

LES PARAMYXOVIRIDAE

PLAN :

A /CARACTERES GENERAUX DES PARAMYXOVIRIDAE

B/ CYCLE DE MULTIPLICATION

I-VIRUS PARAINFLUENZA

II-VIRUS OURLIEN

III-VIRUS DE LA ROUGEOLE

IV-VIRUS RESPIRATOIRE SYNCITIAL

V- VIRUS HENDRA ET NIPAH

OBJECTIFS :

- Énumérer et expliquer les caractères généraux des virus
- Expliquer les différentes étapes du cycle viral
- Décrire le pouvoir pathogène des virus
- Connaître les différentes étapes du diagnostic virologique et biologique
- Connaître les modalités de préventions

La famille des *Paramyxoviridae* appartient à la famille des *Mononegavirales* dont le génome est composé d'un seul brin d'ARN de polarité négative.

La famille des *Paramyxoviridae* comporte deux sous-familles :

- *Paramyxovirinae*:
 - *Respirovirus* : virus para-influenza (PIV): types 1 et 3
 - *Rubulavirus* : virus ourlien, virus para-influenza (PIV): types 2 et 4
 - *Morbillivirus*: virus de la rougeole
- les *Pneumovirinae*:
 - *Pneumovirus* : le virus respiratoire syncytial VRS.
 - *Metapneumovirus* : metapneumovirus humain

A/ CARACTERES GENERAUX DES PARAMYXOVIRIDAE

Les paramyxovirus sont des virus enveloppés de forme plus ou moins sphérique. La taille moyenne des particules est d'environ 200 nm.

Le génome : est un ARN **non segmenté** monocaténaire de polarité négative ce qui impose la présence d'une transcriptase virale : cette activité est assurée par les protéines P (polymérase) et L (large).

La capside : de symétrie hélicoïdale, elle est constituée par la protéine NP et forme avec l'ARN une nucléocapside tubulaire.

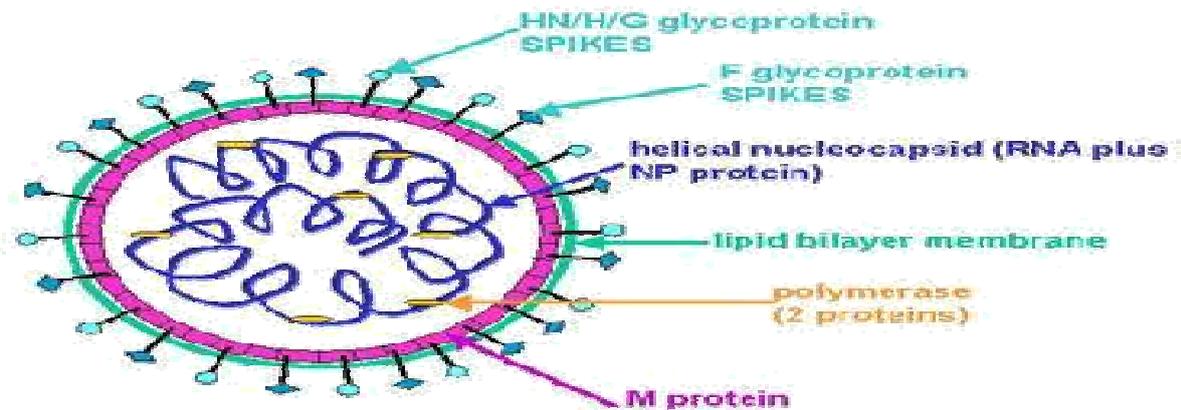
L'enveloppe : dérive pour sa partie lipidique de la membrane cytoplasmique de la cellule-hôte. Sa face interne est doublée d'une protéine M (matrice). Des spicules glycoprotéiques HN et F sont insérées sur sa face externe.

A cause de la présence de cette enveloppe membranaire, les paramyxovirus sont sensibles aux températures élevées, aux détergents et aux solvants organiques.

La glycoprotéine HN : possède à la fois une activité **hémagglutinante** et **neuraminidase** : C'est elle qui assure la fixation du virus aux cellules cibles.

La glycoprotéine F : Elle assure la fusion de l'enveloppe avec la membrane cellulaire lors de la pénétration du virus dans la cellule cible.

Les paramyxovirus provoquent en culture cellulaire la formation de syncytiums qui sont des placards cellulaires multinucléés résultant de la fusion des membranes cytoplasmiques de plusieurs cellules sous l'action de la protéine F.



B/ CYCLE DE MULTIPLICATION :

Fixation: Le virus se fixe aux récepteurs des cellules par les spicules de la glycoprotéine HN.

Pénétration: La glycoprotéine F induit la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire.

Eclipse: Le virus est alors décomposé en ses différents constituants. La totalité du cycle se déroule dans le cytoplasme.

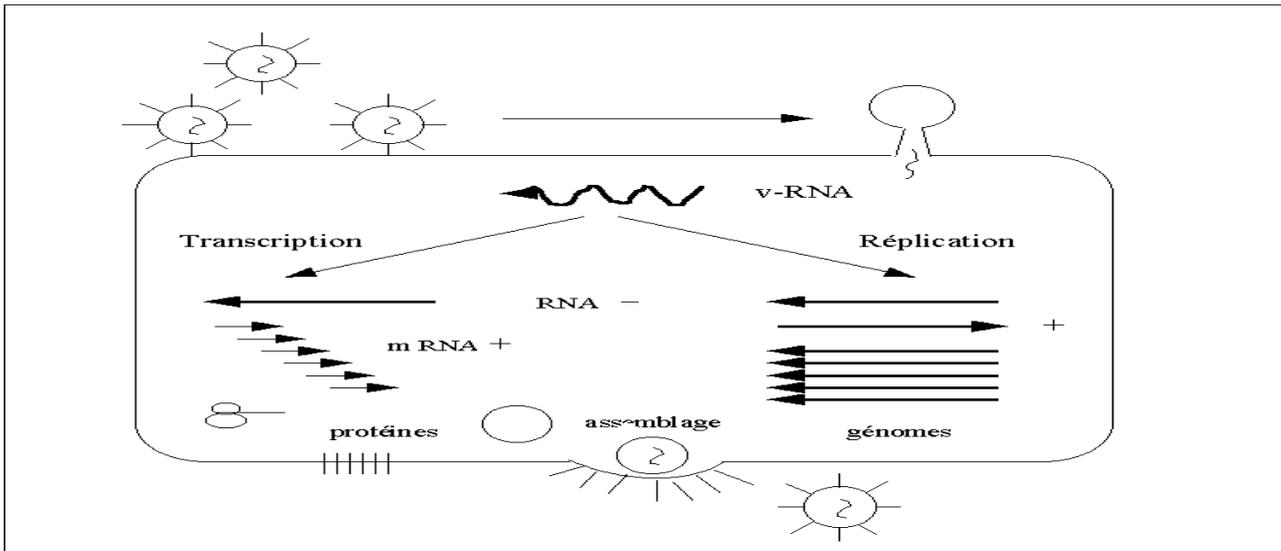
Deux fonctions sont alors assurées par le génome (ARN viral) : la transcription en ARN messagers et la réplication de l'ARN viral.

Transcription: L'ARN est transcrit en plusieurs ARN messagers positifs par la transcriptase virale (P + L) associée à la nucléocapside. Les protéines NP, P, M, F, HN et L sont synthétisés par les ribosomes.

Réplication: Un brin d'ARN positif sert de matrice pour la synthèse des ARN génomiques viraux.

Assemblage: L'assemblage des génomes et des nucléocapsides a lieu dans le cytoplasme.

Libération: Les particules virales ainsi néoformées quittent la cellule par bourgeonnement.



I-VIRUS PARAINFLUENZA

Ils sont 4, les virus para-influenza 1 à 4.

Les **virus parainfluenza** (**HPIV** pour *Human parainfluenza virus*) sont des virus à ARN_ compris dans deux genres de la sous-famille des *Paramyxovirinae* :

- les *Respirovirus* pour les virus parainfluenza de type 1 et 3 (HPIV-1, -3)
- les *Rubulavirus* pour les virus parainfluenza de type 2 et 4 (HPIV-2, -4).

1-Virus parainfluenzae

On connaît 4 types antigéniques de virus parainfluenzae. Tous possèdent une activité hémagglutinante, neuraminidasique (protéine HN) et hémolysante (protéine F). Ils donnent lieu au phénomène d'hémadsorption qui désigne la propriété qu'ont les hématies de cobaye (ou de poussin ou humaines) de se fixer sur les cellules en culture quand elles sont infectées.

Il existe des parentés antigéniques entre les différents types qui s'étendent au virus ourlien.

2-Pouvoir pathogène.

La majorité des infections à virus *parainfluenzae* sont inapparentes. Ces virus donnent, comme leur nom l'évoque, des infections assez voisines de la grippe,

Chez l'adulte, les manifestations cliniques se limitent à des atteintes bénignes des voies respiratoires supérieures comme rhinites, pharyngites, laryngites ou trachéites.

Chez le nourrisson et le jeune enfant, les troubles sont plus perceptibles, souvent bénins également et circonscrits aux voies respiratoires supérieures mais parfois plus sévères occasionnant bronchites ou pneumopathies. Dans ces cas, c'est souvent le type 3 qui est en cause. Les virus *parainfluenzae* représentent jusqu'à 25% des étiologies des affections respiratoires de l'enfant.

Les réinfections sont sans doute fréquentes mais de moins en moins graves en raison de la présence d'anticorps circulants.

3-Diagnostic biologique

Il est dans la plupart des cas sans utilité. Il n'est intéressant que pour les **formes sévères** ou lorsqu'on procède à une **enquête épidémiologique** ou **thérapeutique**.

a) Prélèvements : il faut prélever les sécrétions dès les premiers jours de l'infection, par écouvillonnage nasal surtout. L'utilisation du milieu de transport est conseillée si l'acheminement prend plusieurs heures.

b) Diagnostic direct : détection d'antigène par examen en immunofluorescence ou immunoperoxydase des cellules respiratoires desquamées (frottis nasal ou aspiration naso trachéale).

c) Isolement : c'est l'isolement des virus dans les sécrétions respiratoires. Ils se multiplient en cultures de cellules courantes (cellules de reins de singe ou des cellules en culture en lignée continue telles que cellules VERO), donnant souvent un ECP fait de syncytiums avec inclusions cytoplasmiques et toujours une hémadsorption. La seule difficulté à l'isolement de ces virus vient de leur fragilité

d) Sérodiagnostic. Il n'a pas d'intérêt en pratique médicale courante. Les examens sérologiques à la recherche d'anticorps nécessitent absolument de tester deux sérums prélevés à 15 jours ou 3 semaines de distance et seule l'élévation significative de titre des anticorps dans le sérum tardif doit être prise en compte pour le diagnostic.

Les méthodes utilisables sont ELISA, Inhibition de l'Hémagglutination ou fixation du complément.

4-Traitement

Il n'existe ni vaccin ni chimiothérapie efficace.

II-VIRUS OURLIEN

Le virus des oreillons ou virus ourlien est responsable d'une maladie infectieuse contagieuse dont la manifestation la plus caractéristique est une parotidite bilatérale appelée oreillons.

1-Caractère du virus

Ce virus appartient à la famille des *Paramyxoviridae*, genre *Rubulavirus*. Le virus possède une hémagglutinine-neuraminidase appelée antigène V (pour viral), une protéine de fusion F et une nucléocapside (NP) dénommée antigène S (pour soluble). L'hémagglutinine peut être détectée grâce au phénomène d'hémadsorption

Il est antigéniquement apparenté aux virus parainfluenza mais son pouvoir pathogène est tout à fait différent; puisqu'il donne une infection généralisée à incubation longue et témoigne d'un **tropisme extra-respiratoire** pour le système **glandulaire** et le **système nerveux central**.

Il n'existe qu'un seul type antigénique.

2-Pouvoir pathogène

Dans un tiers des cas, l'infection est inapparente.

Dans les formes patentes, après une incubation de 18 à 21 jours, la maladie se manifeste par une atteinte bilatérale des parotides qui sont gonflées et douloureuses gênant la déglutition et donnant au visage un aspect "en poire" caractéristique. Fièvre et céphalées sont fréquentes traduisant une réaction méningée qui est presque constante, biologiquement au moins. La guérison est spontanée.

D'autres localisations sont possibles isolées ou accompagnant la parotidite : méningite ou méningoencéphalite, atteinte des autres glandes salivaires dont le pancréas, atteinte des gonades. Les orchites ou ovarites ne se manifestent qu'après la puberté.

3-Epidémiologie

Il s'agit essentiellement d'une maladie de l'enfant entre 2 et 7 ans mais l'infection n'est pas exceptionnelle chez l'adulte.

La maladie existe durant toute l'année mais plus souvent en hiver. Les porteurs sains (infection inapparente) sont les réservoirs de virus qui se transmettent par les gouttelettes salivaires.

L'immunité obtenue après infection, quelque soit la traduction clinique, est solide et durable grâce à des anticorps neutralisants circulants.

4-Physiopathologie.

Le virus ourlien provoque une virose généralisée (contrairement aux autres parainfluenzae). Le virus, véhiculé par les sécrétions rhinopharyngées pénètre dans les voies respiratoires supérieures où il se multiplie. Survient ensuite une phase de virémie suivie d'une localisation dans les organes cibles : glandes salivaires, méninges et gonades. Le virus est excrété par les urines et la salive.

5-Diagnostic biologique

Le diagnostic repose essentiellement sur les symptômes et l'examen clinique

Hyperlymphocytose, élévation de l'amylasémie et amylosurie sont des signes non spécifiques d'appoint.

a)Examen direct des prélèvements: l'infection peut être recherchée au stade précoce par recherche d'antigène viral dans les prélèvements nasopharyngés par immunofluorescence.

b)Isolement : du virus à partir de la salive, des urines ou du LCR est possible sur cultures de cellules de rein de singe mais il est très fragile et les prélèvements doivent être précoces et

rapidement inoculés ou gardés à -70°C. Le virus est détecté par immunofluorescence ou par hémadsorption car l'ECP qui donne lieu à la formation de syncytiums est lent à se constituer.

c)**Sérodiagnostics** : sur deux sérums sont couramment réalisés par inhibition de l'hémagglutination, fixation du complément ou ELISA. On peut aussi rechercher les IgM par immunofluorescence.

6-Traitement et prophylaxie

Il n'y a pas de traitement curatif.

La **prévention** est basée sur la **vaccination**. Il existe un vaccin vivant atténué (Imovax oreillons®) préparé par culture sur embryon de poulet qui nécessite une seule injection. Il est hautement souhaitable de l'associer aux vaccinations antirougeoleuse et antirubéoleuse en utilisant le vaccin R.O.R.® (Rougeole, Oreillons, Rubéole) qui est indiqué chez tous les enfants, garçons et filles, à partir de 12 mois et en tous cas avant six ans.

III-VIRUS DE LA ROUGEOLE

Le virus de la rougeole est responsable d'une maladie très contagieuse, bénigne le plus souvent dans les pays développés mais cause majeure de mortalité infantile dans les pays du Tiers-Monde. Elle donne lieu, à de très rares mais redoutables complications neurologiques.

1-Caractères du virus

Le virus isolé par Enders en 1954, Le virus de la rougeole est un *Morbillivirus* de la famille des *Paramyxoviridae*. C'est un virus qui contient de l'ARN et dont l'unique réservoir est l'homme malade. Ce virus est rapidement inactivé par la chaleur (30 minutes à 56 °C) ou la lumière. Il est également sensible à de nombreux désinfectants (l'éthanol à 70 % par exemple).

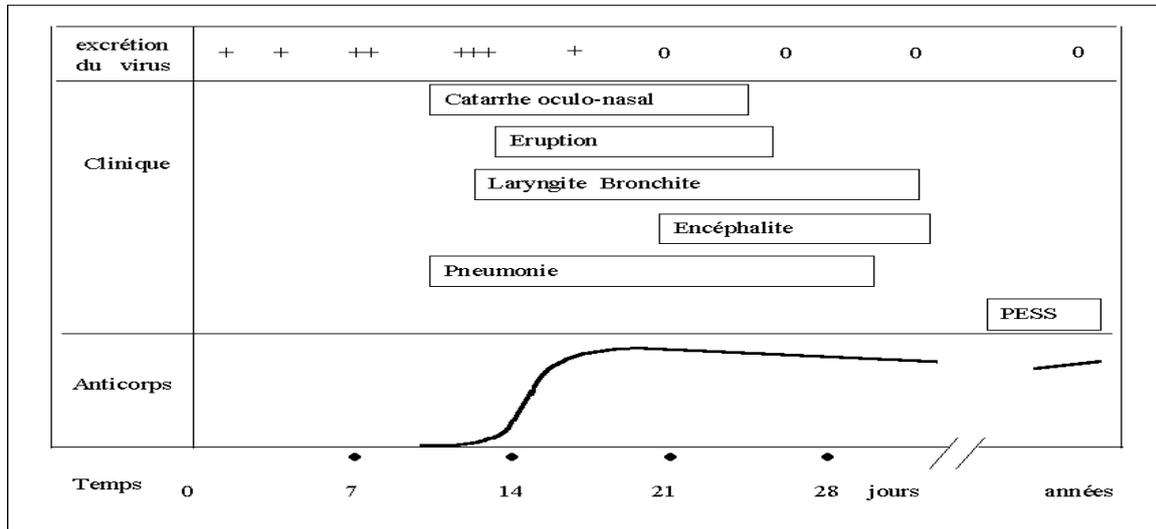
Le virus rougeoleux exprime quelques caractères particuliers qui lui confèrent une originalité parmi les *paramyxovirus* :

- il provoque des inclusions cytoplasmiques et nucléaires,
- il ne possède pas d'activité neuraminidase (**glycoprotéine H** et non HN)
- son activité hémagglutinante est faible, limitée aux hématies de singe et reste détectable à 37°C.

2-Pouvoir pathogène

- la rougeole est une maladie généralement bénigne

Après une période d'incubation silencieuse de 10 jours pendant laquelle le sujet est néanmoins contagieux, la période d'invasion s'étend sur 4 jours. Elle est marquée par un catarrhe oculo-nasal, de la toux, de la fièvre, une conjonctivite et le classique signe de Koplik. L'éruption caractéristique survient ensuite faite d'éléments maculo-papuleux ; elle commence derrière les oreilles et s'étend à la face, au tronc et aux membres en une seule poussée. Après une semaine, les signes s'amendent annonçant la fin de la maladie.



Les complications sont assez fréquentes, surtout chez les enfants fragiles, immunodéprimés ou dénutris ; ainsi s'explique la sévérité de l'infection dans les pays du Tiers-Monde.

-Les laryngites, otites et broncho-pneumonies sont assez précoces.

-La pneumonie à cellules géantes (qui sont des syncytiums), rare mais grave, ne s'observe que chez les sujets fragiles ou immunodéprimés.

-L'encéphalomyélite rougeoleuse, très rare, survient après l'éruption provoquant démyélinisation et infiltrat lympho-plasmocytaire dans le tissu nerveux sans que l'on puisse y trouver le virus : ceci évoque une atteinte de type allergique.

-La panencéphalite sclérosante subaiguë (PESS) est une encéphalopathie dégénérative se déclenchant dans l'enfance et l'adolescence, très rare mais mortelle. Elle survient plusieurs années après la rougeole et semble due à une infection virale persistante.

3-Physiopathologie

Le seul réservoir de virus est l'homme.

Le virus infecte l'oeil et les muqueuses des voies respiratoires supérieures. Il s'y multiplie dans l'épithélium et les tissus lymphoïdes attenants pendant les phases d'incubation et d'invasion, pendant lesquelles la contagiosité est forte.

Survient ensuite une courte phase de virémie responsable d'une dissémination du virus dans tout l'organisme et en particulier vers le système lymphoïde, le poumon et la peau. L'exanthème est la conséquence de l'action de cellules immunitaires sur les cellules infectées (l'éruption est en effet

absente chez les immunodéprimés, ceux-là même qui feront une pneumonie à cellules géantes). Une immunodépression transitoire marquée par une négativation des tests tuberculiniques témoigne des perturbations immunitaires liées à la rougeole.

4-Epidémiologie

La rougeole est très contagieuse et survient par petites épidémies hivernales avec des poussées plus importantes tous les 4 à 5 ans surtout dans les régions de grande concentration urbaine. Dans les pays développés, le virus circule mal en raison d'une promiscuité non exagérée, d'une hygiène satisfaisante et d'une protection vaccinale de plus en plus efficace ; la maladie y survient donc assez tardivement et frappe les grands enfants, les adolescents et même les adultes jeunes. Dans les pays pauvres et surpeuplés, il en est tout autrement, la maladie est plus répandue et plus grave ; elle atteint les nourrissons dès que les anticorps transmis par la mère ont disparus.

5-Diagnostic biologique

a) Indication: le diagnostic est habituellement clinique, en effet les signes cliniques sont très évocateurs. Cependant il est utile pour un diagnostic de certitude devant une forme atypique. Il est nécessaire pour distinguer rougeole et rubéole, chez une femme enceinte ou dans l'entourage d'une femme enceinte.

b) diagnostic rapide : est possible par mise en évidence des antigènes viraux dans les cellules respiratoires ou nasales par immunofluorescence directe.

c) L'isolement du virus : se fait sur cultures cellulaires de rein de singe à partir de sécrétions naso-pharyngées ou conjonctivales, sang ou urine.

d) diagnostic sérologique : est en pratique plus fiable que l'isolement en culture, qui est pratiqué sur deux sérums, l'un précoce, l'autre tardif, par réaction de fixation du complément ou technique ELISA ou encore inhibition de l'hémagglutination sur hématies de singe.

Il est également possible de rechercher le génome du virus de la rougeole par les **techniques de biologie moléculaire (RT-PCR)**. Ces tests sont réservés à des laboratoires spécialisés.

6-Traitement

Il est essentiellement préventif par la vaccination. Le vaccin est un vaccin vivant atténué (Rouvax®) qui ne nécessite qu'une seule injection. Il est recommandé de l'associer dès l'âge de 12 mois aux vaccins anti-oreillons et anti-rubéole en utilisant le vaccin R.O.R.® Le contrôle de l'état immunitaire des adultes par dosage des anticorps spécifiques suivi d'une revaccination des sujets séronégatifs serait souhaitable.

IV-VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL

Isolé en 1956 des sécrétions d'un chimpanzé enrhumé, il a été dénommé CCA (agent du coryza du chimpanzé). L'année suivante, ce même virus a été trouvé chez des enfants atteints de pneumopathies ou laryngites et comme une de ses propriétés essentielles était de provoquer, en culture cellulaire, la formation de syncytiums, on l'a appelé virus respiratoire syncytial ou VRS .

1-Caractères du virus

Le VRS humain appartient au genre *Pneumovirus*.

Les particules virales apparaissent, au microscope électronique, très pléiomorphe, de taille variable. Les formes filamenteuses coexistent avec les formes sphériques.

C'est un virus à ARN monocaténaire, de polarité négative, à symétrie hélicoïdale, enveloppé. La nucléocapside NP a un diamètre de 14 nm (au lieu de 18 pour les autres paramyxovirus). L'enveloppe est hérissée de spicules qui ne supporte ni hémagglutinine, ni neuraminidase ni hémolysine. Les protéines d'enveloppe sont M, F et G (pour glycoprotéine).

Il existe deux types antigéniques A et B, les différences portant surtout sur la protéine G. Les protéines F et G suscitent la formation d'anticorps neutralisants. Le VRS n'a pas d'antigènes communs avec les autres paramyxovirus.

C'est un virus fragile mais il reste infectieux après plusieurs minutes de séjour dans le milieu extérieur et peut donc être transmis par contact manuel.

2-Pouvoir pathogène

Chez l'adulte et le grand enfant, le VRS n'occasionne que de banales inflammations des voies aériennes supérieures.

Chez le nourrisson les manifestations cliniques possibles sont multiples : rhinite, angine, pharyngite, laryngite, bronchite et bronchiolite qui est la forme la plus grave car elle est cause d'encombrement respiratoire. La guérison est la règle mais le passage de l'une à l'autre des formes cliniques est imprévisible et parfois très rapide pouvant aller jusqu'à la gravissime détresse respiratoire aiguë.

Chez le sujet âgé, l'infection prend l'allure d'une grippe et peut occasionner les mêmes complications sur une insuffisance respiratoire chronique souvent patente à cet âge.

Les sujets immunodéprimés et en particulier les greffés de moelle font souvent des formes sévères.

3-Epidémiologie

Les infections à VRS sévissent sous formes d'épidémies hivernales d'octobre à mars avec l'acmé en janvier. Les nourrissons et jeunes enfants sont les principales victimes mais la diffusion du virus est très large et les formes inapparentes nombreuses. La contagiosité est importante et les infections nosocomiales quasi inévitables.

4-Pathogénie

Le virus se propage par inhalation des gouttelettes émises lors de la toux ou des éternuements. Les cibles sont les cellules ciliées de l'épithélium respiratoire : hyperplasie inflammatoire, hypersécrétion de mucus et libération de médiateurs à effet bronchoconstrictif provoquent l'obstruction de la lumière des bronchioles responsable des troubles constatés au cours de la bronchiolite du nourrisson.

5-Diagnostic biologique

a) diagnostic rapide : La mise en évidence du virus dans les sécrétions nasales postérieures par immunofluorescence directe à l'aide d'anticorps monoclonaux ou par technique ELISA est la méthode la plus rapide et la plus utilisée.

b) L'isolement du virus : On peut tenter de cultiver le virus sur cultures cellulaires mais le résultat est décevant car l'isolement est difficile et l'ECP tardif. L'absence d'hémadsorption est un élément d'orientation intéressant.

c) diagnostic sérologique : La sérologie sur deux sérums est possible par fixation du complément, neutralisation, immunofluorescence indirecte ou ELISA mais n'a guère d'intérêt chez les nourrissons qui élaborent peu d'anticorps et sont peut-être porteurs d'anticorps transmis par la mère.

6-Traitement

Assistance respiratoire, kinésithérapie et oxygène sont utiles chez le nourrisson. Dans les formes graves, on peut utiliser des aérosols de Ribavirine (Virazole®).

Il n'y a pas de vaccin disponible.