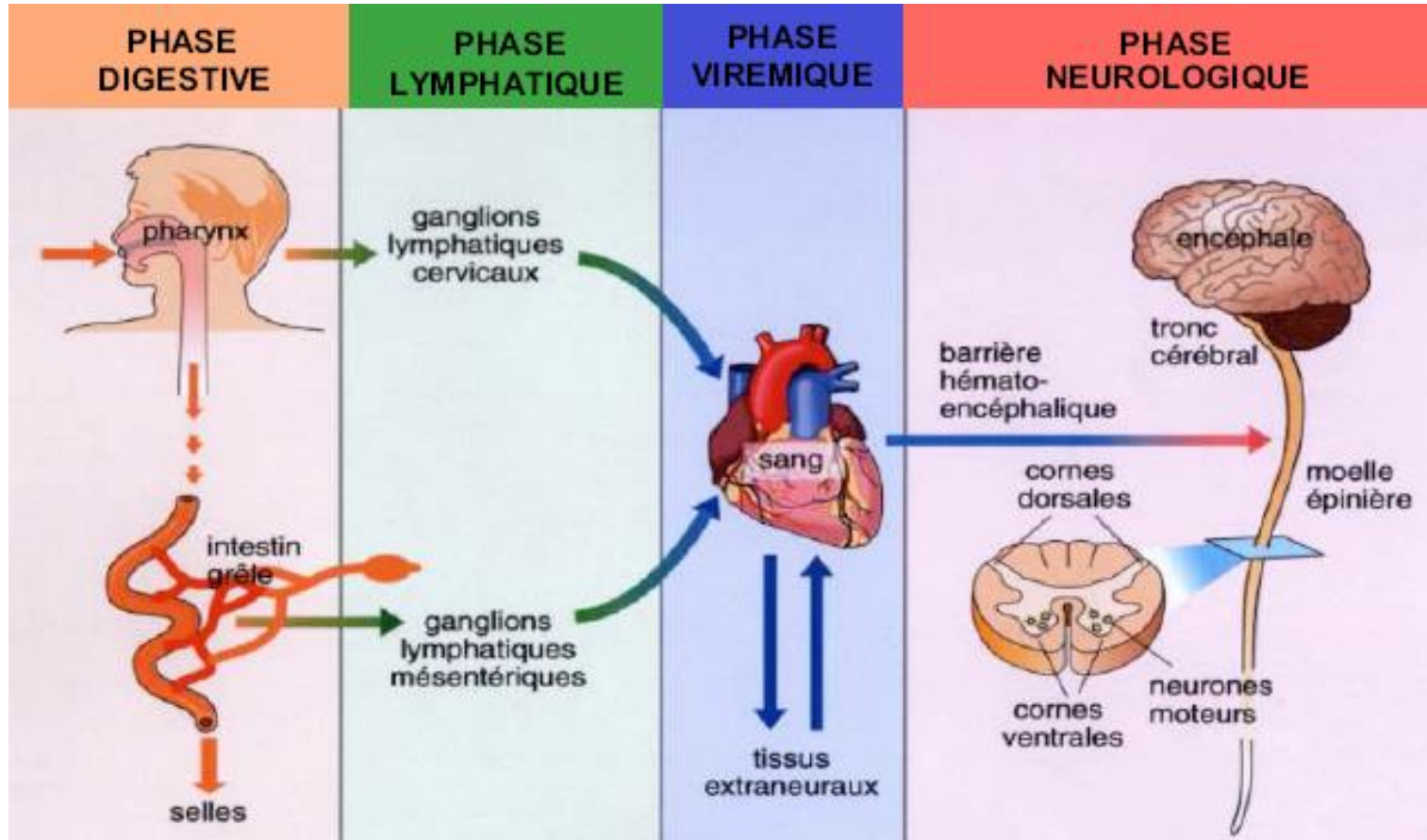
LA TRANSMISSION:

Transmission



PHYSIOPATHOLOGIE:

- ◉ **La pénétration** du virus se fait par voie orale
- ◉ **La multiplication** s'effectue au niveau de l'oropharynx et de l'intestin
- ◉ Puis **propagation** aux amygdales et plaques de Peyer (tissus lymphoïdes)
- ◉ Passage au niveau sanguin : **première virémie**
- ◉ Atteinte des organes extra neuraux puis passage vers le sang (**deuxième virémie**)
- ◉ **Atteinte des neurones moteurs** par invasion du SNC suite à la deuxième virémie
- ◉ **Paralysies flasques des muscles** la mort survient s'il y a atteinte des muscles respiratoires du thorax



POUVOIR PATHOGÈNE:

- ◉ **La poliomyélite abortive** : syndrome grippal + symptomatologie intestinale inapparente dans 90% à 95%.
- ◉ **Forme paralytique** : la poliomyélite antérieure aigue c' est la forme la plus grave réalise une atteinte du SNC
- ◉ Méningite qui s' accompagne dans la moitié des cas de destruction des neurones moteurs de la corne antérieure de la moelle épinière
- ◉ Troubles sensitifs , douleurs musculaires et fièvre
- ◉ Paralyse flasque des membres inférieurs
- ◉ Mort si paralysie des muscles respiratoires et des centres bulbaires
- ◉ Séquelles fonctionnelles : troubles de croissance , amyotrophie et atrophie d' un membre.



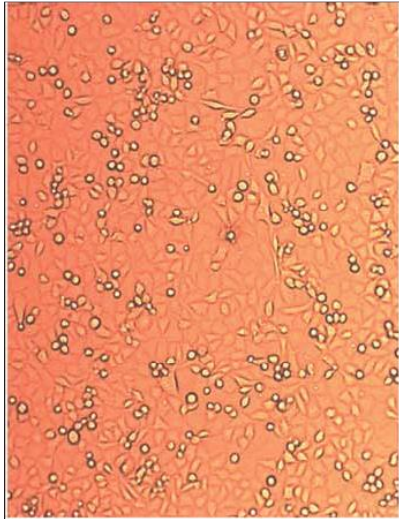
DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE:

■ Diagnostic direct:

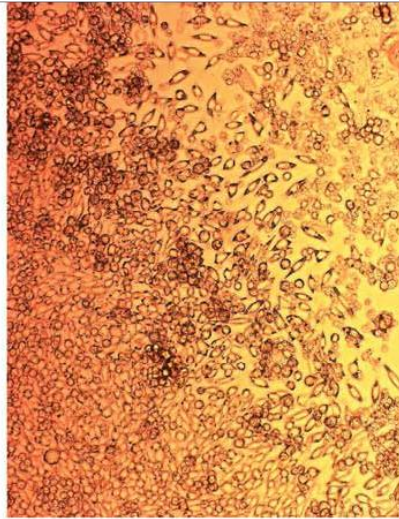
❖ Prélèvement :

- ⊙ prélèvement de gorge par écouvillonnage
- ⊙ Selles
- ⊙ LCR
- ⊙ Biopsie du SNC(post mortem)
- ❖ Isolement du virus par **culture cellulaire** : technique très sensible
- ⊙ Ensemencement du prélèvement sur cellules primaires humaines ou de singe
- ⊙ Multiplication rapide du virus
- ⊙ Apparition de l'ECP en 2 à 14 jours
- ⊙ Identification du sérotype par séroneutralisation de L'ECP

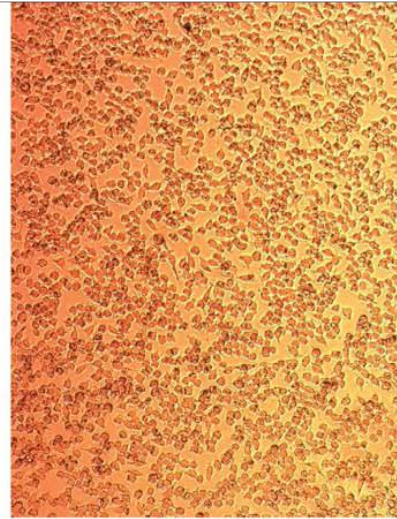
Cellules transgéniques de souris L20B



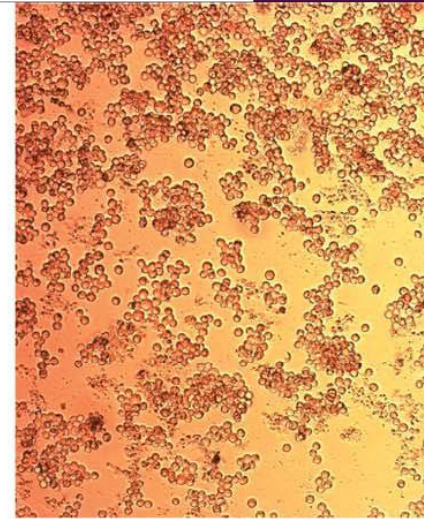
Cellules saines



Toxicité

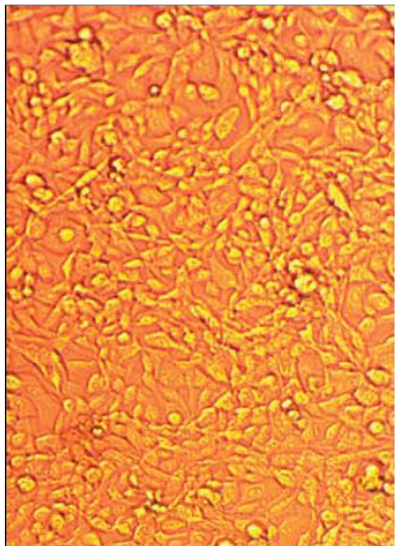


ECP 2+

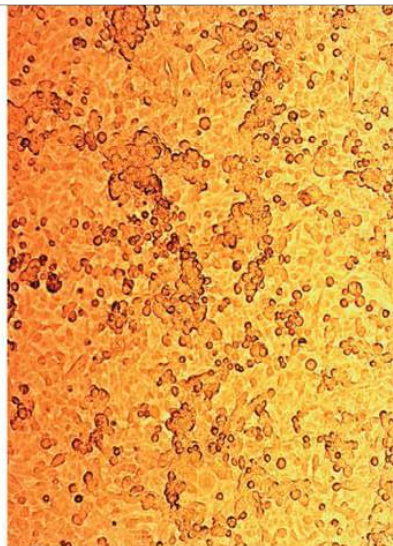


ECP 3+

Cellules de rhabdomyosarcome humain RD



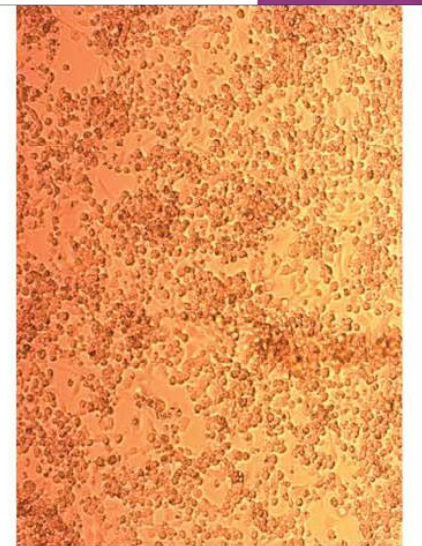
Cellules saines



ECP 2+



ECP 3+

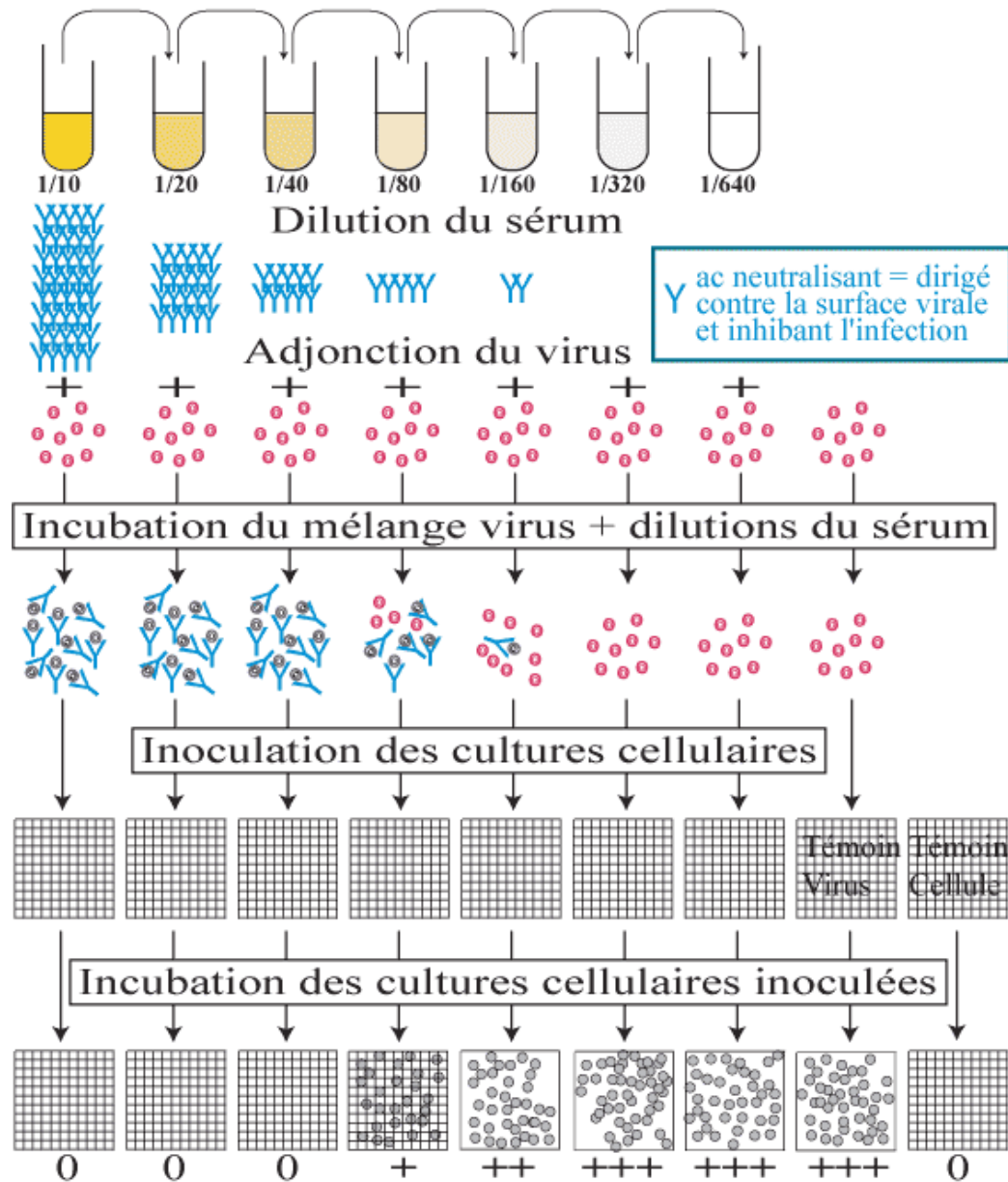


ECP 4+

DIAGNOSTIC INDIRECT

- Titrage des anticorps par réaction de séroneutralisation

Titrage des anticorps neutralisants dans un sérum



Le titre de l'effet cytopathique (ECP) : le titre des anticorps neutralisants est de 40 (correspondant à la plus grande dilution du sérum protégeant encore la culture cellulaire)

TRAITEMENT ET VACCINS

il n'existe aucun traitement antiviral efficace.

Prévention : la vaccination antipoliomyélitique : vaccins trivalents (trois sérotypes polio 1, polio 2 et polio 3)

OPV (Sabin 1961)

- ◉ Voie orale facile
- ◉ Coût bas
- ◉ Immunité locale +++
- ◉ Vaccination des contacts

IPV (Salk 1955)

- ◉ Voie parentérale
- ◉ Coût élevé
- ◉ Immunité locale ±
- ◉ Immunodéprimés: utilisé
- ◉ Nécessités de rappels

COMPLICATION POST VACCINALE

- ⊙ Risque de PPAV (poliomyélite aigue post vaccinale) $1/2,5.10^6$ avec le VPO

LE GENRE RHINOVIRUS...

Caractéristiques du virus

Caractères généraux des entérovirus mais deux différences

- sensibles aux pH acides < 6,
- se multiplie à 33° C et non pas à 37° C.

Plus de 111 sérotypes identifiés.

Multiplication

In vitro sur cellules humaines de rein ou fibroblastes à 33° C.

Effet cytopathogène tardif entre le 7^e et le 22^e jour.

LE GENRE RHINOVIRUS

Pouvoir pathogène

Enfants : réservoir important de virus.

Cible des rhinovirus : épithélium nasal.

Coryza et rhinite avec parfois hyperréactivité bronchique.

Diagnostic virologique

Le diagnostic direct

Isolement sur cultures cellulaires à 33 °C puis identification par le test à l'acidité (inactivation complète du virus après passage en milieu acide). Sérotypage par neutralisation

Détection et identification par RT-PCR.

Le diagnostic indirect : est sans intérêt