

DIAGNOSTIC  
DES  
MALADIES A VIRUS

R. SOHIER

**R. SOHIER**

**DIAGNOSTIC  
DES  
MALADIES A VIRUS**

**ÉDITIONS MÉDICALES FLAMMARION**

20, rue de Vaugirard, PARIS-VI<sup>e</sup>

*DANS LA MÊME COLLECTION :*

**L'EXPLORATION FONCTIONNELLE PULMONAIRE**, par H. DENOLIN,  
P. SADOUL et N. G. M. ORIE.

*A LA MÊME LIBRAIRIE :*

**BACTÉRIOLOGIE MÉDICALE**, par J. DUMAS et les CHEFS DE SERVICE DE  
L'INSTITUT PASTEUR.

**MANUEL DE TECHNIQUES BACTÉRIOLOGIQUES**, par R. BUTTIAUX,  
H. BEERENS et A. TACQUET.

Droits de traduction et d'adaptation  
réservés pour tous pays.

© 1964, text and illustration by ERNEST FLAMMARION

Printed in France.

DIAGNOSTIC  
DES  
MALADIES A VIRUS

R. SOHIER



**R. SOHIER**

**DIAGNOSTIC  
DES  
MALADIES A VIRUS**

**ÉDITIONS MÉDICALES FLAMMARION**

**20, rue de Vaugirard, PARIS-VI<sup>e</sup>**

*DANS LA MÊME COLLECTION :*

**L'EXPLORATION FONCTIONNELLE PULMONAIRE**, par H. DENOLIN,  
P. SADOUL et N. G. M. ORIE.

*A LA MÊME LIBRAIRIE :*

**BACTÉRIOLOGIE MÉDICALE**, par J. DUMAS et les CHEFS DE SERVICE DE  
L'INSTITUT PASTEUR.

**MANUEL DE TECHNIQUES BACTÉRIOLOGIQUES**, par R. BUTTIAUX,  
H. BEERENS et A. TACQUET.

Droits de traduction et d'adaptation  
réservés pour tous pays.

© 1964, text and illustration by ERNEST FLAMMARION

Printed in France.

Ont collaboré à cet ouvrage :

**ROGER SOHIER**, Membre correspondant de l'Académie de Médecine, Professeur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon, Directeur technique de la section de Virologie du Laboratoire national de la Santé publique.

**YVETTE CHARDONNET**, Docteur ès Sciences naturelles, Chargée de recherches au Centre National de la Recherche Scientifique.

**CLAUDE CHASTEL**, Médecin-Commandant des Troupes de Marine, Biologiste des Hôpitaux des Armées, Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur du Cambodge.

**O. GERMAINE GAUDIN**, Chef de travaux à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon, Chef de laboratoire (Virologie) au Laboratoire national de la Santé publique.

**ROBERT NETTER**, Ancien Chef de laboratoire des Instituts Pasteur d'Outre-Mer, Chef de section (Virologie) au Laboratoire national de la Santé publique.

**MICHEL PRUNIERAS**, Professeur agrégé, Maître de recherches à l'Institut National d'Hygiène.

**JEAN THIVOLET**, Médecin des Hôpitaux de Lyon, Maître de conférences agrégé d'Hygiène à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon.

Die ...

## INTRODUCTION

Si ce livre avait été conçu initialement pour les biologistes appelés à mettre en œuvre les différentes techniques de laboratoire permettant le diagnostic des maladies à virus de l'homme, il est apparu au cours de sa rédaction qu'en l'absence d'ouvrage en langue française traitant spécialement de ces maladies, il pouvait être utile de fournir également aux médecins les informations pouvant les aider à résoudre plus facilement les problèmes posés par les différentes infections à virus.

On trouvera donc dans cet ouvrage non seulement tous les détails des techniques utilisables pour l'isolement et l'identification des virus ainsi que pour le diagnostic indirect par les réactions sérologiques, mais aussi les faits essentiels que doivent connaître les cliniciens, les épidémiologistes et les médecins chargés de la Santé publique pour identifier rapidement les formes cliniques très variées des maladies virales. Ainsi dans chaque chapitre seront indiqués les caractères cliniques, épidémiologiques nécessaires pour orienter un diagnostic, effectuer les recherches que doit comporter toute enquête épidémiologique, procéder en temps voulu aux prélèvements permettant au biologiste de choisir les méthodes conduisant le plus rapidement possible à l'identification du virus en cause.

Il ne pouvait être question de décrire en détail toutes les techniques proposées actuellement; aussi seules ont été données, avec les précisions désirables pour leur mise en œuvre, celles qui nous paraissaient pouvoir être retenues non seulement en fonction des publications dont elles ont fait l'objet, mais aussi des résultats qu'elles ont donnés dans notre laboratoire. Les autres ont cependant été indiquées avec les références bibliographiques permettant d'en connaître les modalités d'emploi. En outre, lorsque certaines propriétés des virus méritaient de retenir l'attention, pour des raisons autres que des applications immédiates au diagnostic, elles ont été signalées.

Les critères que nous avons fixés pour le choix des méthodes ont rendu nécessaire un grand nombre de contrôles et de recherches qui n'auraient pu être effectués sans l'aide de nos collaborateurs et collaboratrices. J'exprime ma reconnaissance à celles et à ceux qui ont participé à ces travaux ou les ont dirigés ou ont collaboré à la rédaction de quelques chapitres de ce livre, à M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> Michèle Henry, aux D<sup>rs</sup> Kratchko, Sepetdjian et Terrailon et au D<sup>r</sup> vétérinaire Chauvineau; à M<sup>r</sup> Gazzolo; à nos aides-techniques principales M<sup>me</sup> Thal et M<sup>lle</sup> N. Grataloup; à nos aides-techniques M<sup>me</sup> J. Gramusset-Freydier,

M<sup>me</sup> Sublet, M<sup>lle</sup> G. Blondeau, M<sup>lle</sup> M.-C. David, M<sup>lle</sup> D. Vacher ; aux aides de laboratoire M<sup>lles</sup> M. Casson, M. Forestier, J. Millon, C. Isnel, M<sup>me</sup> Platel-Blain, M<sup>lle</sup> C. Schon et également M<sup>mes</sup> M. Besnier, Brun et Forestier ainsi que notre aide-technique mécanicien M. Rousset.

La plupart des photomicrographies ont été faites dans notre laboratoire par les D<sup>rs</sup> Prunieras, Thivolet, Chardonnet et M<sup>lle</sup> Chevalier-Jacquemont ; un grand nombre de dessins et de courbes par M<sup>lle</sup> C. Pons, ce dont je leur suis reconnaissant.

Je voudrais également que M<sup>me</sup> Y. Perrin, parfaite secrétaire médicale, trouve ici de vifs remerciements pour son aide précieuse au cours de la dactylographie des textes et des bibliographies.

Il est toujours décevant pour l'auteur d'un livre de biologie ou de médecine de constater que, peu après sa parution, il est nécessaire de procéder à des rectifications ou additions souvent importantes en raison de la rapidité avec laquelle progressent nos connaissances, aussi souhaitons-nous que ce livre comporte des mises à jour annuelles.

Une telle solution a pu être adoptée grâce à l'accueil qu'ont bien voulu réserver à notre travail le P<sup>r</sup> Pasteur-Vallery-Radot et le P<sup>r</sup> Jean Hamburger : je les prie de croire à ma sincère gratitude.

Je remercie vivement les Éditions Flammarion et en particulier M<sup>me</sup> Rousseau et M. le D<sup>r</sup> Rousseau pour le soin qu'ils ont apporté à son édition.

Je garde l'espoir que les mises à jour seront dues rarement aux imperfections inévitables dans un tel livre, mais le plus souvent aux progrès incessants réalisés en virologie puisque dans ce domaine, comme dans bien d'autres en biologie, tout travail reste inachevé : ce que ne sauraient regretter ceux qui abordent encore la recherche avec assez de curiosité, d'enthousiasme et de désintéressement pour y trouver des joies profondes.

R. SOHIER

Les Écharmeaux, février 1964.

PREMIÈRE PARTIE

**PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES ET CLASSIFICATION**

## PREMIERE PARTIE

## PROBLEME GENERAL ET CLASSEMENT

On se propose de résoudre le problème de la détermination des courbes algébriques qui sont tangentes à une courbe donnée  $C$  d'ordre  $n$  et qui ont un point double en un point donné  $P$  de la courbe  $C$ . On suppose que  $C$  n'est pas une courbe à point double en  $P$ . On suppose aussi que  $C$  n'est pas une courbe à point triple en  $P$ . On suppose enfin que  $C$  n'est pas une courbe à point multiple en  $P$ . On suppose que  $C$  est une courbe lisse en  $P$ . On suppose que  $C$  est une courbe à point double en  $P$ . On suppose que  $C$  est une courbe à point triple en  $P$ . On suppose que  $C$  est une courbe à point multiple en  $P$ .

## NATURE ET CLASSIFICATION DES VIRUS

par R. Sohier et Y. Chardonnet

Si la notion de virus est née de l'existence chez les bactéries, les plantes, les animaux et les hommes de maladies infectieuses qu'il était possible de transmettre en inoculant des produits filtrés ne contenant aucun micro-organisme visible au microscope optique, ce qui amenait à définir les « ultra-virus » par leur petite taille et leur filtrabilité, ils apparaissent aujourd'hui grâce aux méthodes biochimiques, biophysiques et immunologiques comme la plus petite unité biologique capable de manifester les caractères essentiels de la vie, dans la mesure cependant où lui sont données les conditions nécessaires et suffisantes pour sa multiplication.

En effet, si les virus peuvent être constitués simplement par un noyau central d'acide nucléique qui en constitue l'élément essentiel, entouré d'une enveloppe protéique, on sait qu'aucun d'eux n'est capable de se multiplier ni de présenter des manifestations de vie s'il n'a pas la possibilité de pénétrer dans une cellule vivante, ce qui implique pour eux la servitude d'un *parasitisme obligatoire*.

Un virus apparaît alors comme une structure macromoléculaire d'acide nucléique et de protéine capable de donner à une cellule sensible des informations génétiques. L'acide nucléique viral — dont on a montré que dans certaines conditions il pouvait agir seul — impose sa structure à la cellule qui sera alors amenée à reproduire des répliques du virus avec les conséquences que cette multiplication pourra avoir sur son devenir selon qu'elle pourra le tolérer, se transformer ou succomber.

La grande simplicité apparente des virus n'exclut pas cependant l'existence de structures diverses permettant de distinguer entre eux les différents virus connus. Elles ont pu être mises en évidence en particulier grâce au microscope électronique. On décelait d'abord des formes différentes, puis on précisait certains détails de leurs contours par les méthodes d'ombrage métallique, on mettait ensuite en évidence certains profils de la particule virale en utilisant l'acide phosphotungstique et l'acétate d'uranyl, enfin on mettait au point une technique dite de « coloration négative » comportant en quelque sorte l'inclusion du virus dans une couche de phosphotungstate de potassium opaque aux élec-

trons, faisant apparaître distinctement leur structure. Ainsi le « virion » ou « particule infectieuse » apparaissait constitué d'un acide nucléique entouré d'une « capsid » ou coque protéinique symétrique constituée de « capsomères », éléments qui d'ailleurs, après séparation de la capsid, peuvent garder leur configuration.

Dans le même temps les études biochimiques révélaient que certains virus renfermaient des lipides et des glucides. Elles mettaient aussi en évidence l'existence du matériel génétique qui pouvait être soit un acide ribonucléique (RNA) (1), soit un acide désoxyribonucléique (DNA) (2). Elles permettaient également, en se référant en particulier aux modifications du pouvoir infectieux des particules virales sous l'action de différents produits, de connaître la sensibilité ou la résistance des différents virus connus, à l'éther, aux variations du pH et aussi à la chaleur. On ne perdait pas de vue pour autant les notions de taille des particules ainsi que certaines manifestations de leur pouvoir pathogène, voire même certaines modalités de leur introduction chez l'hôte.

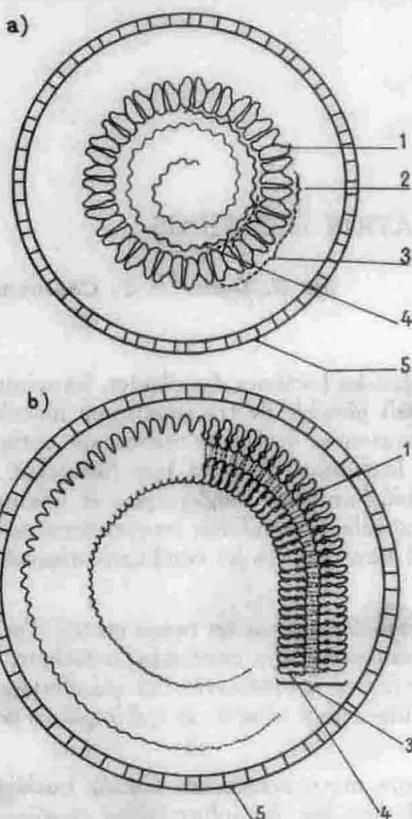


FIG. 1. — Section schématique d'un virion avec une nucléocapside icosaédrale (a) et d'un virion avec une nucléocapside hélicoïdale (b).

On doit remarquer que, bien que chaque capsid soit constituée d'unités identiques, toutes ces unités ne sont pas disposées géométriquement dans la coque icosaédrale ou sur l'hélice.

1, unité structurale ; 2, unité morphologique ou capsomère ; 3, capsid ; 4, acide nucléique ; 5, enveloppe.

(D'après Basic Mechanisms in animal virus biology ; Cold spring Harbor Symposia on quantitative biology ; Cold spring Harbor, L. I., New York, 1962. D. L. D. CASPAR, R. DULBECCO, A. KLUG, A. LWOFF, M. G. P. STOKER, P. TOURNIER et P. WILDY.)

C'est en fonction de ces divers caractères qu'ont été proposées successivement les classifications que nous croyons utile de rappeler, soit brièvement pour les premières, soit plus en détail, et en reproduisant les tableaux présentés par leurs auteurs, pour les plus récentes.

Le Cinquième Congrès International de Microbiologie de Rio de Janeiro (1950) définit cinq groupes de virus (Andrewes, 1951) [1] : le groupe des virus de la psittacose-lymphogranulomatose, les poxvirus, les virus pathogènes des insectes, les virus grippaux et les virus des Arthropodes.

(1) On voudra bien lire désormais pour RNA : acide ribonucléique et pour DNA : acide désoxyribonucléique, parce que ces initiales nous paraissent plus commodes pour désigner ces acides nucléiques, et ceci en accord avec des biochimistes particulièrement qualifiés.

Au sixième Congrès International de Microbiologie de Rome (1953), on reconnaît les groupes de virus suivants (Andrewes, 1954) [2] : les poxvirus, les virus grippaux, les virus des insectes, les virus poliomyélitiques et les virus herpétiques.

Bang (1955) [3] propose une classification des virus basée sur la morphologie : le groupe des virus de la psittacose-lymphogranulomatose, le groupe des *poxvirus* (vaccin, variole, myxomatose, molluscum contagiosum, herpès), le groupe des virus de la grippe, des oreillons, de la maladie de Newcastle, le groupe des virus tumorigènes (virus de la verrue, virus de Rous), le groupe des virus provoquant des encéphalites (encéphalomyélite équine, encéphalomyocardite) et le groupe des virus poliomyélitiques.

Burnet en 1960 [4] proposait la classification suivante en groupes :

- 1) Groupe des *Magnovirus* pour le groupe psittacose-lymphogranulomatose vénérienne.
- 2) Groupe des *Poxvirus*.
- 3) Groupe des virus *herpétiques* (avec peut-être un sous-groupe pour le virus des inclusions intranucléaires des glandes salivaires).
- 4) Groupe des virus de la *rougeole*.
- 5) Groupe de la *rage* avec un seul représentant.
- 6) Groupe des *adénovirus*.
- 7) Groupe des *myxovirus*.
- 8) Groupe des *arbovirus*.
- 9) Groupe des *entérovirus* comprenant les virus poliomyélitiques, les virus Coxsackie A et B et les virus Echo.

Il envisageait l'addition ultérieure des virus de l'hépatite infectieuse et peut-être de la rubéole et de la mononucléose infectieuse, groupés sous le terme de *mésovirus* en raison de leur affinité pour le tissu mésenchymateux. Un autre groupe serait celui des *virus du coryza*.

Cooper en 1961 [5] avait proposé une intéressante classification que nous croyons utile d'indiquer en détail dans le tableau I, car elle a servi de base à l'une des plus récentes présentée dans le tableau III.

Par la suite, des rapprochements étaient effectués entre certains virus et c'est ainsi que Melnick (1962) [6] regroupe les virus du papillome humain et le polyome de la souris et le virus simien SV 40 sous le nom de *Papova group*.

De même Melnick et coll. (1963) [7] avaient proposé d'appeler *Picornavirus* tous les entérovirus (Echo — sauf Echo 28 —, Coxsackie A et B, polio), plus les virus ERC (Echo 28, rhinovirus et coryzavirus).

Actuellement et pour nous limiter aux plus importantes, trois classifications paraissent devoir être retenues qui méritent d'être données avec quelques détails.

### Classification de Andrewes (1962) [8]

Andrewes a décrit sept groupes de virus :

1) Les *poxvirus* comprenant 5 sous-groupes : les virus varioliques, les virus affectant les ongulés, les virus aviaires, les virus myxomateux et les virus divers tel que *molluscum contagiosum*.

2) Les *nitavirus* (ou « Herpès virus ») groupant des virus contenant du DNA, sensibles à l'éther, et dont la multiplication intranucléaire aboutit à la formation d'inclusions type A avec 4 sous-groupes : les virus de l'herpès, les virus cytomégaliqes, les virus aviaires et les virus divers non classés.

3) Les *adénovirus* forment un groupe homogène facilement reconnaissable.

4) Les virus du groupe papillome-polyome ou *papova-virus*, comprenant le virus du papillome de l'homme et de divers animaux, du polyome, le virus simien SV 40, un virus du rat et le virus K.

5) Les *myxovirus* contenant du RNA ; parmi eux figurent : les virus de la grippe vraie A, B et C, les paramyxovirus avec le virus des oreillons, le virus de la maladie de Newcastle, les virus para-influenzæ 1, 2, 3 et 4, le virus de la rougeole et les virus des tumeurs aviaires.

6) Les *arbovirus* ou virus transmis par les Arthropodes avec les importants groupes A, B et C et d'autres groupes moins importants.

7) Les *naniavirus* ou « *Picornavirus* » contenant du RNA parmi lesquels trouvent place les entérovirus poliomyélitiques, les virus Coxsackie, les virus Echo de l'homme et des animaux, les rhinovirus et les virus des encéphalomyocardites.

Enfin restent un certain nombre de *virus non classés* tels que les virus de la rage, de la chorio-méningite lymphocytaire.

### Classification de Lwoff, Horne et Tournier [9] [10] [13]

Prenant pour base les caractéristiques moléculaires du virion, elle groupe les virus en tenant compte :

de la nature du matériel génétique des virus,

du type de symétrie de la capsidie,

de la présence ou de l'absence d'enveloppe péricapsidale,

du nombre de capsomères pour les virus à symétrie cubique,

du diamètre de la capsidie pour les virus à symétrie hélicoïdale (voir tableau II).

### Classification de Hamparian, Hilleman et Ketler (1963) [11]

Elle tient compte des critères retenus par Cooper (1961) [5], mais aussi de l'influence du pH et en particulier de la sensibilité ou de la résistance à l'acidité ( $pH_3$ ) (tableaux I et III).

Il peut être utile de donner, ainsi que l'ont fait Hamparian et coll. [11], quelques