

VIRUS DE LA RAGE

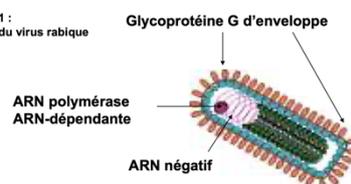
Généralités

- Virus à ARN
- Tropisme pour le SNC
- Vaccination efficace

Virus de la rage

- **Rage = encéphalomyélite** animale touchant les mammifères
- **Transmission accidentelle** à l'homme par inoculation transcutanée (morsure en général)
- **Période d'incubation longue** → possibilité de faire une **sérothérapie + vaccination** (avant que ça touche le cerveau)
- Si le **cerveau est atteint** → la mort inéluctable

Figure 10.1 :
Structure du virus rabique



- Virus rabique, genre *Lyssavirus*, famille des Rhabdoviridae
- **ARN** (polarité négative) **enveloppé**, capsid tubulaire, forme de balle
- Enveloppe dérive de la **membrane cytoplasmique**, porte spicules (avec glycoPN)
- Glycoprotéine G = Ag immunoprotecteur
- Virus fragile, ne survit pas dans le milieu extérieur
- Pas de TTT inhibiteur de la réplication virale

Réservoir du virus

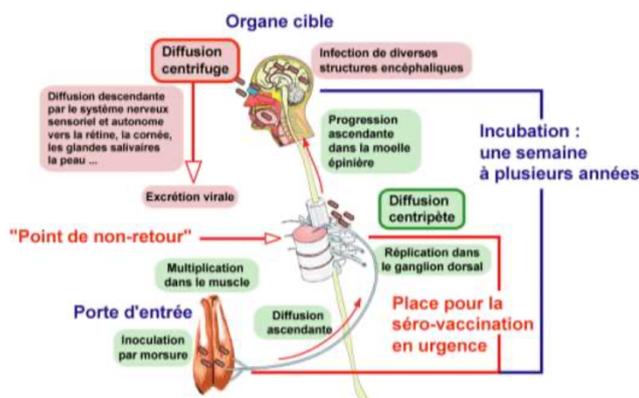
- Chiens puis renards (dans les pays du 1/3 monde toujours chiens errants)
- Autres animaux : loups, vampires, Amérique du Sud, mouffette → souches de rage « classique »
- Chauves-souris insectivores : EBL-1 et EBL-2

Contamination de l'homme

- Par le biais de la **salive des animaux** (animal sauvage enragé → animaux domestiques → homme)
- Transmission par animal apparemment sain
- Passage à travers la peau, une morsure, une griffure ou même simples excoriations ou léchage sur une peau lésée

Trajet du virus dans l'organisme

- Nerfs par **voie axonale centripète** → cerveau
- Trajet = incubation de la rage (6J à un an ou plus), plus brève → plus la morsure siège près du cerveau, dans une zone richement innervée ou inoculum viral important ++
- - virus diffuse ensuite à tout l'organisme par voie nerveuse centrifuge : retrouvé au niveau de la peau, des muqueuses, des glandes salivaires



Clinique

- Prodromes : insomnie, anxiété, hyperesthésie généralisée (supporte pas le contact des vêtements, priapisme)
- Hydrophobie : signe classique (avec spasme pharyngolaryngé) → entraîne des étouffements par fausse route, s'étend vers la musculature
- Aérophobie : spasme facio-cervical extensif
- Encéphalite (plus tardive)
- **NB : 10% des cas de rage évoque une poliomyélite, ou un syndrome de Guillain-barré**

Détection du virus dans l'organisme infecté

- Recherche **des cellules d'un frottis conjonctival ou nasal**, ou **d'une biopsie cutanée**
- **Diagnostic** : RT-PCR / Immunocyto-diagnostic par immunofluorescence ou immunoperoxydase → recherche de corps de Negri
- Recherche possible dans : LCR, urines, biopsie cérébrale

Mesures à prendre après exposition au virus

- **Vis-à-vis de l'animal mordeur** : si signes neurologiques d'encéphalomyélite : l'abattre (snif) → recherche du virus dans le cerveau par RT-PCR
- **Vis-à-vis du sujet mordu** : **désinfection de la plaie ; prophylaxie antitétanique et ATB**
→ **TTT** : **vaccination** (vaccin inactivé) sans attendre +++ et sérothérapie antirabique
→ **Vaccination** : 4 injections en IM (x2 à J0, J21 et J30)

Prévention

- Vaccination des animaux (chiens, chats, bétail en zone endémique), du personnel à risque (vété, gardes-chasses, techniciens de labo, et les réa neuro) → efficacité suivie sur le titre des anti-glycoprotéine d'enveloppe
- **50 000 morts par rage** (majorité en Inde), 60% des cas chez les enfants
- **2 millions** de sujets exposés par an ne reçoivent pas de TTT
- On envisage d'inclure la vaccination antirabique parmi les vaccinations obligatoires, recommandation de se faire vacciner si voyage dans les pays du 1/3 monde

POINTS A RETENIR

- Le virus de la rage est un virus à ARN, enveloppé et fragile.
- Le virus de la rage infecte les mammifères, l'homme étant contaminé par morsure ou contact direct avec la salive infectée de ces animaux. Le réservoir du virus est constitué principalement par les chiens errants, certains carnassiers sauvages et les chauves-souris.
- Le trajet du virus dans l'organisme se fait par voie nerveuse, allant du site d'inoculation au cerveau. L'incubation de la maladie correspond au cheminement périphérique du virus. Quand le système nerveux central est atteint, la maladie se déclenche de façon irréversible. Le virus diffuse alors dans les tissus périphériques, dont les glandes salivaires, ce qui permet sa transmission à d'autres individus ou animaux.
- La maladie provoquée est une encéphalomyélite constamment mortelle.
- Le diagnostic virologique de l'infection se fait actuellement préférentiellement par RT-PCR sur le cerveau ou les prélèvements périphériques (salive, frottis conjonctival, biopsie cutanée) des animaux ou sujets atteints.
- Il n'existe pas de chimiothérapie efficace sur le virus rabique.
- Le nettoyage immédiat et soigneux de la plaie à l'eau et au savon après le contact avec un animal suspect est essentiel.
- Le traitement de la rage humaine se fonde sur sa prévention par un vaccin inactivé injectable administré en centre spécialisé, auquel s'ajoute l'administration d'anticorps (immunoglobulines) quand l'inoculation a été importante et/ou à un site proche du système nerveux central.
- Le vaccin est administré habituellement immédiatement après exposition, au tout début de la période d'incubation ; il peut être administré avant toute exposition chez des sujets à risque particulier du fait de leur profession ou de leurs déplacements.
- La vaccination des animaux domestiques participe à la prévention de la rage humaine.
- La rage humaine persiste de façon endémique au niveau mondial (dans plus de 150 pays), tuant plus de 50 000 personnes par an (surtout en Afrique et en Asie).

ENTÉROVIRUS

Généralités

- Entérovirus, famille des *Picornaviridae*, **virus à ARN**
- **Strictement humain**
- **ARN viral** = simple brin, polarité positive, virus icosaédriques nus (très résistant)
- Plusieurs espèces virales : poliovirus, coxsackievirus A et B, échovirus (ancienne classification)
- 4 groupes (nouvelle classification) : entérovirus humains A, B, C et D → poliovirus = groupe C, coxsackievirus = groupe B

- Virus nus stable, résistants aux pH acides, acidité gastrique, éliminés dans les selles, multiplication dans la muqueuse du TD, de la gorge à l'intestin
- **Contamination** : respiratoire, **féco-orale +++**
- **Diffusion limitée par les mesures d'hygiène collectives et individuelles, mise à disposition d'eau potable, et lavage des mains**
- **Infection asymptomatique** la plupart du temps, infection à expression clinique résulte **d'une virémie ++ ou d'une infection localisée**

- **Multiplication :**
- Multiplication des **virus à ARN est intracytoplasmique** → effet cytopathique (identique pour tous les entérovirus) : vaste induction cytoplasmique éosinophile repousse et aplatit le Nx contre le bord de la cellule
- ARN est génomique et messenger → traduction en polyprotéine géante ensuite clivée pour donner les protéines virales matures (protéase virale, ARN polymérase ARN-dépendante, protéines structurales constituant la capsid)

- **Caractères antigéniques :**
- Au nombre de 100, Ag distincts
- Pas de réaction groupe → péjoratif pour le sérodiagnostic, l'identification/ typage et les possibilités de vaccination
- Il existe un sérodiagnostic pour chaque groupe d'entérovirus et un pour chaque sous-type → aujourd'hui on fait une **RT-PCR dite « consensus »**
- Pas un seul vaccin contre les polios, mais 3 vaccins distincts réunis en un vaccin trivalent

Poliomyélite et poliovirus

- Poliomyélite dû aux 3 types de poliovirus, en cours d'éradication
- 2 pays d'endémie (Afghanistan, et Pakistan)

- **Clinique :**
- **Myélite de la substance grise** (de la corne antérieure de la moelle épinière)
- **Paralysies apparues au cours d'un syndrome infectieux avec fièvre et douleurs diffuses** (après période d'incubation de 2 semaines)
- **Paralysies précédées par : rétention d'urine et syndrome méningé** associant céphalées et raideur de la nuque
- *Paralysies brutales, asymétriques, périphériques, abolition des ROT, sans trouble de la sensibilité* (paralysies plus fréquentes et grave chez l'adulte)
- Phase aiguë : **atteinte respiratoire possible** → résulte de 3 mécanismes
 - 1- *Paralysie des muscles respiratoires*
 - 2- *Atteinte du centre respiratoire bulbaire*
 - 3- *Atteinte du Nx du IX*
- (Facteurs favorisant les paralysies : fatigue, traumatismes, injections, grossesse, âge ...), avec amélioration de l'hygiène → diminution du risque de contamination, infection par la polio plus tard dans la vie, d'où une fréquence plus élevée des paralysies
- Régression des paralysies au bout de 2 semaines : il existe des séquelles paralytiques → syndrome post-poliomyélite possible (= aggravation des mécanismes)
- Forme avec paralysies = 1 à 2% des cas ; malaise général + fébricule = 5% des cas (infections inapparentes chez les jeunes)

- **Parcours de l'infection dans l'organisme** : 4 phases successives
 - 1- **Phase digestive** : multiplication dans la muqueuse pharyngée et intestinale (présent dans la gorge et les selles)
 - 2- **Phase de multiplication** : dans les formations lymphoïdes
 - 3- **Phase de virémie** : (chez certains sujets seulement) : à partir des ganglions lymphatiques, le virus atteint les monocytes/macrophages et la graisse brune et s'y multiplie → malaise fébrile de 3J
 - 4- **Phase nerveuse** : 1 à 2% des cas = atteinte du SNC → paralysies ou méningites

Diagnostic

- Méthode de référence = **diagnostic rapide par RT-PCR**
- Sérodiagnostic recherche une élévation du titre des Ac sur 2 sérums : précoce (S1), tardif (S2)

NB : virus présent en abondance dans la gorge (au début) et dans les selles +++ (virus résistants donc pas de problèmes de transport)

Vaccination

- Seul TTT = préventif
- Vaccin triple dirigé contre les poliovirus 1, 2 et 3
- 2 sortes de vaccin possible : **vaccin inactivé** (tué) et le **vaccin atténué** (vivant) (vaccin atténué plus utilisé en France)
- **Vaccin inactivé :** fait à partir d'antigène inerte qui ne se multiplie pas et s'administre en IM ou sous-cutanée
- Vaccin tué n'induit pas de barrière immunitaire digestive (car pas d'Ac de type IgA), pas de contre-indications chez femme enceinte et IMND + infection ne dépassera pas la phase digestive et lymphatique
- **Vaccin atténué :** fait de mutants obtenus par passages en série de polio naturels en culture de cellules
- Administration par voie orale → induit une barrière immunitaire locale au niveau digestif
- Contre-indication chez la femme enceinte
- Donne exceptionnellement des paralysies identiques à celles de la poliomyélite (événement rare mais qui nécessite de vacciner tous les membres de la famille de manière simultanée)

	Poliovaccin oral (atténué) Mis au point par A Sabin	Poliovaccin injectable (inactivé) Mis au point par J Salk
Nature	Virus mutants atténués par passages en série au laboratoire	Virus sauvages inactivés par des agents physicochimiques
Valence	Triple (poliovirus 1, 2 et 3)	Triple (poliovirus 1, 2 et 3)
Multiplication dans l'organisme	Oui	Non
Induction d'une immunité locale digestive	Oui	Non
Induction d'une immunité générale protégeant le système nerveux	Oui	Oui
Diffusion possible à l'entourage	Oui	Non
Risque de paralysies par mutation réverse ou recombinaison	Oui	Non
Risque de paralysies chez les personnes immunodéprimées	Oui	Non
Utilisation chez la femme enceinte	Non	Oui
Coût de production et d'administration	Modéré	Elevé

- **Pratique de la vaccination :**
- En France, utilisation du vaccin inactivé
- Vaccination obligatoire des nourrissons en 3 injections : 2 injections aux âges de 2 et 4 mois, rappel à 11 mois.
- Chez l'adulte : vaccination aux âges de 25, 45 et 65 ans tous les 10 ans, après 65 ans

Echovirus, coxsackievirus, et nouveau entérovirus (entérovirus EV-68 à EV-108)

- Formes asymptomatiques ++
- Formes symptomatiques : manifestations variées
- **Coxsackievirus A ou entérovirus 71 = herpangine et syndrome main-pied-bouche** → éruptions vésiculeuses caractéristiques
- **Coxsackievirus A-24 et EV-70** = agents de conjonctivite hémorragique
- **Coxsackievirus B** = myocardite, péricardite, pleurodynies
- **Echovirus 16** = agent de l'exanthème de Boston
- **EV-68** = bronchiolite
- **EV-71 = infections du SN sévères** (notamment chez l'enfant, et lors d'épidémies en Asie)
- **De manière générale** : entérovirus autres que polio donnent des syndromes fébriles isolés, fièvres éruptives à type d'exanthème maculeux, d'affections des VAS et VAI (évolution favorable)
- **1^{er} cause de méningite lymphocytaire aiguë bénigne**
- Moins fréquent = responsable d'encéphalite, et parfois de paralysies
- Chez les nouveaux nés et IMND peuvent donner : infections disséminées sévères comportant des atteintes hépatiques, cardiaques et neurologiques

Diagnostic et TTT

- **Prélèvement de gorge et de selles** (LCR ou liquide de vésicule possible)
- RT-PCR
- TTT : **pas de vaccin ni de chimiothérapie spécifique**

POINTS A RETENIR

- Les entérovirus sont des petits virus nus à ARN de la famille des *Picornaviridae*.
- Les entérovirus comportent plus d'une centaine d'espèces virales dont les poliovirus, coxsackievirus A et B, échovirus.
- Ce sont des virus résistants, transmis principalement par voie fécale-orale.
- La plupart se multiplient dans le tube digestif et souvent de façon asymptomatique.
- Dans une minorité de cas, les infections à entérovirus diffusent à partir du tube digestif et donnent des maladies soit non spécifiques (fièvre, méningites, éruptions cutanées, affections des voies aériennes) soit spécifiques dépendant de l'espèce virale en cause (poliomyélite, herpangine, myocardites). On observe des formes très sévères chez les immunodéprimés et les nouveau-nés.
- La poliomyélite, due à un des trois poliovirus 1, 2 et 3, est une myélite touchant les neurones moteurs de la moelle épinière, se manifestant par des paralysies aiguës et évoluant vers des séquelles motrices. Cette maladie est en voie d'éradication grâce à la vaccination.
- Les entérovirus sont la première cause virale de méningites aiguës.
- Le diagnostic virologique se fait principalement par RT-PCR sur les prélèvements pharyngés, de selles, de lésions cutanées, de LCR, de liquides oculaires, effectués en fonction des signes cliniques.
- Il n'existe pas de chimiothérapie active et commercialisée contre les entérovirus.
- Le traitement préventif n'existe que contre les trois poliovirus avec un vaccin trivalent existant sous deux formes : vaccin tué (inactivé) et vaccin vivant (atténué), dotés de propriétés et d'indications différentes.