

Journées Scientifiques ccCTA 2022

# Virus, où êtes-vous ?



**Laboratoire de Virologie**  
**Hôpitaux Universitaires de Genève**

Dr Pascal Cherpillod, PhD, BSO

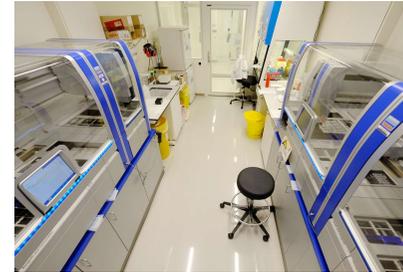
16 septembre 2022

Dr Manuel Schibler

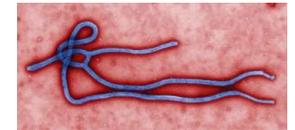


**Laboratoire de Virologie**

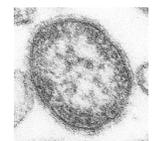
Laboratoire de routine



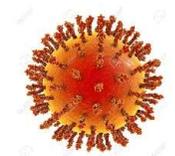
Centre national  
de référence pour les  
infections virales émergentes (CRIVE)



Centre national  
de référence pour la rougeole  
et la rubéole (CNRRR)



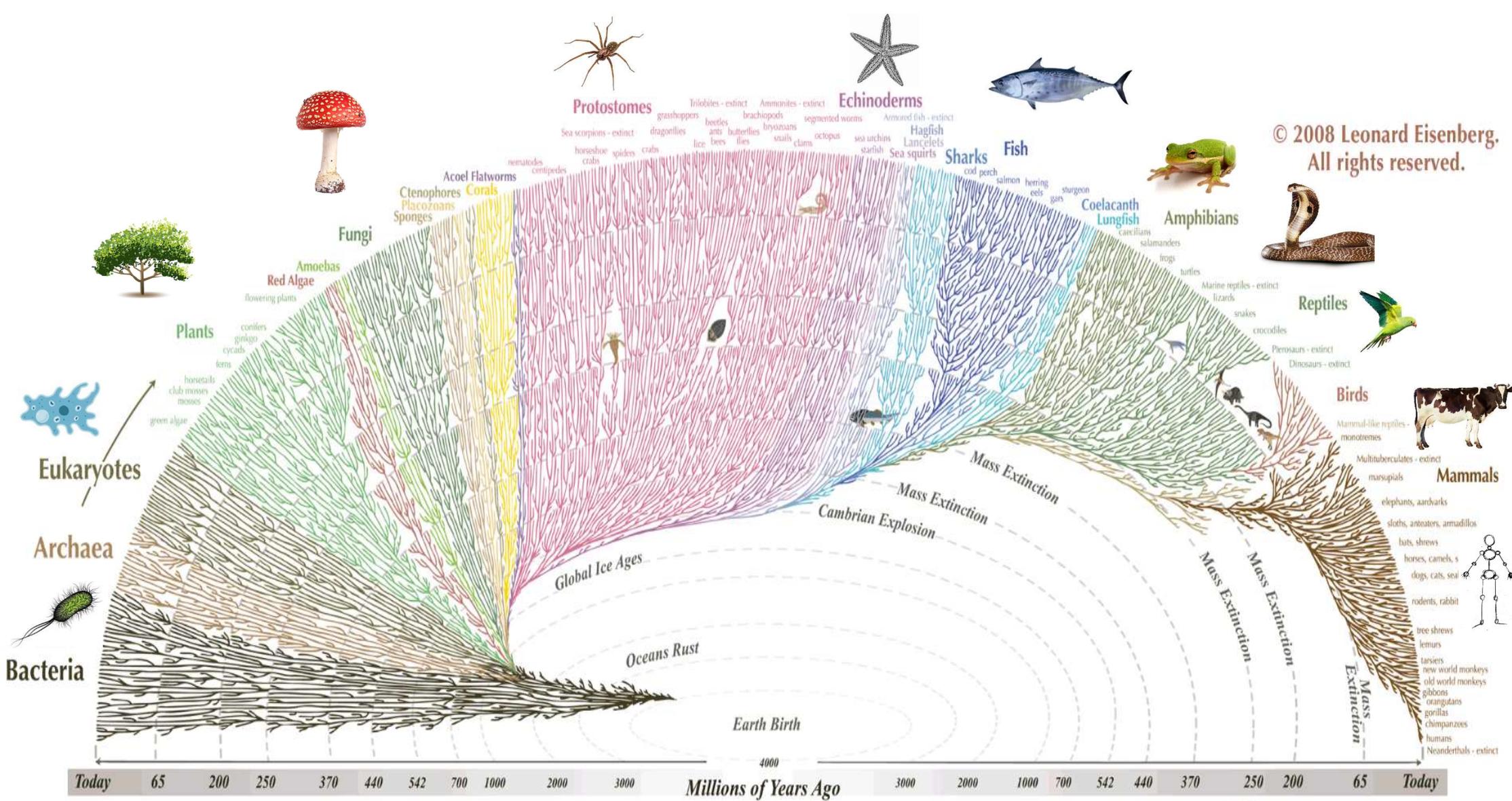
Centre national  
de référence pour l'influenza (CNRI)



De manière générale, deux principes majeurs reposent sur l'évolution du vivant :

- la permanence de la variabilité au sein des espèces
- tri/sélection sur cette variabilité.





© 2008 Leonard Eisenberg. All rights reserved.

All the major and many of the minor living branches of life are shown on this diagram, but only a few of those that have gone extinct are shown. Example: Dinosaurs - extinct

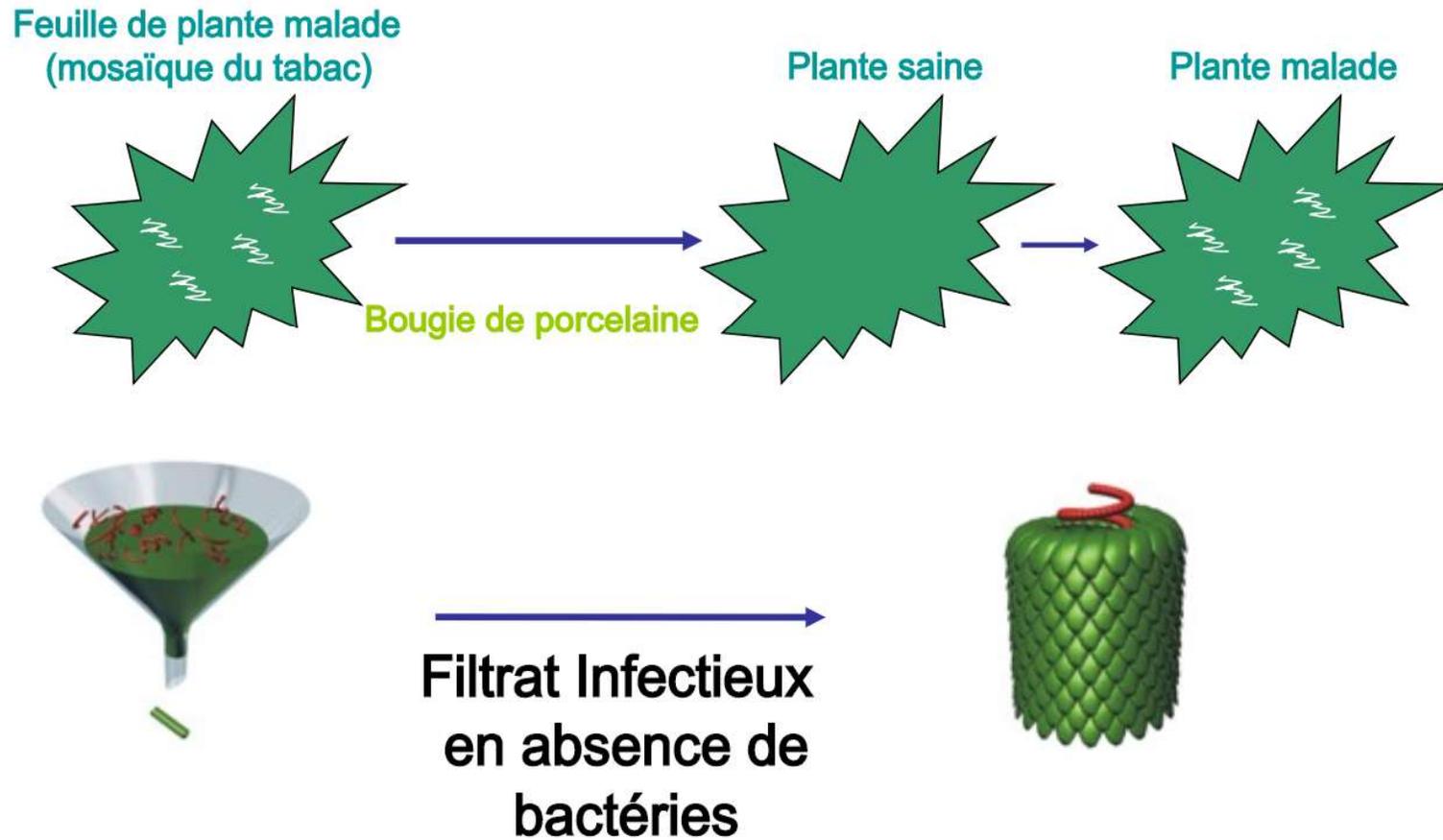
© 2008 Leonard Eisenberg. All rights reserved. [evogeneso.com](http://evogeneso.com)

Les virus occupent une étrange position, entre vivant et non-vivant. Ils ne possèdent pas toute la machinerie moléculaire nécessaire à leur propre reproduction, et doivent détourner le fonctionnement des cellules de leur hôte (animal, plante, champignons ou bactéries) de manière à leur faire fabriquer de nombreuses copies virales.



# Découverte des virus

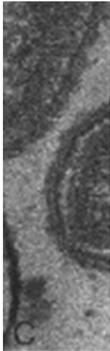
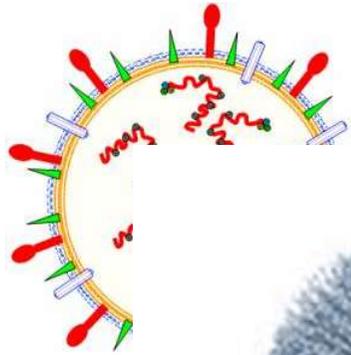
Expérience d'Ivanowski en 1892



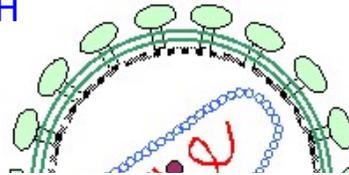
# Influenza « la grippe »

H1N1,

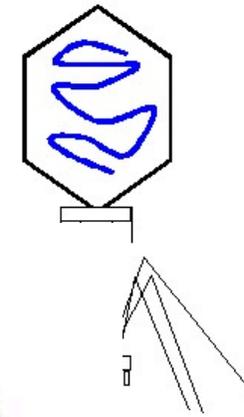
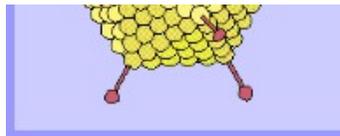
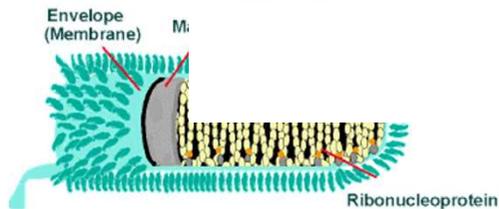
H3N2, B, H5N1



# VIH



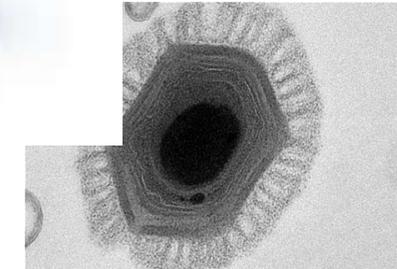
C'est en 1992 qu'est prélevée l'eau d'une tour de climatisation industrielle à Bradford, en Angleterre. Y sont identifiés *Acanthamoeba polyphaga* et la découverte d'un parasite nouveau : d'abord assimilé à une bactérie, les "cellules" sont dénommées *Bradford coccus*. Ce n'est qu'en 2003 que sera identifié Mimivirus en tant que virus.



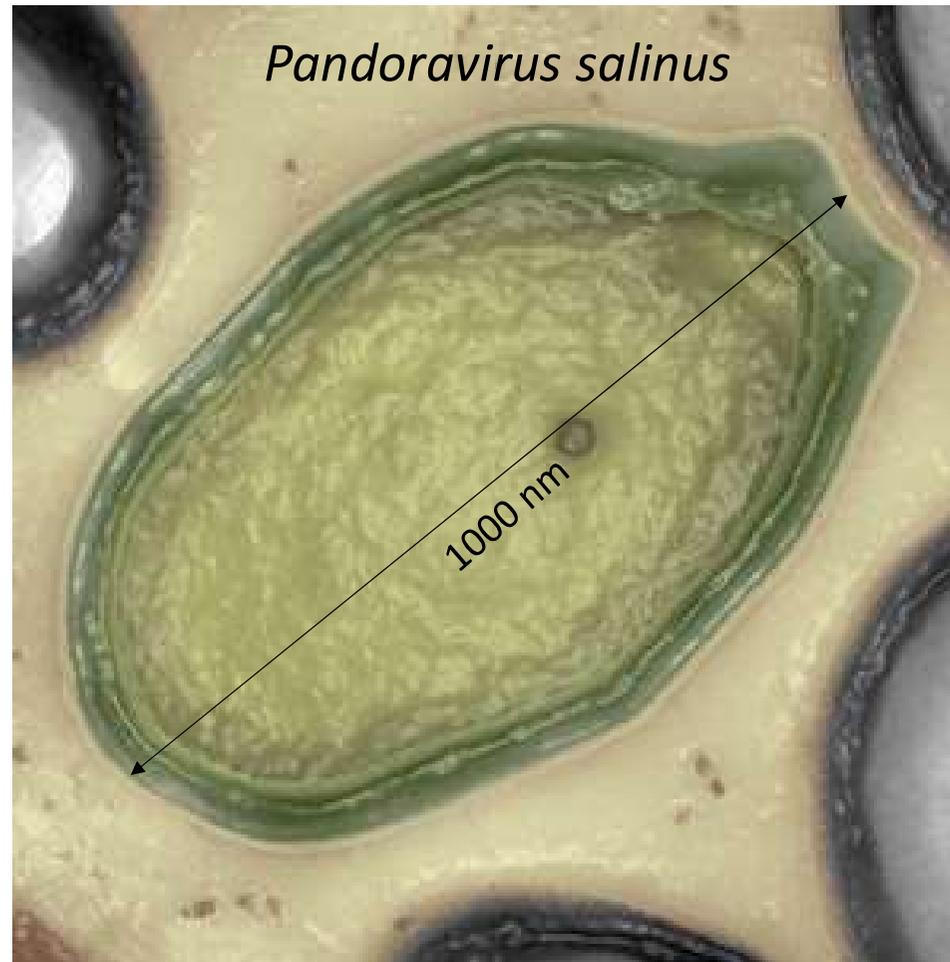
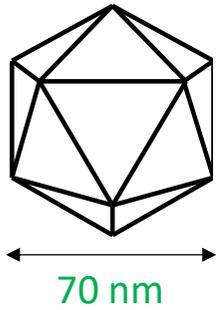
phage T4



avirus d'amibe  
nv. 1000nm



*Pandoravirus salinus* (hôte : amibe). Il contient **2.5 millions de bases** (contre 7'000 pour le virus du rhume!), qui codent environ 2500 gènes, et peut être observé dans un microscope optique. Au niveau de la taille du génome, c'est le plus grand virus connu actuellement avec le *Pithovirus sibericum*.



# Virus, où êtes-vous ?



**Cryptic and abundant marine viruses at the evolutionary origins of Earth's RNA virome.**  
Science, 2022 Apr 8;376(6589):156-162

<https://www.statnews.com/2018/06/11/drones-whales-viruses-humans/>



Environnements extrêmes



Air



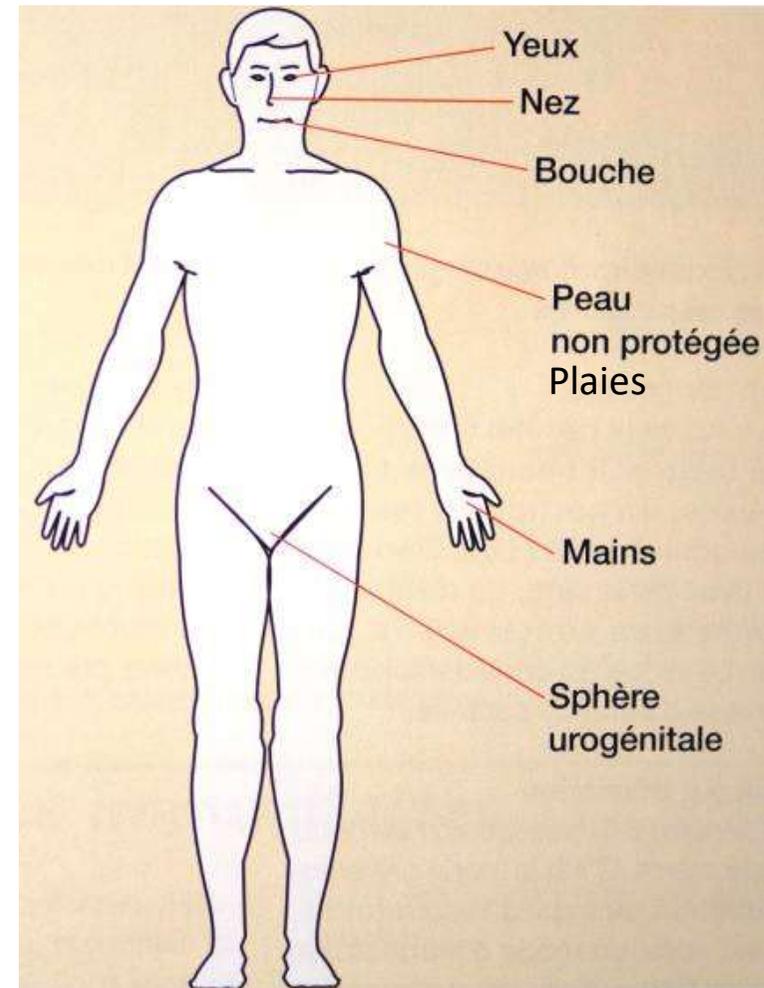
Rivières et lacs



Virus «archivés» dans le permafrost

# Les voies de transmission

- **Oral:**  
Entérovirus, Rotavirus, Hépatite A, TB, Aspergillus..
- **Aérosols:**  
**Sars-CoV-2**, Grippe, Rougeole, Rhume, TB, Aspergillus..
- **Contact avec fluides corporelles:**  
**Monkeypox**, VIH, Herpès, fièvres hémorragiques (Ebola, Marburg),  
hépatites B et C, Chlamydia, Syphilis...
- **Piqûre d'arthropodes:**  
Encéphalite à Tiques, Zika, la Dengue, Chikungunya,  
Borrellia..
- **Sexuelle:**  
**Monkeypox**, VIH, Herpès simplex 2, Hépatites B et C, MST



# Transmission efficace, les aérosols

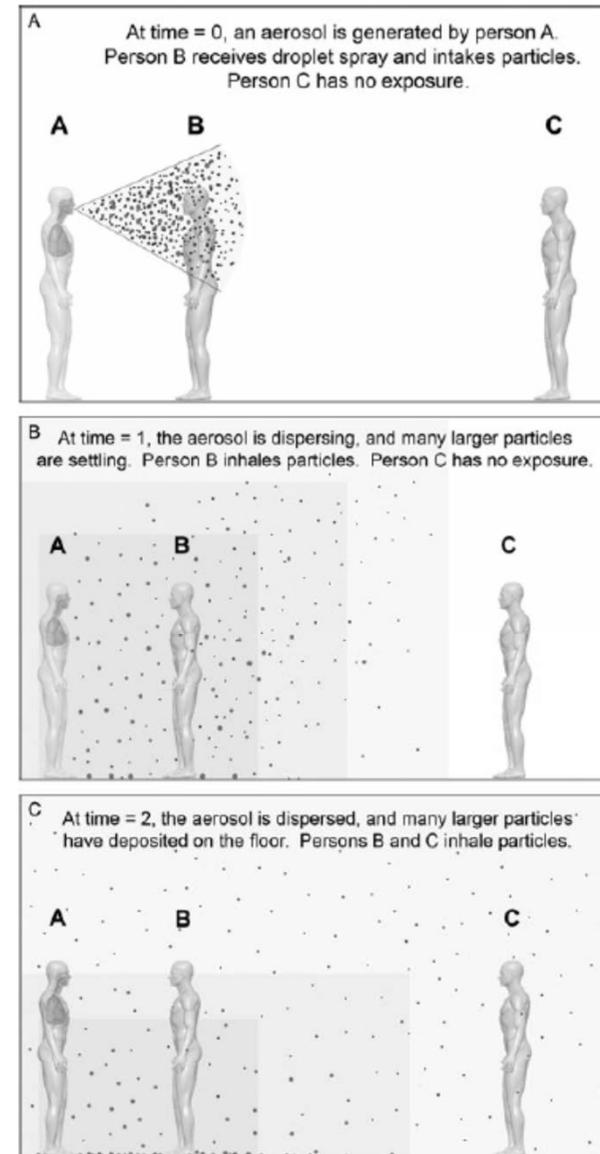
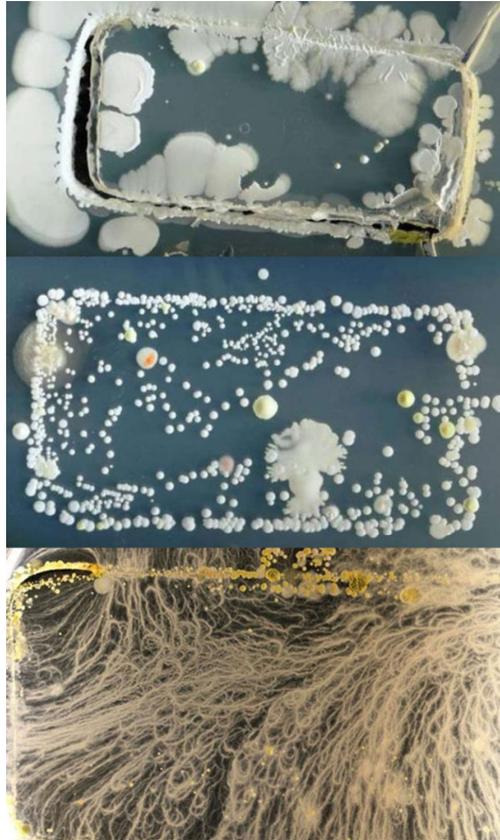
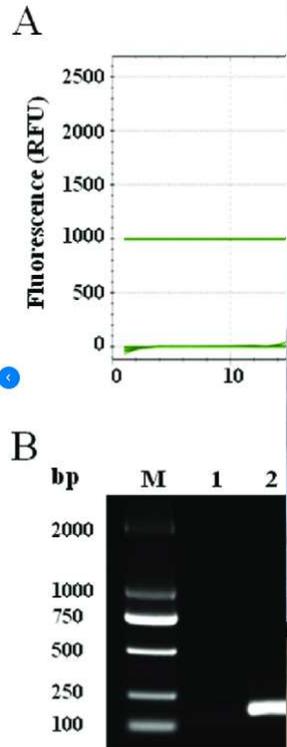


FIGURE 1. Schematic of aerosol emission and dispersion over time. Made by Carlyn Iverson, used with permission from the Center for Infectious Disease Research and Policy.



# Détection des virus en laboratoire

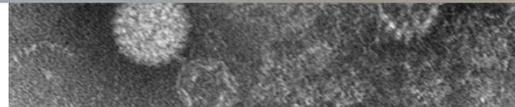
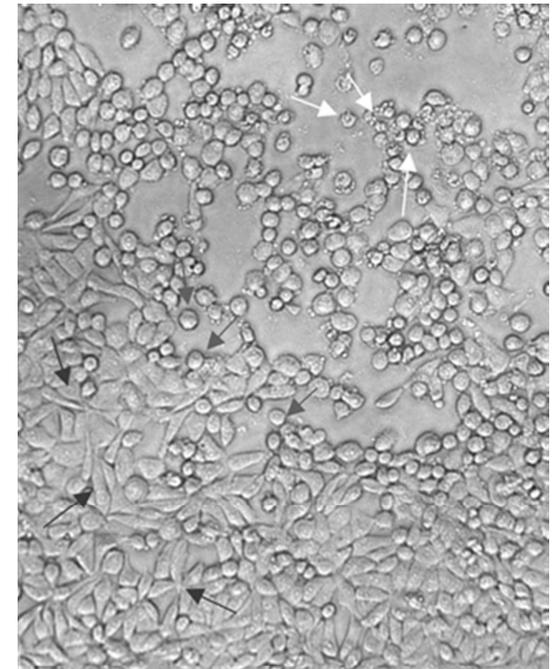
PCR stand



The minimum virus detection limits of real-time PCR and agarose gel electrophoresis (10<sup>3</sup>, 10<sup>2</sup>, 10<sup>1</sup>, 5, 1) was plotted with three replicates. (Known TCID<sub>50</sub> as templates.



Microscopie optique,  
cultures virales



## Pathogens group 2



### Viruses:

Herpes simplex,  
Varicella, CMV,  
Influenza A+B,  
Measles, Respiratory  
Syncytial virus,  
Parainfluenza, ...

## Pathogens group 3

### Viruses:

Dengue, Tick-borne encephalitis,  
Yellow Fever, West Nile,  
Hepatitis C, Chikungunya,  
Avian Influenza H5N1, SARS,  
MERS,  
HIV,...

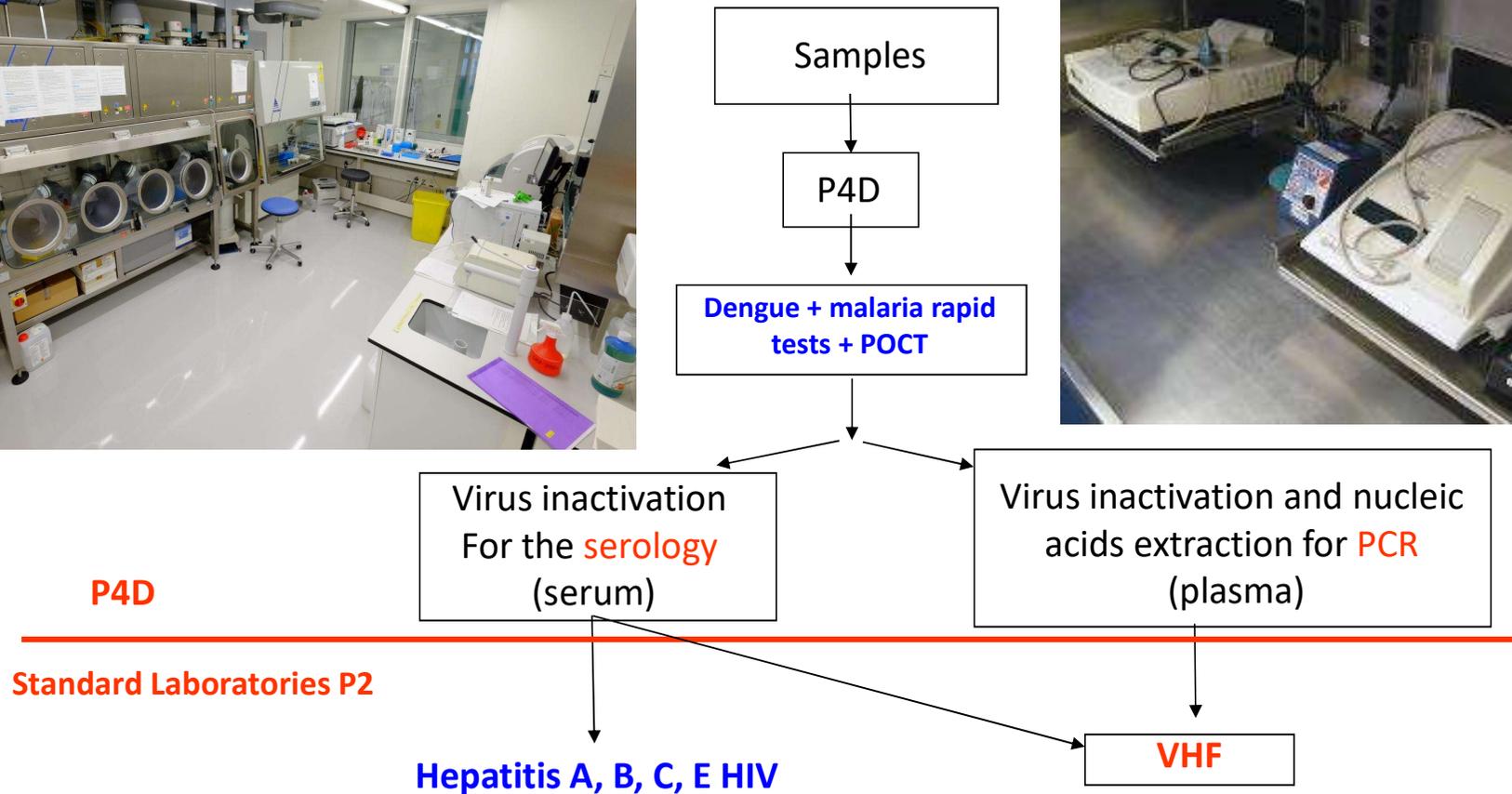
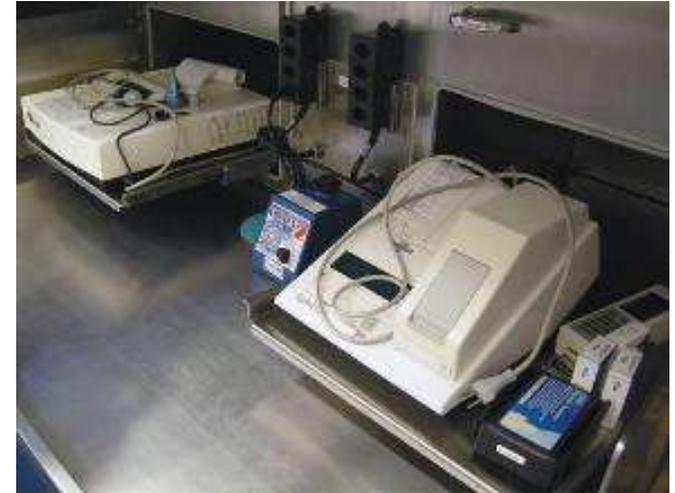


## Viruses group 4

Lassa, Ebola, Marburg,  
Crimean-Congo,  
Variola,  
Machupo,  
Sabià,  
Junin,  
Hendra,...



# Work flow in the P4D



1ml de plasma peut potentiellement contenir :



HIV  $>10^9$  virus

Hépatite B  $> 10^9$  virus

Virus BK  $> 10^{11}$  virus (urine)

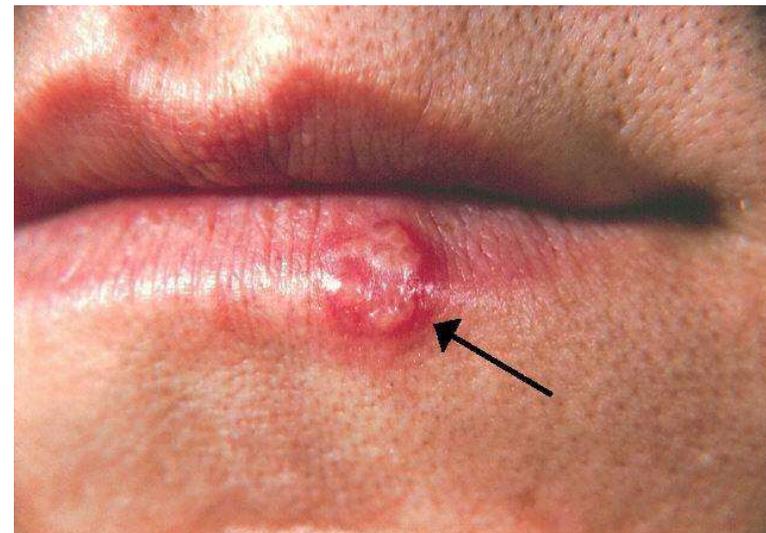
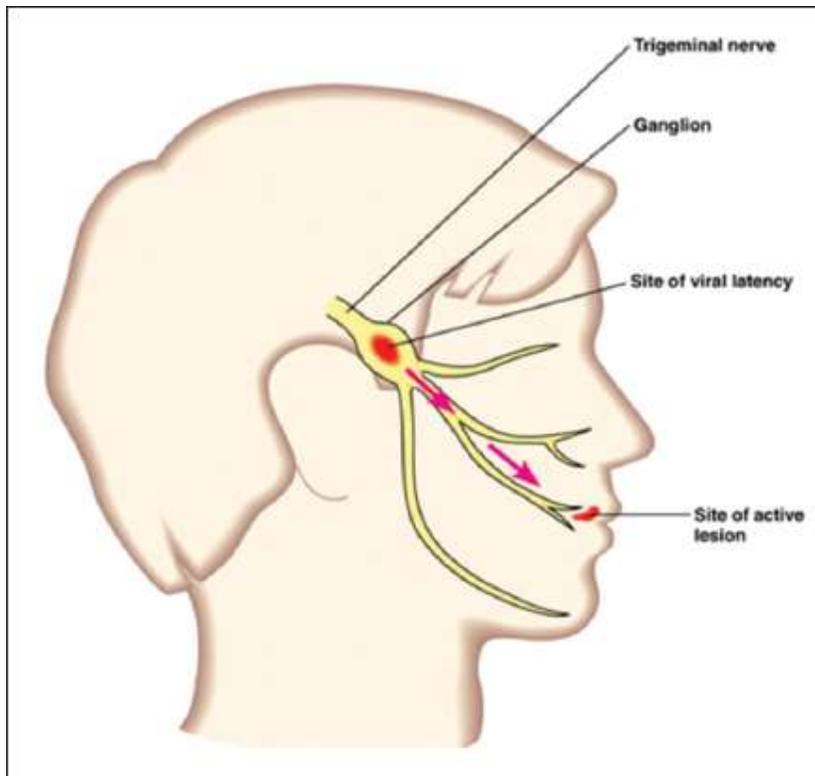
Parvovirus  $> 10^{13-14}$  virus

Bactéries  $>10^{3-4}$

Hépatite C  $>10^9$  virus

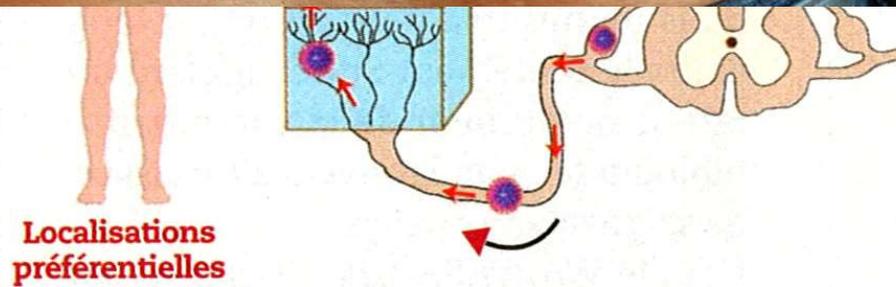
Pour le Parvovirus  $> 10^{13-14}$  virus/ml =  $10^{11}$  virus/ul, soit plus de virus que d'habitants sur terre !

## Le virus herpes-1, latence et réactivation : «le bouton de fièvre»



# LE CYCLE DU VIRUS VARICELLE-ZONA

## Varicelle

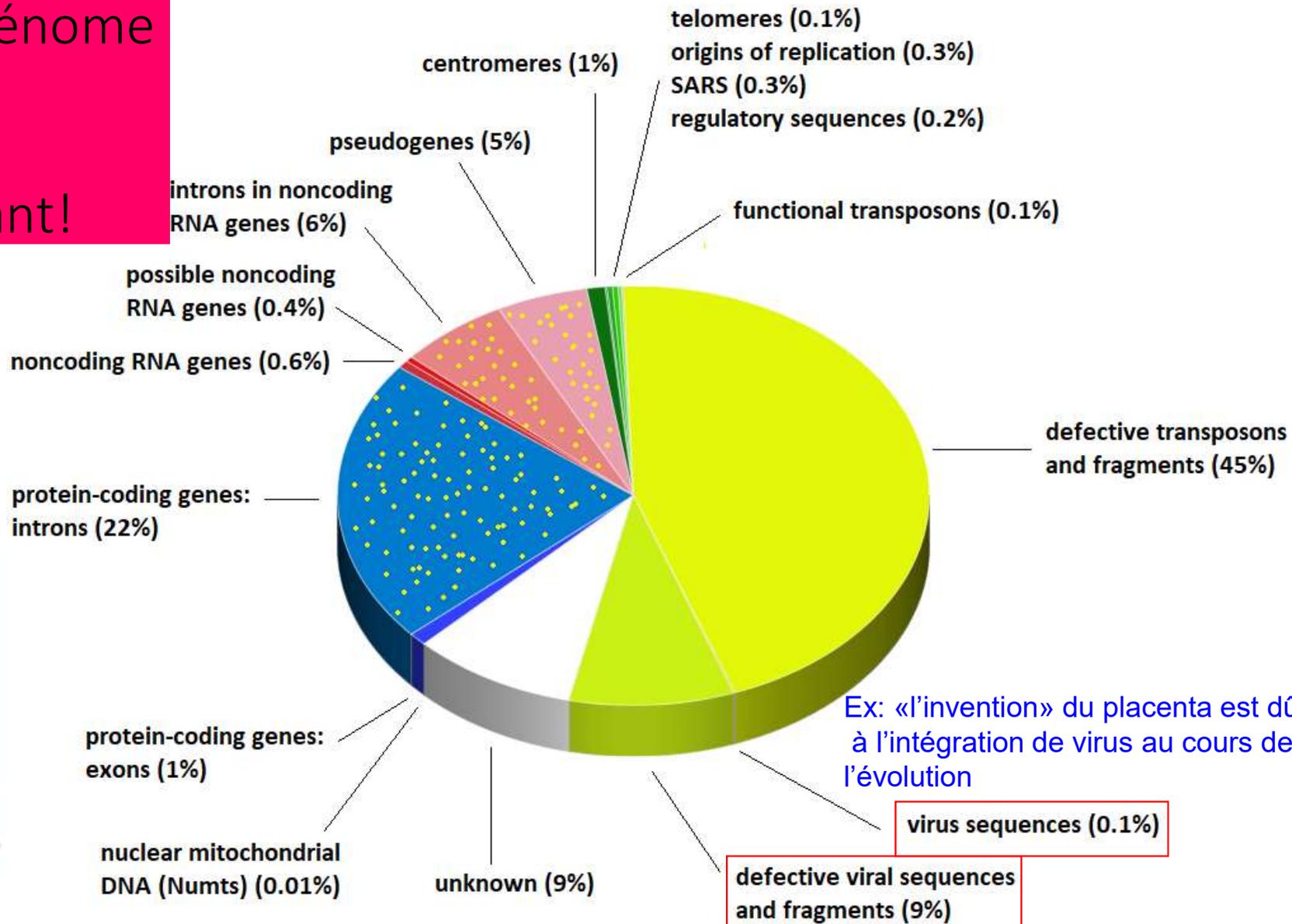


Le virus [HHV-8 \(herpès 8\)](#), qui existe sous forme endémique en Afrique, se développe particulièrement chez les individus [immunodéprimés](#).

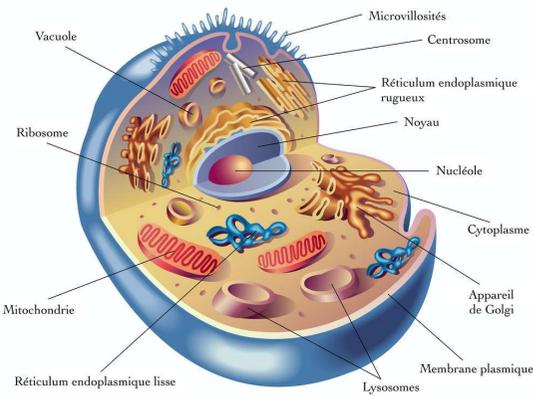
L'épidémie de [sida](#) a provoqué une explosion du nombre de cas de sarcomes de Kaposi.

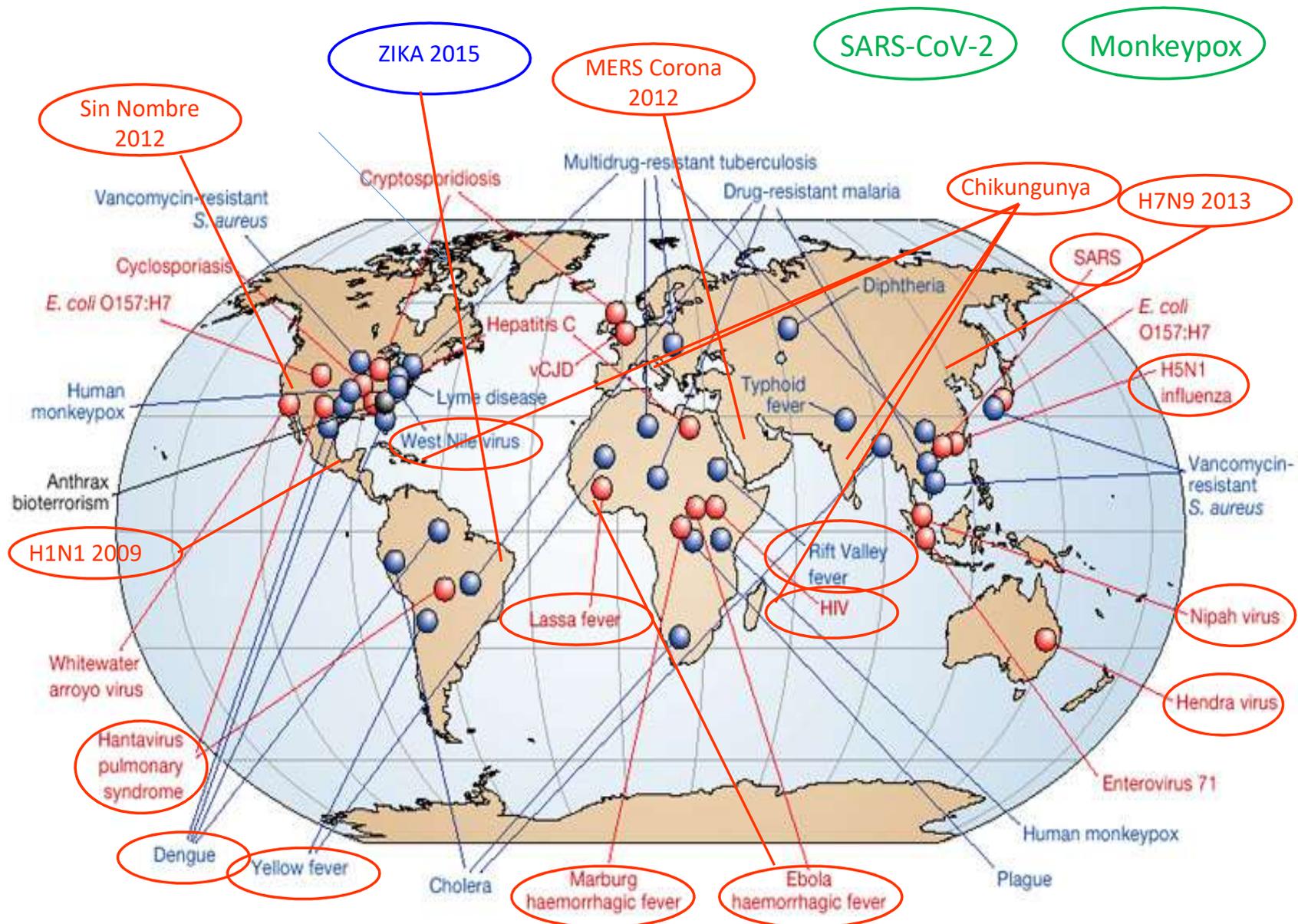


# Composition du génome humain, les virus participent à l'évolution du vivant!



Ex: «l'invention» du placenta est dû à l'intégration de virus au cours de l'évolution





# Virus «pandémiques »

- **Variole: > 300 millions décès au 20ème siècle**
- **Influenza H1N1 de 1918 > 40-60 millions décès**
- **Poliovirus: 350,000 cas/an en 1988.**
- **Rage: 55'000 décès/an**
- **Rougeole: 777'000 décès en 2000**
- **HIV: ~ 45 millions de porteurs du virus en 2020**
- **Dengue: ~ 20 - 50 millions de cas/an**
- **H1N1 2009: ~ 18'000 décès confirmés**
- **SARS-CoV-2: en cours, 6,5 millions en 2022**

## Conditions nécessaires à l'apparition d'un virus « pandémique »

- **Absence d'immunité de la population contre le virus**
- **Réservoir animal fonctionnant comme source initiale**
- **Capacité du virus à être transmissible** (barrière des espèces)



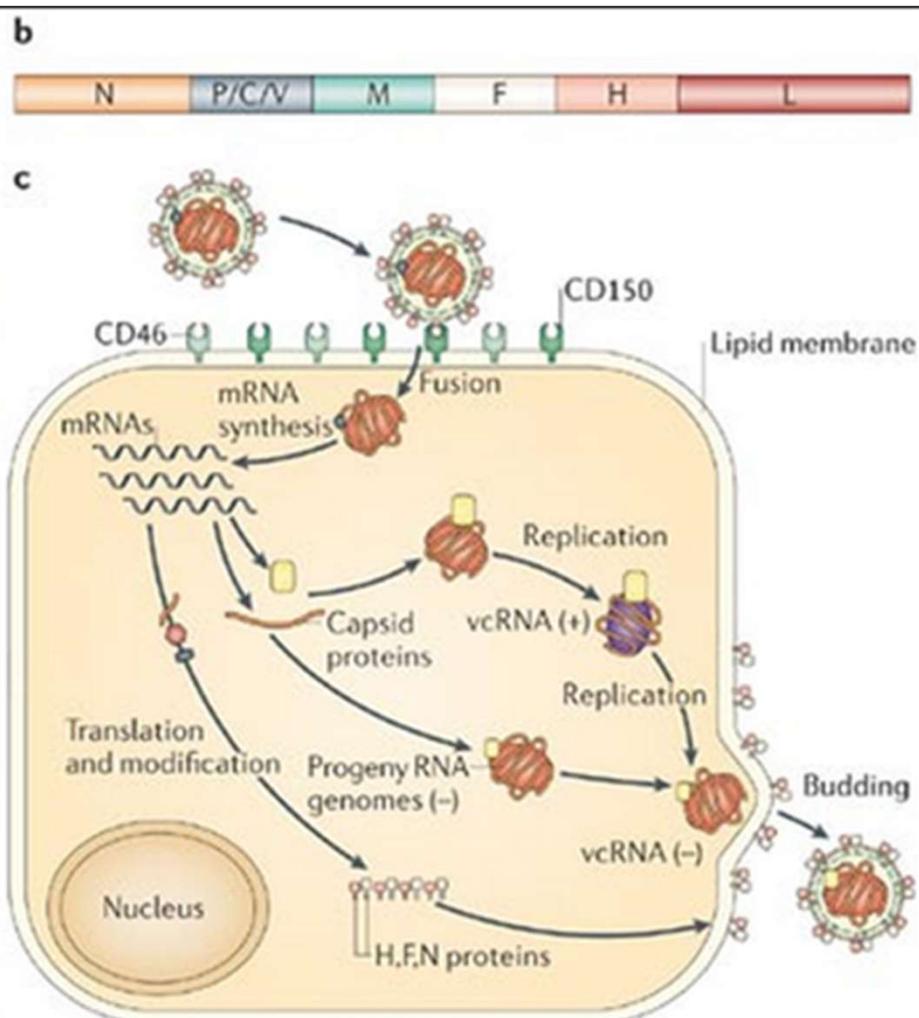
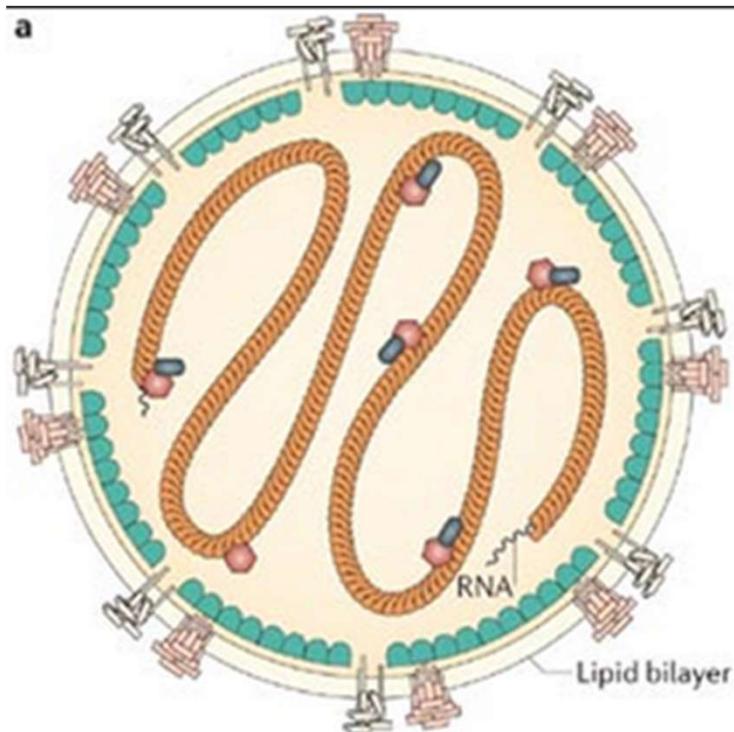
# L'âge d'or des virus, c'est aujourd'hui!

Hong Kong : 1924...



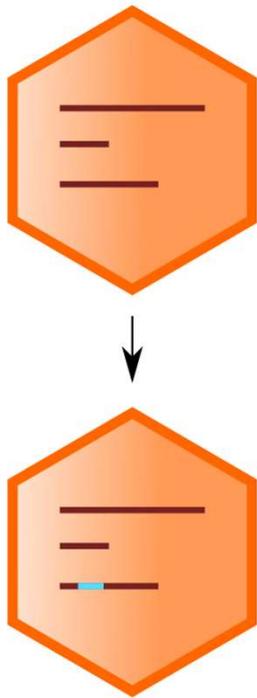
...2022





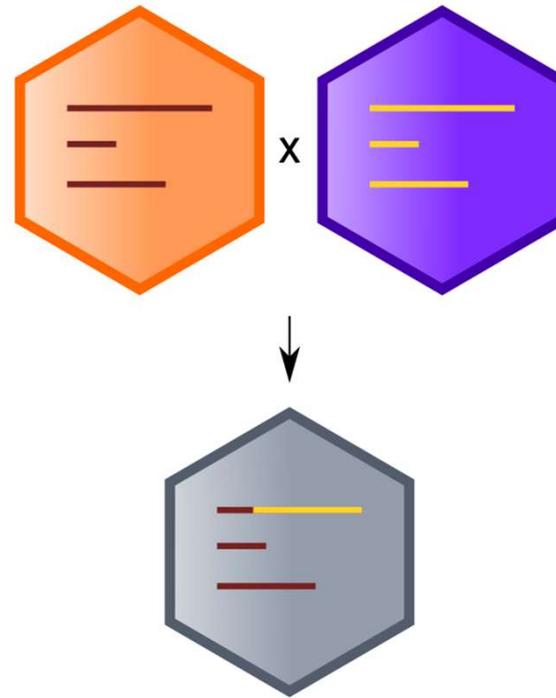
# Mécanismes d'évolution virale

## A. Mutation



## B. Recombinaison

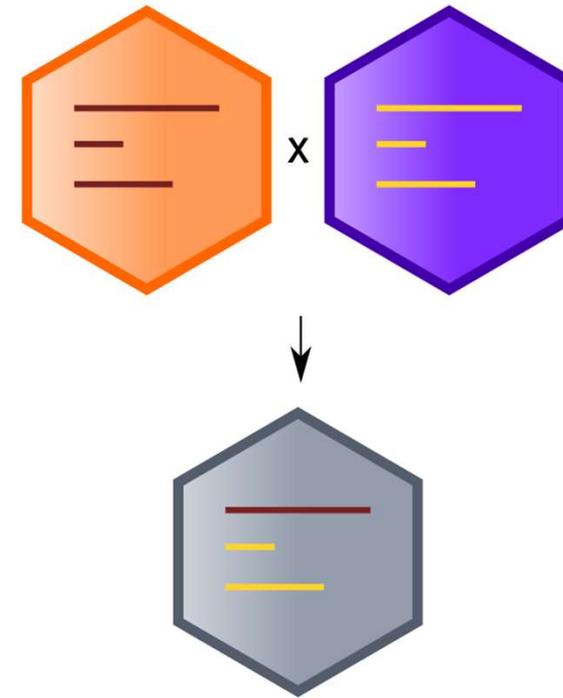
Virus parentaux



Virus recombinant

## C. Réassortiment

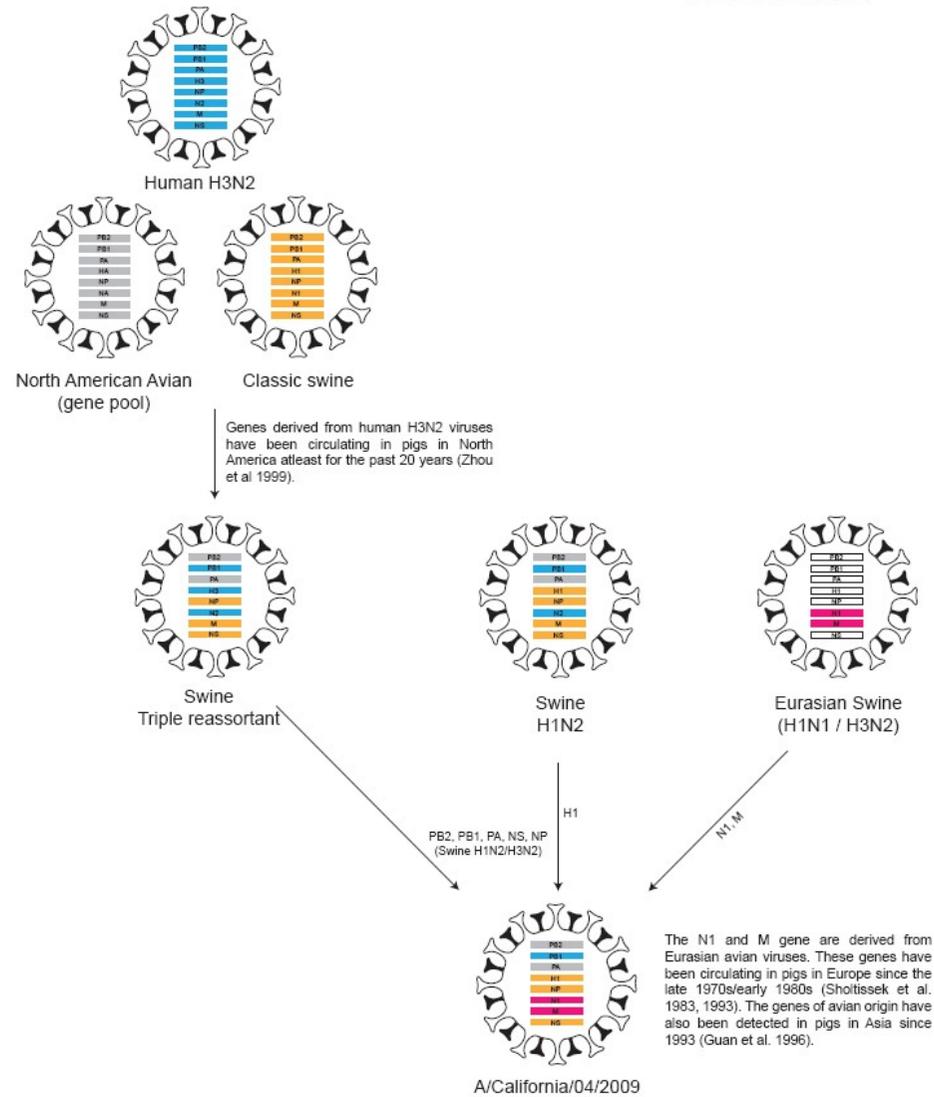
Virus parentaux



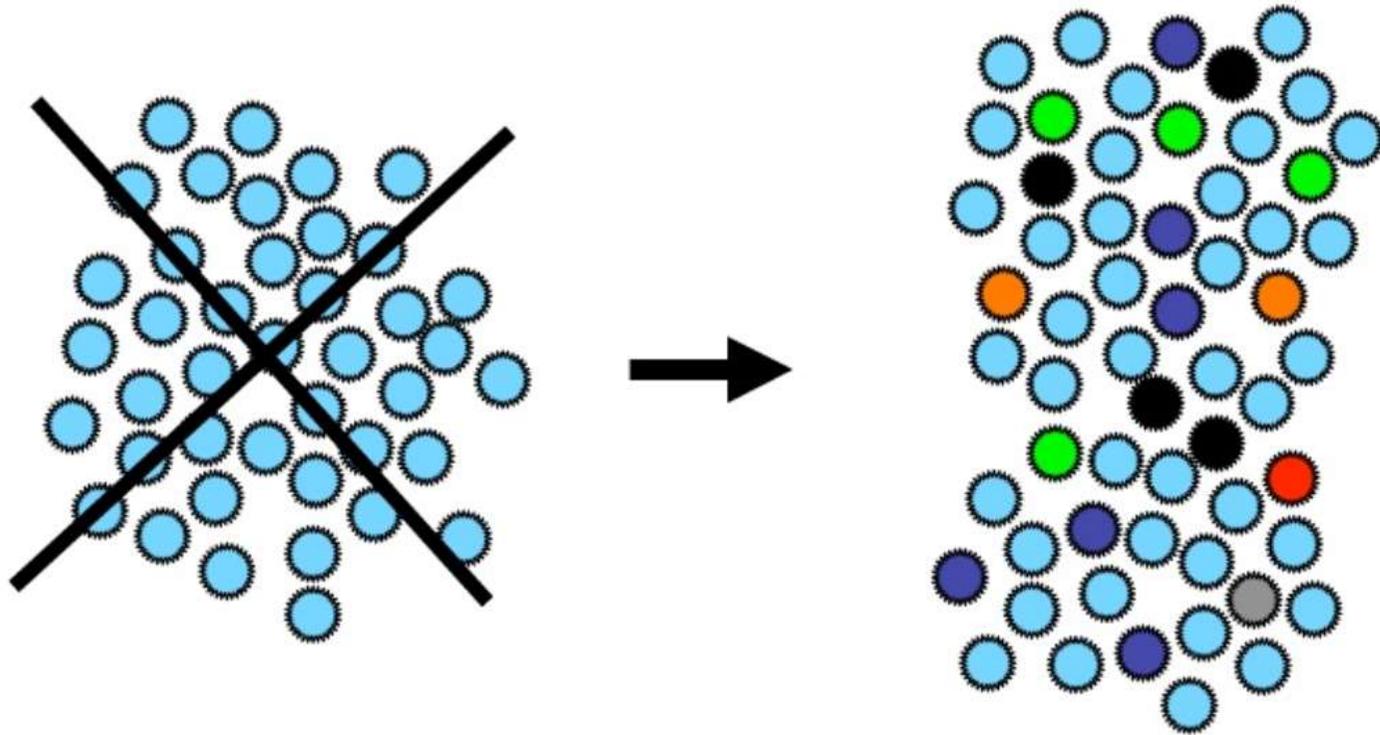
Virus réassortant

# Grippe porcine 2009-présent

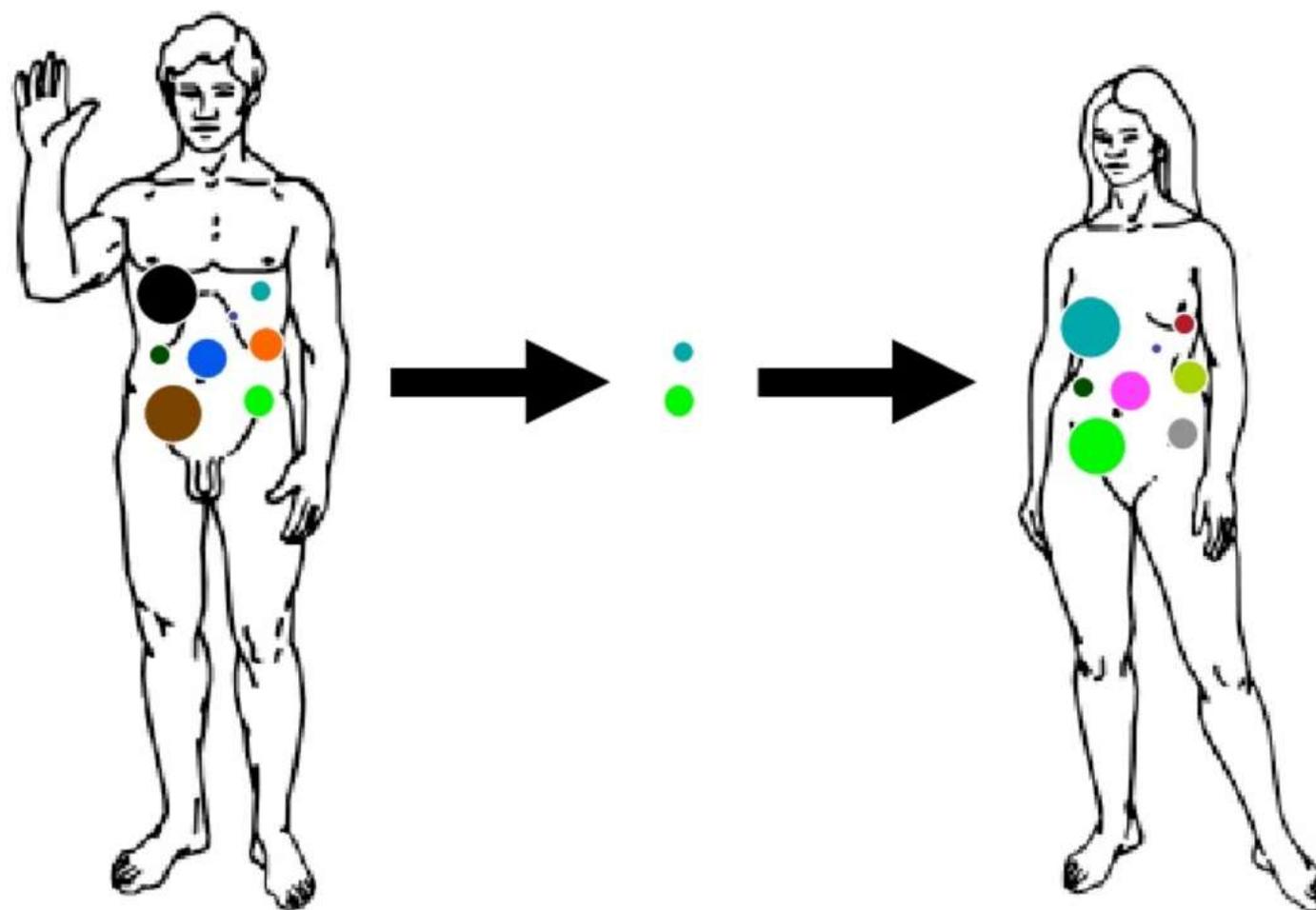
HKU 2/05/2009



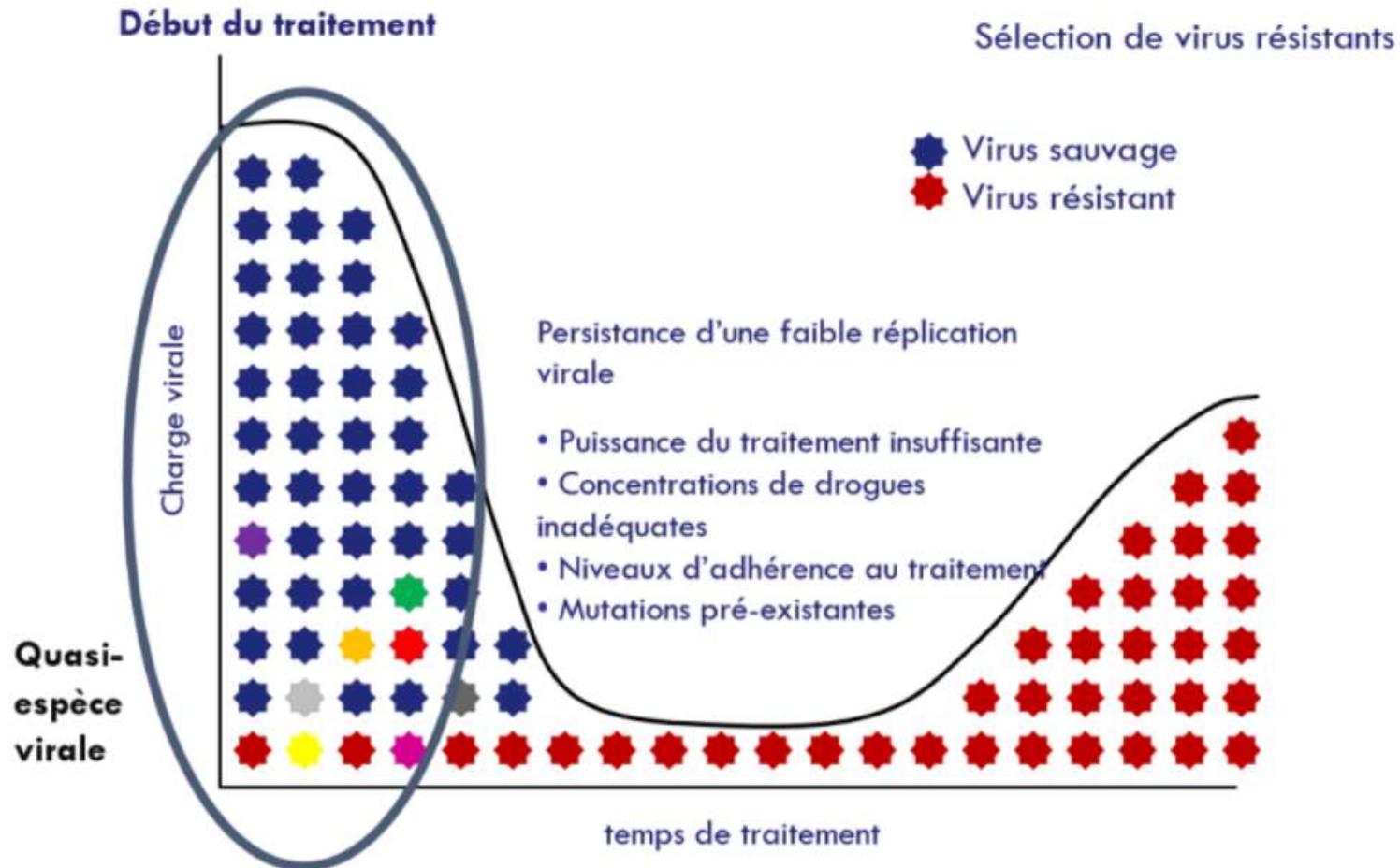
# Distribution en Quasi-espèce



# Transmission du VHC

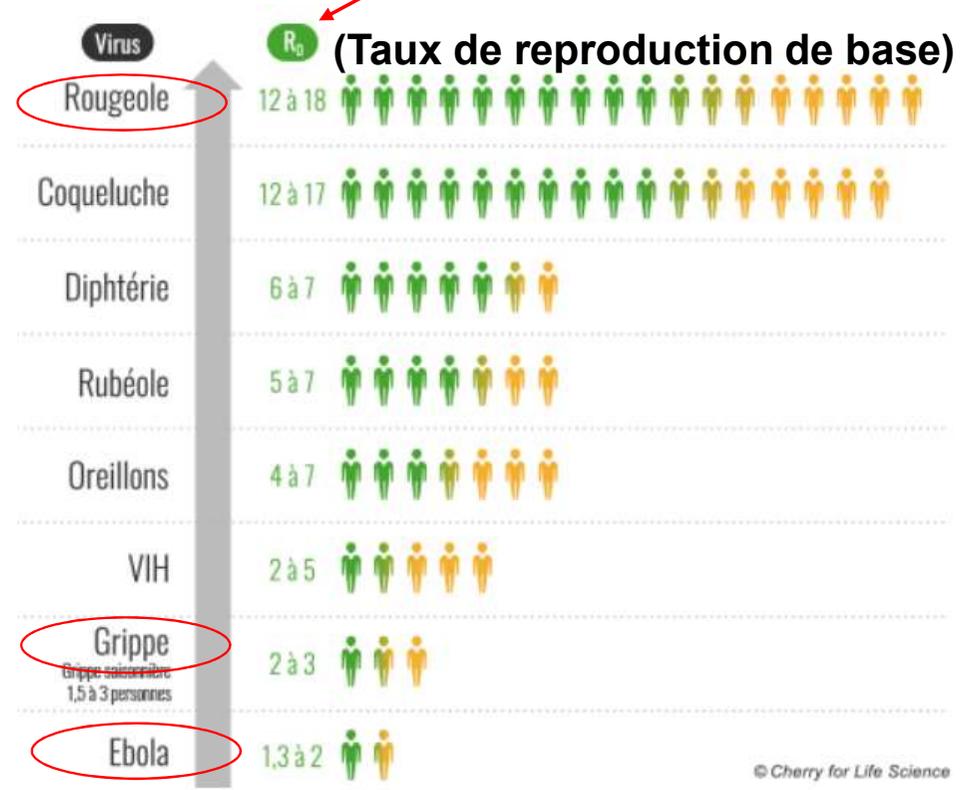


# Sélection de virus Résistants



«R<sub>0</sub>»

SARS-CoV-2





# Arme biologique

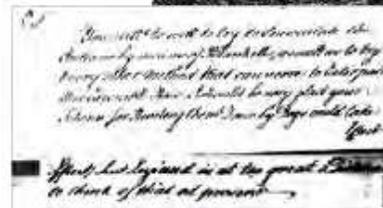
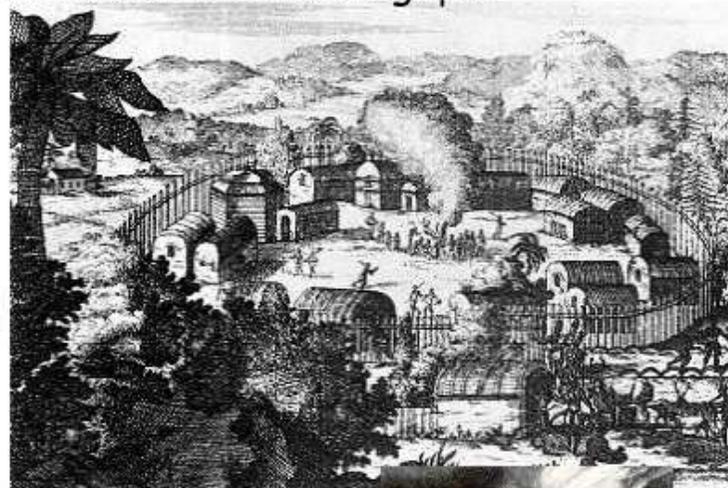


Premier cas avéré d'utilisation d'une arme biologique à des fins militaires



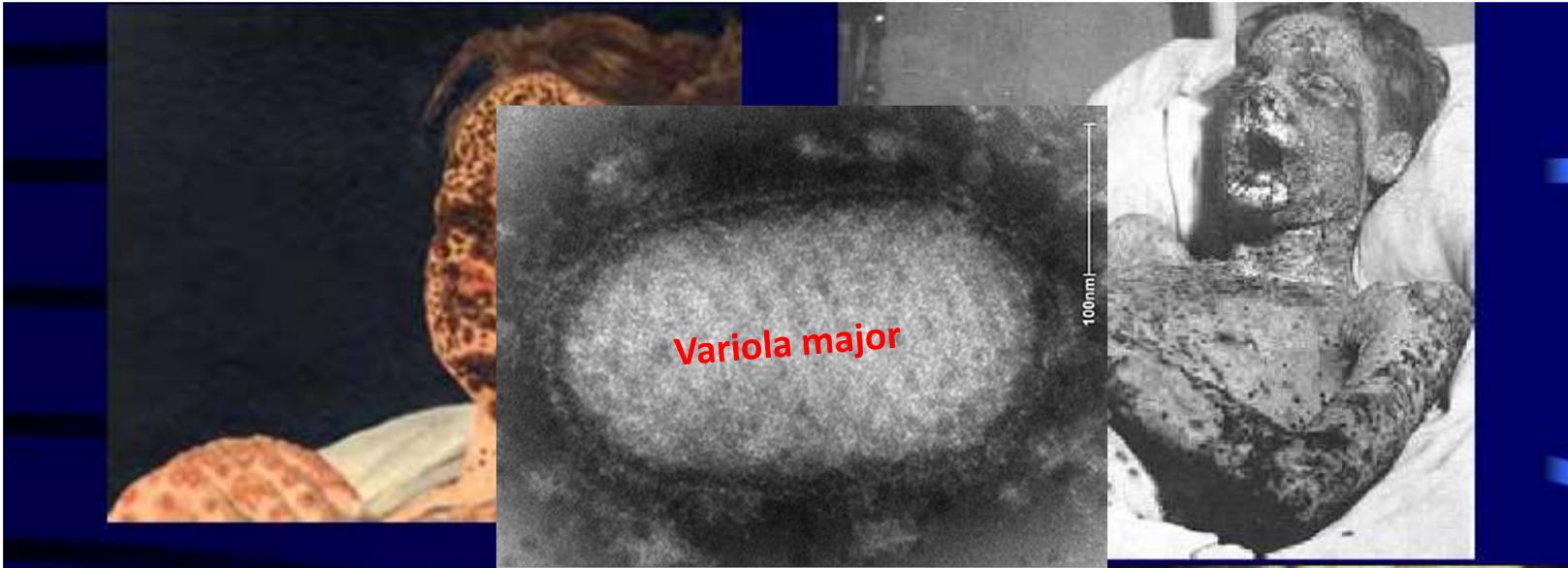
1763

Sir Jeffrey Amherst



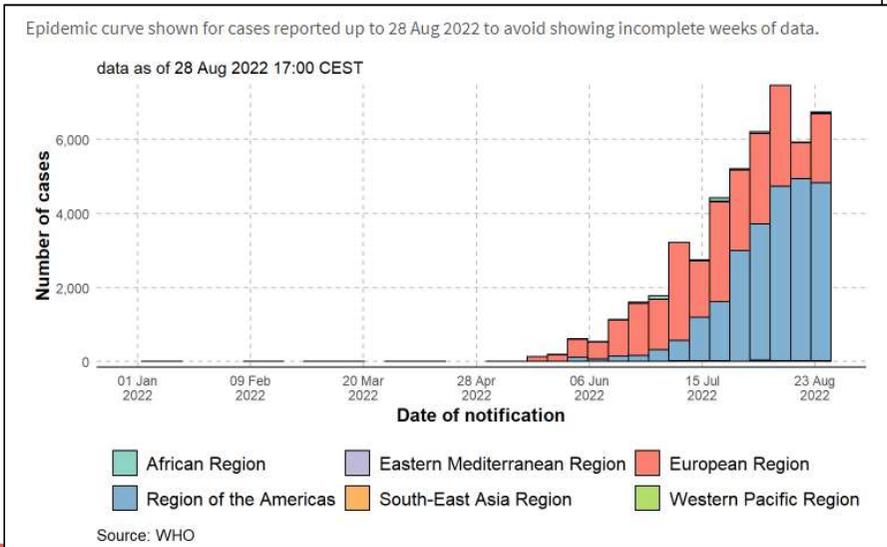
Distribution de couvertures contaminées par le virus de la variole à des tribus indiennes d'Amérique du Nord





DNA double brin, 185'000pb,  
environ 200 ORF potentiels

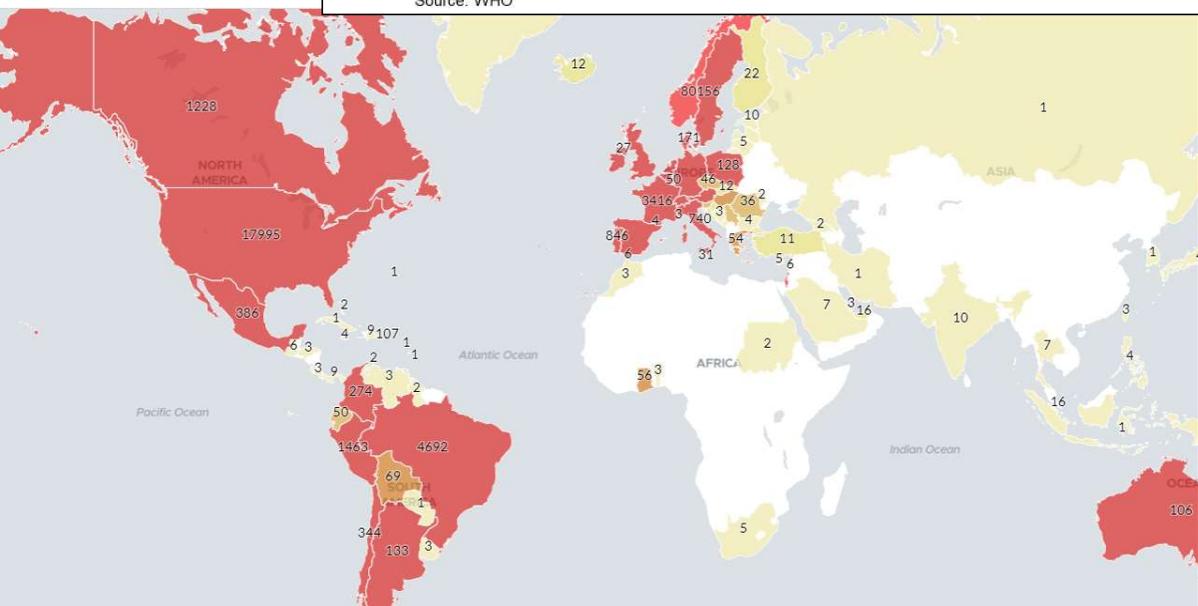
# Variola du singe, Monkeypox



Since May, 2022: unprecedented number of MPX cases and geographical distribution, H-to-H transmission, acquired outside Africa

Public Health Emergency of International Concern: 23 July 2022

As of August 31, 2022:  
**> 50 000 confirmed cases**  
**16 deaths (incl. 7 outside Africa)**  
**101 countries**

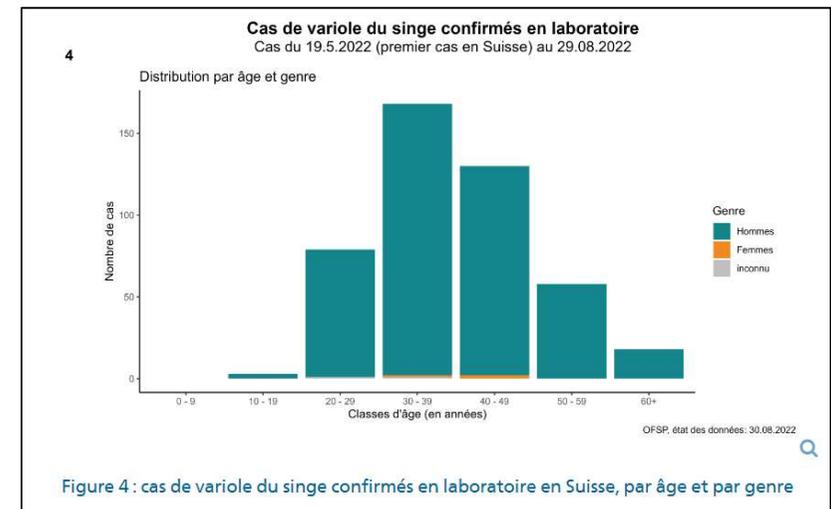
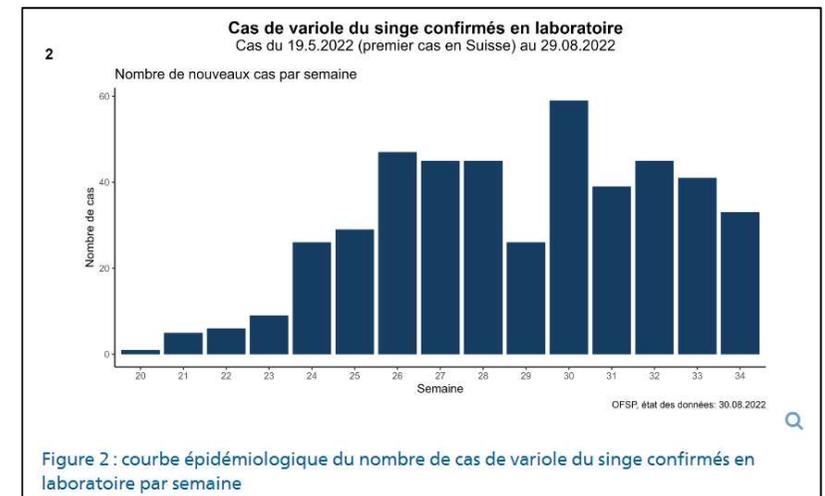
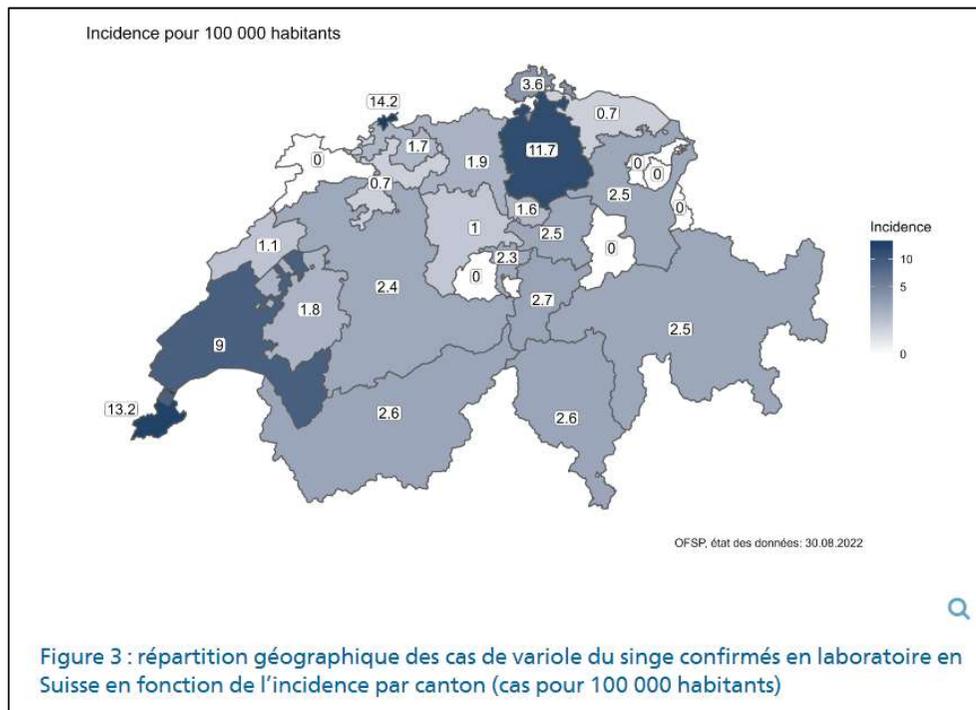


**≈ 90% of the cases in 10 countries:**  
**45% of the total cases in Europe**  
**98% in Europe + N and S America**  
 USA > 17 000 cases  
 Spain > 6 500 cases  
 Brazil ≈ 4 500 cases  
 Germany, France, UK ≈ 3 500 cases  
 Peru ≈ 1 500 cases  
 Canada, Netherlands, Portugal ≈ 1 200 cases  
**Less than 0.1% of the cases reported in Africa**

<https://www.ilpandacentrostudio.it/uk.html>; WHO Epidemiological Update 31 August, 2022

# En Suisse

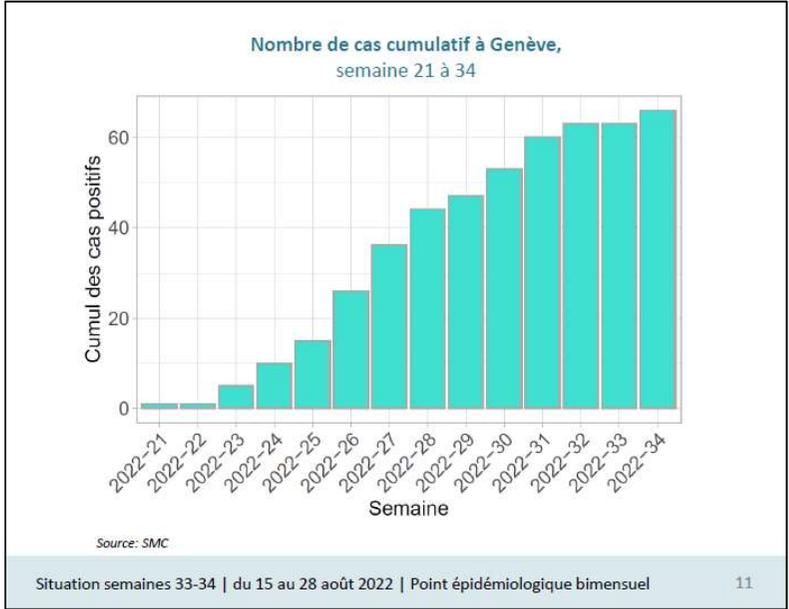
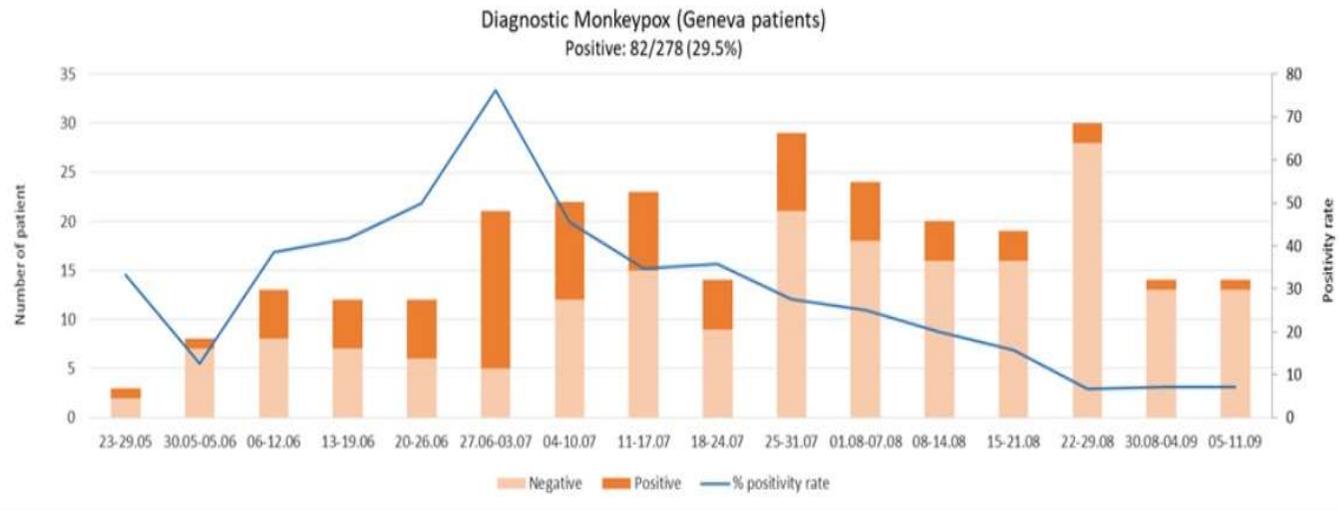
- 469 cas au 30 août 2022  
(1<sup>er</sup> cas le 19.05.2022)



<https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/krankheiten/ausbrueche-epidemien-pandemien/aktuelle-ausbrueche-epidemien/affenpocken.html>

# A Genève

Diminution du nombre de nouveaux cas  
→ sous-détection plutôt que ralentissement épidémiologique (?)



# Diagnostic différentiel

- Varicelle/zona
- Pieds/Mains/Bouche
- Syphilis
- Gonococcémie
- Et tout ce qui peut faire un rash avec EF

→ 1<sup>er</sup> Tri peut se faire sur anamnèse et sur l'aspect des lésions



## Dans les années 80:



Quels pays, quels laboratoires possèdent des stocks de virus de manière illégale?

- militarisation par les russes à VECTOR
- production de 20 tonnes (?) à Koltsovo, Zagorsk et Pokrov
- déplacement du stock officiel sans autorisation de l'OMS, de Moscou à Koltsovo

# Scenarii d'attaques biologiques

- Ependage d'un aérosol: voie aérienne, diffuseur portable, dans système de climatisation, etc...
- Colis, lettres contaminées
- Vecteurs humains, commando kamikaze



- Suite aux attentats du 11 septembre 2001 et aux lettres piégées à l'antrax, les USA et la France en particulier ont décidé de relancer la production de vaccins anti-variologiques car la quantité de stocks est jugée trop faible.



# Les virus « artificiels »

- Les biotechnologies actuelles permettent de manipuler aisément les acides nucléiques
- Modifications dans les génomes des eucaryotes (**CRISPR-Cas9**), procaryotes et virus
- Insertions, délétions de bases ou de régions génomiques
- Créations de virus inexistantes dans la nature
- Buts: études des mécanismes viraux, thérapies géniques, développement de vaccins, expression de protéines recombinantes
- Certains projets soulèvent des problèmes d'éthiques et de biosécurité

## Le "supervirus H5N1" censuré ?

Partager 4

Votre avis :

Inquiétant 6

Intéressant 2

Etonnant

Info rédaction, publiée le 22 décembre 2011



En septembre dernier, le laboratoire néerlandais dirigé par le professeur Ron Fouchier avait annoncé avoir créé un virus mutant H5N1, des suites d'une étude sur la grippe aviaire. Ce super virus serait capable de se transmettre facilement entre mammifères et notamment entre hommes et il pourrait décimer la moitié de l'humanité. Les scientifiques s'inquiètent du cordon médiatique autour de cette arme potentielle.

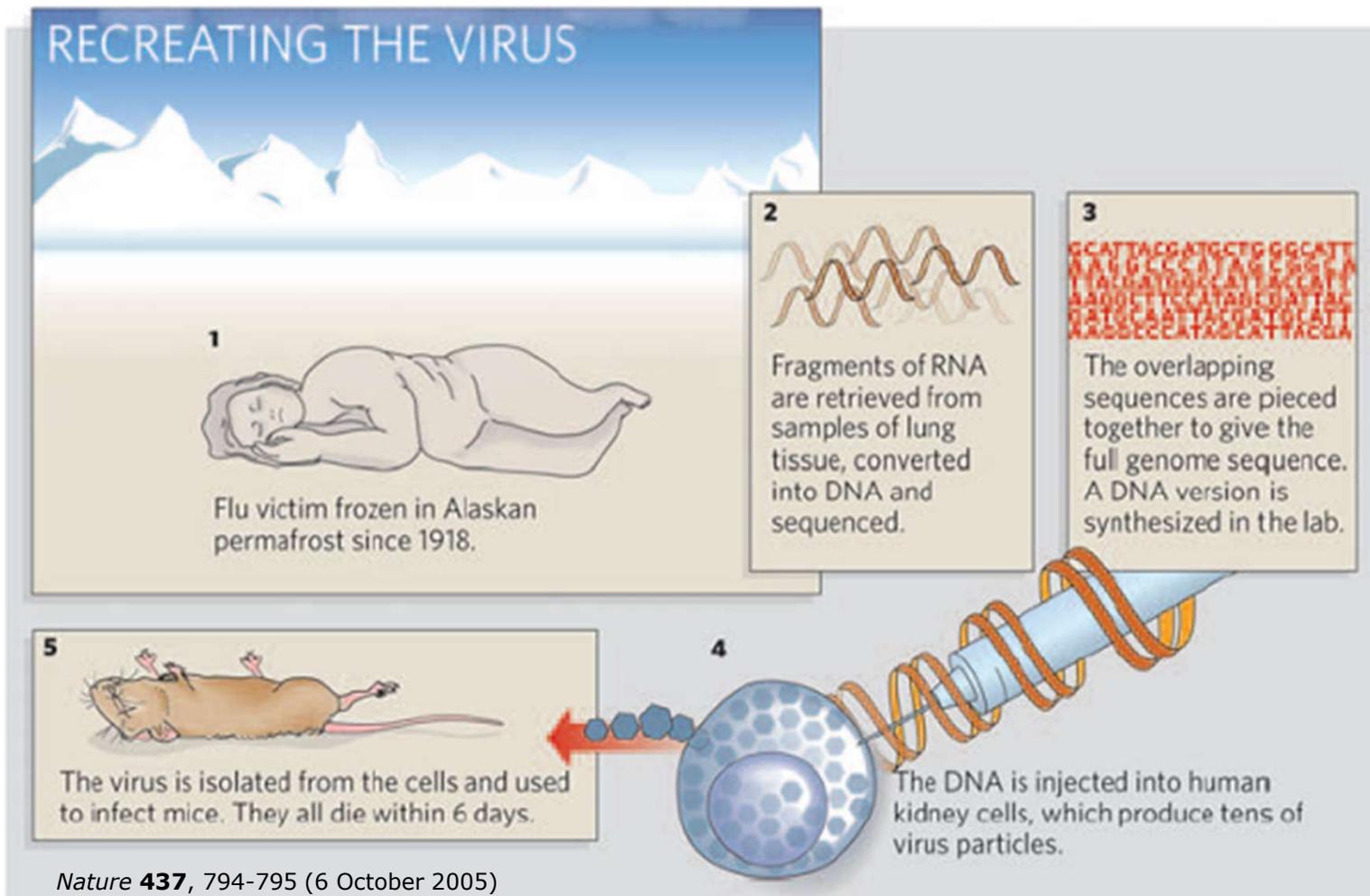
Les revues scientifiques "Science"

Début avril 2012: l'Agence américaine de Biosécurité ou National Science Advisory Board for Biosecurity (NSABB) autorise la publication des études du virologue.

Fin avril: le gouvernement néerlandais vient finalement de donner sa « bénédiction », sous forme de « licence d'exportation » pour la diffusion des travaux dans le journal Science.

Maintenant, le choix des autorités américaines se révèlent comme le plus judicieux pour apaiser les esprits. On pourrait penser que le Bureau national Américain de la Science pour la Biosécurité auraient opter pour une censure positive afin d'éviter un mouvement de panique généralisé. Mais la question reste entière...

# Résurrection du virus de la grippe espagnole par génie génétique 87 ans après la pandémie de 1918

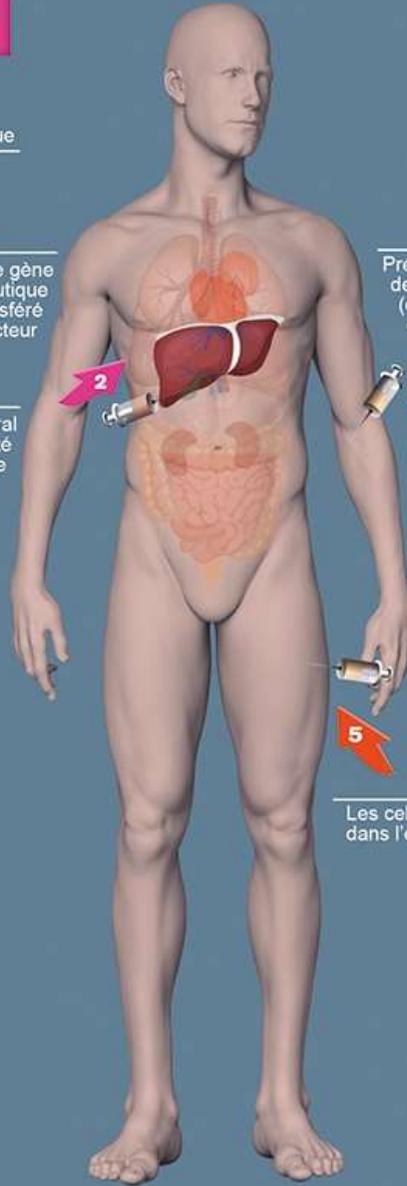


### Modification des cellules *IN VIVO*



Le gène thérapeutique est transféré dans un vecteur

Le vecteur viral est directement injecté dans l'organe cible



Prélèvement de cellules souches (dans le sang ou la moelle osseuse)

### Modification des cellules *EX VIVO*



Vecteur viral



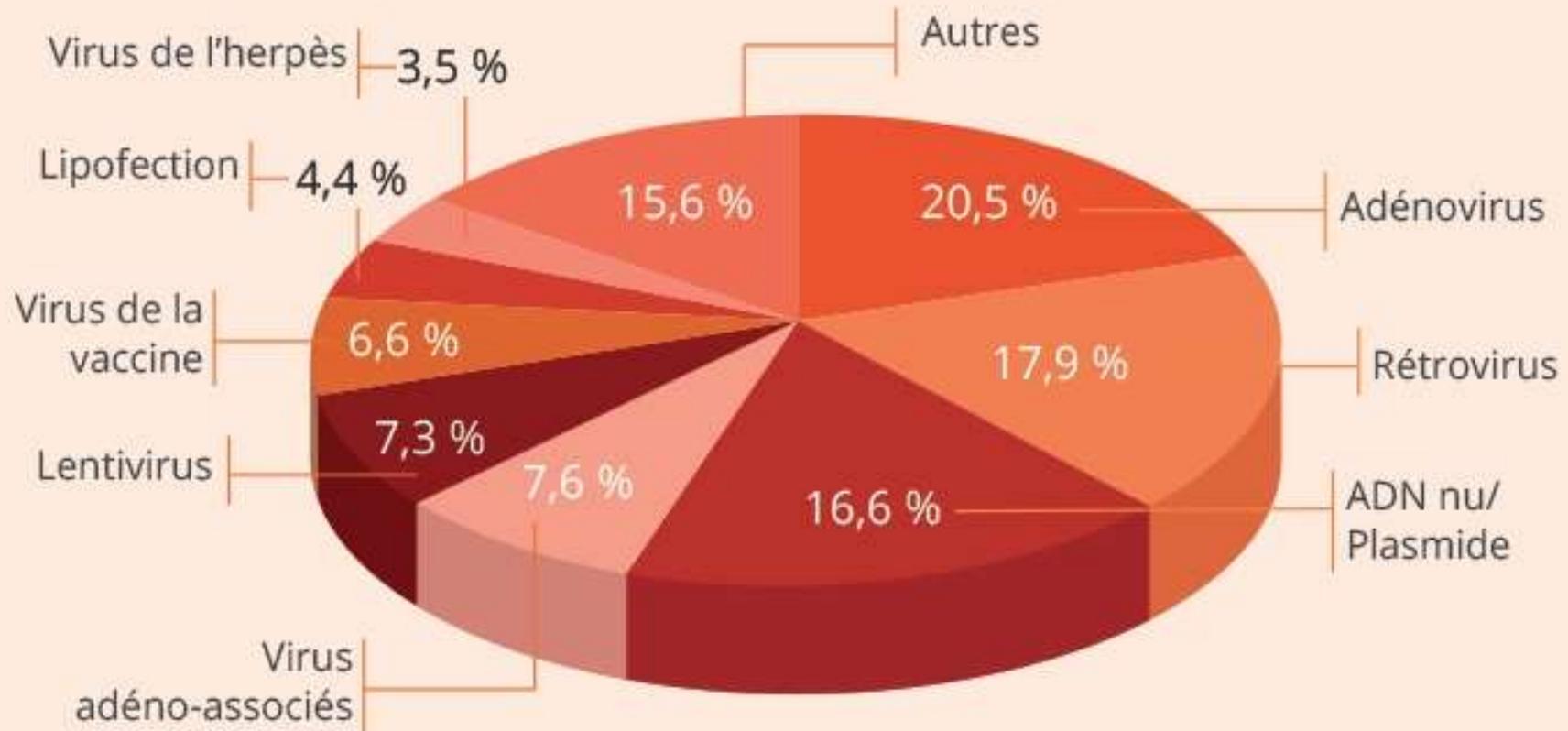
3 Le vecteur viral pénètre dans les cellules prélevées chez le patient



4 Les cellules se multiplient et expriment le gène thérapeutique

5 Les cellules sont réinjectées dans l'organisme du patient

### Vecteurs utilisés lors des essais cliniques de thérapie génique (1989-2017)



Source : *The Journal of Gene Medicine Clinical, Gene Therapy Clinical Trials Worldwide*

Exemple: un premier virus oncolytique, issu d'une souche du virus de l'herpès, a obtenu une autorisation de mise sur le marché en 2015 (Imlygic). Il est indiqué dans le traitement du mélanome

Merci pour votre attention et bonne santé!

