

## INTRODUCTION

Les infections respiratoires aiguës (IRA) sont une cause majeure de morbidité et de mortalité dans le monde avec une incidence pédiatrique importante (Lozano *et al.*, 2012). Elles peuvent toucher les voies respiratoires supérieures (IRVAS) pour donner des infections de type rhinopharyngite, angine, otite, sinusite maxillaire aiguë, laryngite, rhume, épiglottite ou celles inférieures (IRVB) pour générer des infections de type bronchite ou trachéobronchite aiguë, bronchiolite ou une pneumonie. Les IVRB sont parmi les principales causes d'hospitalisation et de décès chez les enfants de moins de 5 ans dans le monde, particulièrement dans les pays en voie de développement (Bryce *et al.*, 2005).

Les étiologies de ces infections respiratoires sont principalement de deux types : viral et/ou bactérien (Heikkinen *et al.*, 2003).

Par rapport à l'étiologie virale, les principaux virus rencontrés sont les virus de la grippe, les virus parainfluenza, les adénovirus (AdV), les métapneumovirus (MPV), le virus respiratoire syncytial (VRS), les rhinovirus, les coronavirus et les entérovirus. Les résultats obtenus à travers différentes études montrent globalement que les virus grippaux, le VRS, et les rhinovirus sont les causes virales prédominantes des syndromes respiratoires chez les enfants âgés de moins de 5 ans (Razanajatovo *et al.*, 2009). Ces infections peuvent être sévères surtout chez les personnes âgées et les enfants. (Freymutha *et al.*, 2007) d'où l'importance de la surveillance virologique pour orienter la thérapie et aussi avoir des données épidémiologiques qui pourront aider à mettre en place une politique sanitaire efficace.

- Au Sénégal, depuis 2012, les résultats obtenus à partir du réseau de surveillance sentinelle de la grippe et des autres virus respiratoires ont montré une grande diversité des virus respiratoires avec une prédominance des adénovirus chez les patients souffrant d'un syndrome grippal. L'importance de ces virus a motivé ce travail de Master qui a pour objectif de dresser leur profil épidémiologique et aussi d'identifier les génotypes adénoviraux qui ont circulé au Sénégal entre 2012 et 2015. Pour ce faire nous allons Apprécier la prévalence des adénovirus circulant au Sénégal entre (2012-2015);

Caractériser génétiquement les souches qui ont circulé au Sénégal à cette période;  
Observer le profil de circulation annuel ainsi que d'autres paramètres épidémiologiques.

Le plan de ce travail est le suivant, dans un premier temps nous essayerons de faire des généralités sur les Adénovirus, dans un second temps nous présentons l'outillage utilisé pour extraire, détecter et caractériser les Adénovirus et enfin nous essayerons de présenter nos résultats en les discutant.

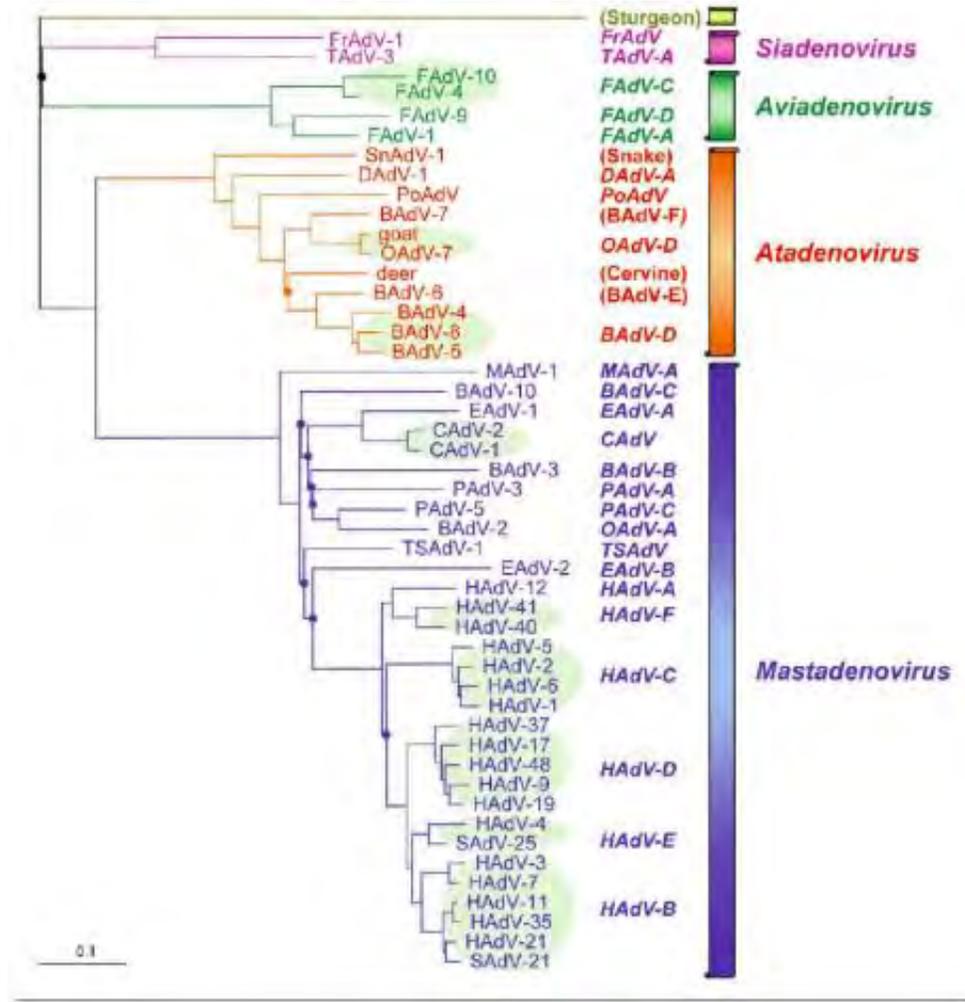
# **CHAPITRE I : GENERALITES SUR LES ADENOVIRUS**

## **I. Le genre adénovirus : Historique**

Les Adénovirus ont été mis en évidence en 1953 par [Rowe et al.](#) à partir de fragments d'amygdale d'enfants puis en 1954 par Hilleman et Werner chez des militaires souffrant d'infections respiratoires aiguës. Après mise en culture, les tissus dégénéraient en 2 et 3 semaines avec des anomalies morphologiques au niveau des cellules. Un agent viral transmissible a été isolé. Dénommé d'abord AD (Adenoid Degenerating), ARG (Acute Respiratory Disease), RI (Respiratory Illness) ou encore APC (Adenoidal Pharygeal Conjunctival), cet agent pathogène est finalement désigné depuis 1956 sous le nom d'adénovirus à cause de sa présence dans les amygdales (« adeno » signifie glande en grec). A l'heure actuelle, plus d'une centaine de souches ont été identifiées. L'Adénovirus existe probablement depuis plusieurs millions d'années ([Benko and Harrach, 2003](#)). Ces virus à ADN double brin non enveloppé, contient une capsidie icosaédrique et est divisé en quatre genres principaux différenciables par leur organisation génomique. La famille des Adenoviridae comprend aujourd'hui 4 genres retrouvés au sein des 4 principales classes de vertébrés. Ainsi, on distingue les *Mastadenovirus* (hommes, singes, bovins, ovins, porcs, équidés), les *Aviadenovirus* (oiseaux), les *Atadenovirus* (oiseaux, reptiles, mammifères ruminants et marsupiaux) et les *Siadenovirus* (oiseaux et amphibiens) ([Figure 1](#)). Un seul adénovirus (*Ichadenovirus*) est connu pour infecter le poisson ; plus éloigné génétiquement des 4 premiers genres, il pourrait constituer le dernier genre connu à ce jour ([Benko et al., 2002](#); [Davison et al., 2003](#)) . Les Adénovirus ont donc évolué conjointement avec ses hôtes vertébrés et partage un ancêtre commun avec les entérobactériophages de la famille des *Tectiviridae* (PRD1) ([Benko et al., 2003](#) ; [Kovacs et al., 2011](#)). Le genre des *Mastadenovirus* infectant les humains comprend 7 sous-groupes (A à G), subdivisés en 57 sérotypes ([Reddy et al., 2006](#) ; [Sharma et al., 2009](#) ; [Tong et al., 2010](#) ; [Walsh et al., 2011](#) ; [Benko et al., 2000 in Chen et al., 2015](#)) classés selon des critères biochimiques, biologiques et pathologiques ([Tableau 1](#)). Ces critères prennent en compte :

- la taille et le contenu en bases G + C du génome ;
- les données antigéniques (groupes d'hémagglutination) ;
- la longueur de la protéine de capsidie fibre ;
- le degré d'homologie de l'ADN ;

- le pouvoir oncogène chez le hamster nouveau-né.



**Figure 1** : Arbre phylogénétique des adénovirus basé sur les séquences d’acides aminés de l’hexon (Davison *et al.*, 2003).

Les membres d’un genre sont indiqués par la même couleur et se rapportent au nom de genre mentionné à l’extrême droite. Ceux qui appartiennent à la même espèce sont regroupés par les ovales de couleur verte. A la fin des branches se trouve indiqué l’abréviation du nom de chacun des virus et le nom des espèces qu’ils infectent est indiqué à leur droite en italique : **B**, bovin; **C**, canin; **D**, canard; **E**, équin; **F**, fowl ou volaille; **Fr**, frog ou grenouille; **H**, humain; **M**, murin; **O**, ovine; **P**, porcine; **Po**, possum ou opossum; **Sn**, snake ou serpent; **T**, turkey ou dinde; et **TS**, tree shrew ou musaraigne (*Ibid.*).

**Tableau I :** Classification des sérotypes adénoviraux au sein de différents sous-groupes (Nicklin *et al.*, 2005).

	Sérotypes	Structure de l'ADN			Pouvoir oncogène chez le rongeur	Type d'HA
		%G-C	%d'homologie	Taille de la fibre (nm)		
<b>A</b>	12, 18, 31	48	48-69	28-31	Forte	IV
<b>B1</b> <b>B2</b>	3, 7, 16, 21, 50 11, 14, 34, 35	51	89-94	9-11	Modéré	I
<b>C</b>	1, 2, 5, 6	58	99-100	23-31	Faible/nul	III
<b>D</b>	8, 9, 10, 13 15, 17, 19, 20 22 à 30, 32, 33, 36 à 39, 42 à 47	58	94-99	12-13	Faible/nul	II
<b>E</b>	4	58	-	17	Nul	III
<b>F</b> <b>G</b>	40, 41 52	49 55	62-69 ND	36 et 23 -	? ND	IV -

ND : non déterminé

## II. Les adénovirus humains

Les adénovirus humains (HAdV) appartiennent à la famille des Adenoviridae et au genre *Mastadenovirus*. Les AdV sont non enveloppés, icosaédriques, à ADN double brin. Leur génome varie entre 26 et 45 kb. La capsid virale est composée de deux types de capsomères: l'hexon et le penton (qui se compose de la base du penton et de la fibre) (Chen *et al.*, 2015).

Il est intéressant de noter que tous les sérotypes présents au sein d'un même sous-groupe adénoviral présentent de fortes homologies de séquences (supérieures à 70%). Ces sérotypes adénoviraux sont ensuite classés et définis par leur aptitude à être neutralisés par un antisérum

spécifique. Ce processus de neutralisation passe par la liaison des anticorps avec des protéines de la capsid adénovirale comme l'hexon et la fibre (Toogood *et al.*, 1992). Par ailleurs, les sérotypes vont être ordonnés selon 4 profils d'hémagglutination en fonction de leur capacité à agglutiner les érythrocytes de différentes espèces. On distingue ceux provoquant une agglutination complète des érythrocytes de singe (I) ou de rat (II), de ceux ne provoquant qu'une agglutination partielle (III) ou nulle (IV) des érythrocytes de rat (Tableau 1).

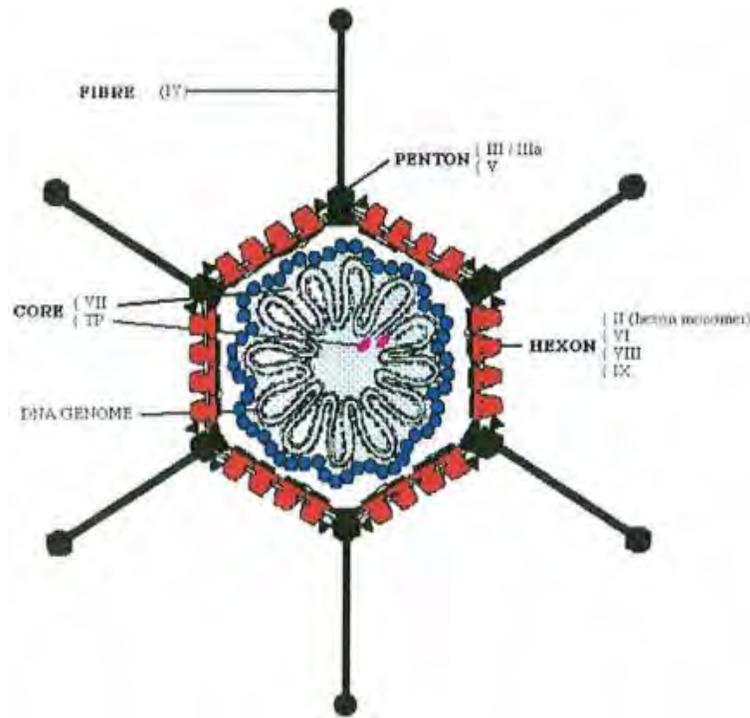
Les différents sous-groupes adénoviraux peuvent également être classés en fonction de leur pouvoir oncogène chez le rongeur. Les AdV les plus oncogènes appartiennent surtout aux sous-groupes A et B. Il est important de noter que la plupart des sérotypes adénoviraux ne sont pas oncogènes pour l'Homme. Ils peuvent néanmoins engendrer chez un individu immunocompétent des infections bénignes comme des pharyngites, des conjonctivites, des trachéobronchites ou encore des broncho-pneumopathies et des adénites méésentériques (Zhang *et Bergelson*, 2005). En revanche, chez les sujets immunodéprimés ou chez les enfants, l'AdV peut entraîner des complications et provoquer par exemple des pneumonies sévères pouvant dans certains cas mener à la mort.

Les Adénovirus sont caractérisés par un tropisme tissulaire multiple. Par exemple les AdV des sous-groupes B, C, E sont reconnus comme les principaux agents pathogènes responsables de l'infection des voies respiratoires, ceux du sous-groupe D du système oculaire, ou ceux des sous-groupes F et G du système gastro-intestinal (Chen *et al.*, 2015).

### III. Structure de l'adénovirus

Les AdV présentent une capsid icosaédrique avec 20 faces triangulaires et 12 sommets. Ces virus présentent une taille de l'ordre de 70 à 100 nm et sont constitués d'une capsid externe qui entoure le «core» (appelé aussi nucléoïde viral). Le core des AdV se compose de l'ADN viral mais également des protéines de structure V, VII, X (ou  $\mu$ ) (Campos *et al.*, 2007), d'une protéine terminale (Tp) située à chaque extrémité 5' de la molécule d'ADN et dont le rôle est d'initier la réplication du virus au niveau des origines de réplication (Inversed Terminal Repeat, ITR). Ce core possède également une protéase virale indispensable à la maturation des virions (Russell,

2000). Par ailleurs, il existe dans la région 5' du génome adénoviral une séquence d'encapsidation ( $\psi$ ,  $\Psi$ ) permettant au virus d'encapsider son génome (*ibid.*) (Figure 2). Le génome est constitué de gènes très conservés comme le gène de l'hexon, et de gènes très variables comme les gènes E (early) (Huraux *et al.*, 2003). L'absence d'enveloppe explique que les adénovirus résistent bien aux solvants lipidiques, ainsi qu'aux changements de température ou de pH.



**Figure 2 :** Représentation de l'adénovirus d'après Venard *et al.*, 2001.

## 1) Composition de la Capside

La capsidie du virus se constitue de protéines majeures (base du penton, hexon, fibre) organisées en 252 capsomères : 12 pentons (base du penton + fibre) situés aux 12 sommets de la capsidie et 240 hexons constituant les 20 faces de l'AdV (Ginsberg, *et al.*, 1966 ; Huraux *et al.*, 2003). La capsidie virale se compose également de protéines mineures (IIIa, VI, VIII, et IX) qui participent à sa stabilisation.

### a. La base du penton

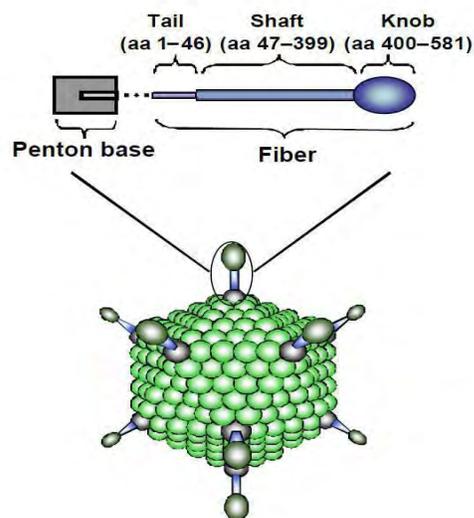
La base du penton, composée de cinq sous-unités de la protéine III se situe au niveau des douze sommets de la capsidie. Elle possède une structure polygonale due à la répétition de structures en

tonneaux  $\beta$  (jellyroll) à la base de chacune des sous-unités qui lui donnent une structure dense et stable. La partie supérieure du polygone contient pour l'essentiel des hélices  $\alpha$  et des boucles. Une propriété surprenante de la base du penton est qu'elle a la capacité de s'auto-assembler par 12, de façon symétrique pour former des dodécaèdres. Deux fonctions principales sont associées à la base du penton : l'encrage de la fibre et l'internalisation du virus dans les cellules humaines grâce à son interaction avec les intégrines cellulaires (Zubieta *et al.*, 2005 ; Silvestry *et al.*, 2009).

## b. La fibre

La fibre correspond à une protéine clef pour l'AdV puisqu'elle permet l'attachement du virus à la cellule hôte. Elle se compose de trois parties. Tout d'abord, la fibre présente une queue N-terminale flexible (Tail), attachée de manière non covalente à la base du penton *via* un motif (FNPVYPY) conservé chez la majorité des AdV (Zubieta *et al.*, 2005).

La fibre se prolonge ensuite par une tige centrale (Shaft) rigide, constituée d'un trimère de la protéine IV, organisé en une répétition de motifs « triple spirale bêta » comprenant 15 acides aminés chacun. La longueur de la tige peut varier en fonction des sérotypes. Cette variation de la longueur est liée au nombre de répétitions de ces motifs (Darr *et al.*, 2009). La tige se finit par un domaine globulaire à son extrémité C-terminale appelé tête ou bouton (knob). Ce domaine est responsable de l'interaction avec le récepteur primaire de l'AdV (Figure 3).



**Figure 3:** Représentation schématique des différentes parties du penton de l'AdV-5 (Xu *et al.*, 2005).

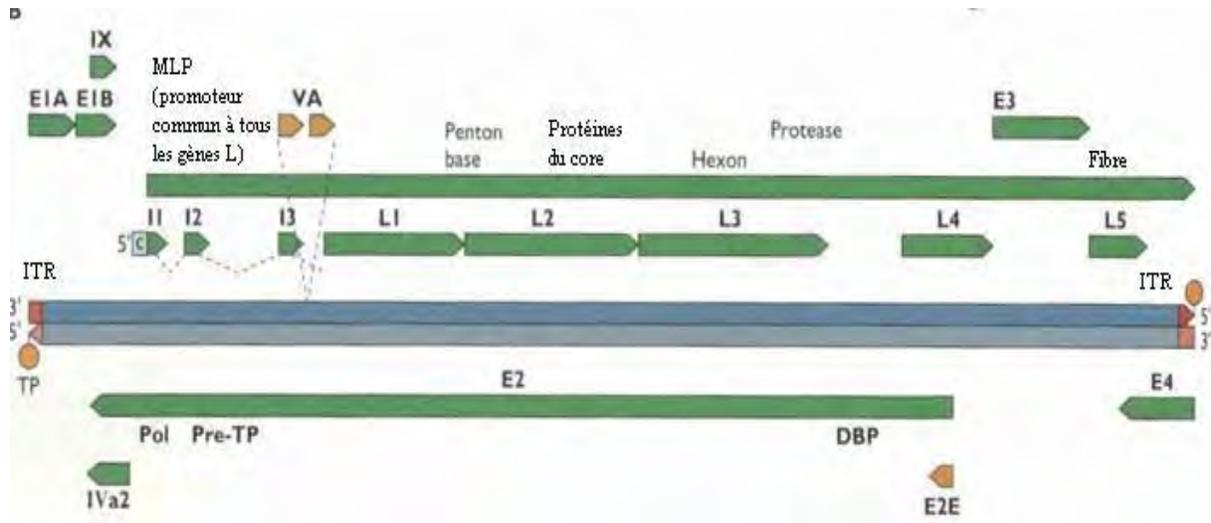
### c. L'hexon

Le capsomère hexon est considéré comme le complexe protéique le plus abondant du virus avec 720 copies (Van Oostrum, *et al.*, 1985). Il est constitué de trois sous-unités de la protéine II. La trimérisation de l'hexon, qui permet la formation de 240 capsomères, nécessite la présence d'une protéine chaperonne virale (L4-100K) (Hong *et al.*, 2005). Chaque monomère d'hexon possède une base hexagonale et un sommet triangulaire. Structuralement, chaque sous-unité qui constitue l'hexon comprend 2 motifs « sandwich » composés d'hélices alpha et de feuillets  $\beta$ . L'ensemble des 6 « sandwichs » forme dans le trimère une structure très stable appelée tonneau  $\beta$ , correspondant à la base hexagonale de l'hexon (Cusack, 2005). La présence des protéines mineures de capsid VI, VIII et IX permet de stabiliser les capsomères d'hexon. Outre cette structure stable, des boucles appelées L1 et L2 se projettent au sommet des monomères d'hexon. Celles-ci interagissent avec les trois monomères d'hexon pour former des « tours » à leurs sommets. Ces boucles contiennent 9 régions hypervariables (HVR) qui diffèrent d'un sérotype à l'autre, elles portent les déterminants antigéniques spécifiques de sérotypes (Mizuta *et al.*, 2009). De plus, certaines HVR sont capables, en interagissant avec leurs voisines, de relier les différents trimères d'hexon entre eux, ce qui permet une meilleure stabilité de la capsid virale.

## 2) Structure du Génome

Les génomes des AdV sont constitués d'une molécule d'ADN linéaire et bicaténaire, circularisée au cours de la réplication par une protéine terminale. Le génome viral contient deux origines de réplication, identiques, situées dans chaque séquence répétée inversée (ITR) de 43 à 369 nucléotides. La taille des génomes varie de 26 à 45 kpb (elle est d'environ 36 kpb pour les HAdV-2 et 5) et se subdivise en gènes précoces (E pour early), intermédiaires (codant les protéines IX et IVa2) et tardifs (L pour late), organisés en blocs de gènes fonctionnant en unités de transcription. Pendant la phase précoce, définie comme celle précédant la réplication de l'ADN viral, les ARN messagers (ARNm) sont transcrits à partir de six unités transcriptionnelles appelées E1A, E1B, E2A, E2B, E3 et E4, chacune possédant son propre promoteur. Dès le début de la réplication de l'ADN viral, l'unité transcriptionnelle majeure est activée et aboutit à

l'expression des protéines de structure du virus, à partir d'un promoteur unique appelé promoteur tardif majeur (ou MLP) (Molinier-Frenkel et Boulanger, 2003).



**Figure 4** : Organisation génomique de l'adénovirus de sérotype 2 avec ses régions précoces (E1 à E4), tardives (L1 à L5) et intermédiaires (IX, IVa2), ainsi que les deux régions transcrites en deux ARN de petite taille (*viral associated RNA* ou VA-RNA I and II) (Lecollinet, 2004)

### a. Le cycle viral

Les Adénovirus peuvent réaliser trois types de cycles différents dans une cellule hôte (Gemrot et Lefranc, 2009) :

- le cycle « lytique » ou « infectieux » qui aboutit à la production de nouvelles particules virales et à la lyse de la cellule infectée (cas d'une infection d'une cellule permissive) ;
- le cycle « abortif » n'aboutit à aucune particule virale (cas d'une infection d'une cellule non permissive) ;
- et le cycle « transformant » qui déclenche le développement de tumeurs cancéreuses (cas d'une infection d'une cellule permissive ou non).

Les Adénovirus infectent la cellule hôte en interagissant avec un certain nombre de récepteurs présents à la surface de celle-ci *via* ses protéines de capsid. Une fois dans la cellule, le virus va arrêter la synthèse protéique de son hôte et détourner la machinerie cellulaire pour permettre la réplication de son génome. Deux classes de gènes adénoviraux ont été décrites en fonction du

moment de leur expression au cours du cycle viral. Les gènes précoces (« Early » ou *E*) s'expriment avant la réplication du virus. Il s'agit des gènes E1A, E1B, E2, E3 et E4 dont le rôle va être de préparer au mieux la réplication du virus. Ils contrecarrent la réponse antivirale de la cellule, d'une part par des mécanismes inhibant l'apoptose et d'autre part en empêchant la mise en place d'une réponse immunitaire contre le virus. Après la réplication du génome adénoviral, une unique région tardive (« Late » ou *L*) va s'exprimer sous le contrôle du promoteur MLP, produisant différents transcrits tardifs (L1, L2, L3, L4 et L5) (Russell, 2000) (Figure 4). Ces transcrits tardifs permettront la synthèse des protéines de la capsid virale pour aboutir à la formation de néo-virions infectieux.

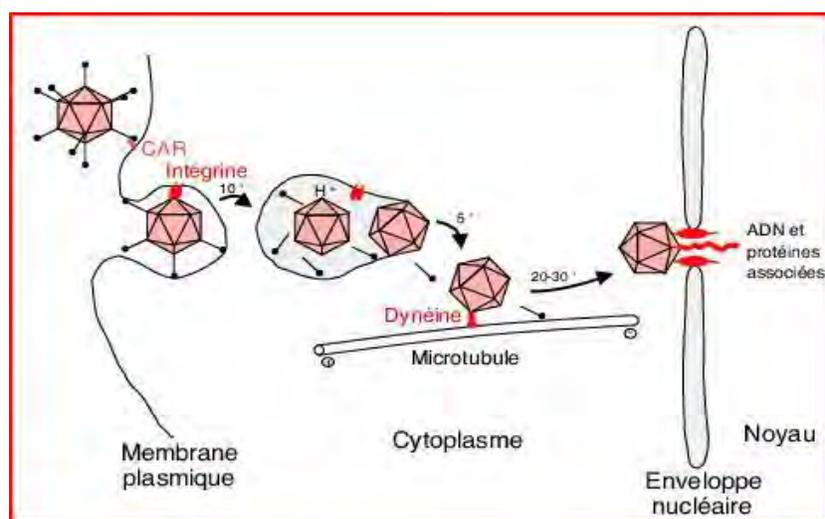
Le cycle de l'AdV est un cycle lytique, c'est-à-dire qu'à la fin du cycle viral, les néo-virions, synthétisés et pré-assemblés dans le cytoplasme des cellules infectées, vont provoquer la mort de ces dernières par un mécanisme de lyse et être relargués dans le milieu extra-cellulaire. Le cycle viral dure entre 24-36 heures et peut produire en moyenne 10 000 virions par cellule infectée (Kay *et al.*, 2001).

### **b. Attachement, entrée et décapsidation du virus dans la cellule hôte**

L'entrée du virus dans la cellule hôte conditionne la première étape du cycle viral. Cette entrée se déroule en deux étapes. Une première étape consiste pour les AdV à s'attacher à la surface des cellules. Cet attachement, pour les AdV du sous-groupe C est médié par l'interaction de la tête de la fibre avec le récepteur primaire CAR (Tamanini, *et al.*, 2006 ; Patzke, *et al.*, 2010). La seconde étape nécessaire à l'entrée du virus va être la liaison du motif peptidique RGD, présent dans la boucle externe de la base du penton avec les intégrines cellulaires ( $\alpha\beta1$ ,  $\alpha\beta3$ ,  $\alpha\beta5$ ,  $\alpha3\beta1$  et  $\alpha5\beta1$ ) (Lyle *et al.*, 2010). Le recrutement des intégrines active alors l'endocytose des virions principalement par la voie des vésicules à manteau de clathrine (Mercer, *et al.*, 2010). Cette étape d'attachement est une des plus lentes du cycle viral et peut prendre plusieurs heures pour avoir un rendement maximal.

Puis, le processus d'endocytose va amener le virus à l'intérieur de la cellule, dans une structure cellulaire particulière : l'endosome (Tsai, 2007). L'acidité présente dans les endosomes va induire le désassemblage des protéines mineures chargées de stabiliser la capsid, et provoquer le déshabillage de cette dernière (Greber, *et al.*, 1993). L'acidité des endosomes, la liaison de la

base du penton avec les intégrines cellulaires ainsi que la présence de protéines virales en solution vont provoquer l'échappement de l'AdV des endosomes vers le cytoplasme (Maier, *et al.*, 2012). Une fois dans le cytoplasme, les protéines hexons vont recruter des protéines motrices des microtubules, les dynéines, et transporter ce qui reste de la capsid virale vers le noyau cellulaire à proximité des pores nucléaires (Bremner, *et al.*, 2009). L'ADN viral va être transloqué dans le noyau grâce à des voies d'import nucléaire utilisant des protéines chaperonnes, en particulier HSP70 (heat shock protein). Ainsi, grâce à ces protéines chaperonnes et à la nucléoporeine CAN/Nup214, l'ADN viral associé aux protéines Tp, V, et VII traverse la membrane nucléaire et est pris en charge par l'histone cellulaire H1 et des facteurs d'import associés. Le processus allant de la fixation des virus à la surface des cellules à l'import du génome dans le noyau dure entre 30 et 60 minutes en fonction du type cellulaire (Figure 5).



**Figure 5 :** Étapes précoces du cycle infectieux d'un adénovirus de sérotype 2 ou 5 (Whittaker et Helenius, 1998).

### c. Réplication du génome viral

Le démarrage de la réplication virale nécessite tout d'abord l'entrée des cellules en phase S et un certain niveau d'expression des protéines codées par la région E2 du virus. L'ADN polymérase virale initie la réplication au niveau des deux 2 séquences répétées inversées ITR qui contient les origines de réplication (Mysiak *et al.*, 2004).

La réplication virale fait appel d'une part à la protéine virale Tp, qui attachée de façon covalente aux ITR, va servir d'amorce et d'autre part à trois facteurs de transcription nucléaire NFI, NFII (topoisomérase de type I) et NFIII qui assurent la phase d'élongation de la réplication. Cette phase fait intervenir la protéine virale DBP dont le rôle est de déstabiliser l'ADN viral double brin en se fixant à l'ADN simple brin et permettre ainsi le déplacement de l'ADN polymérase sur l'ADN monocaténaire afin de le répliquer (Mysiak *et al.*, 2004).

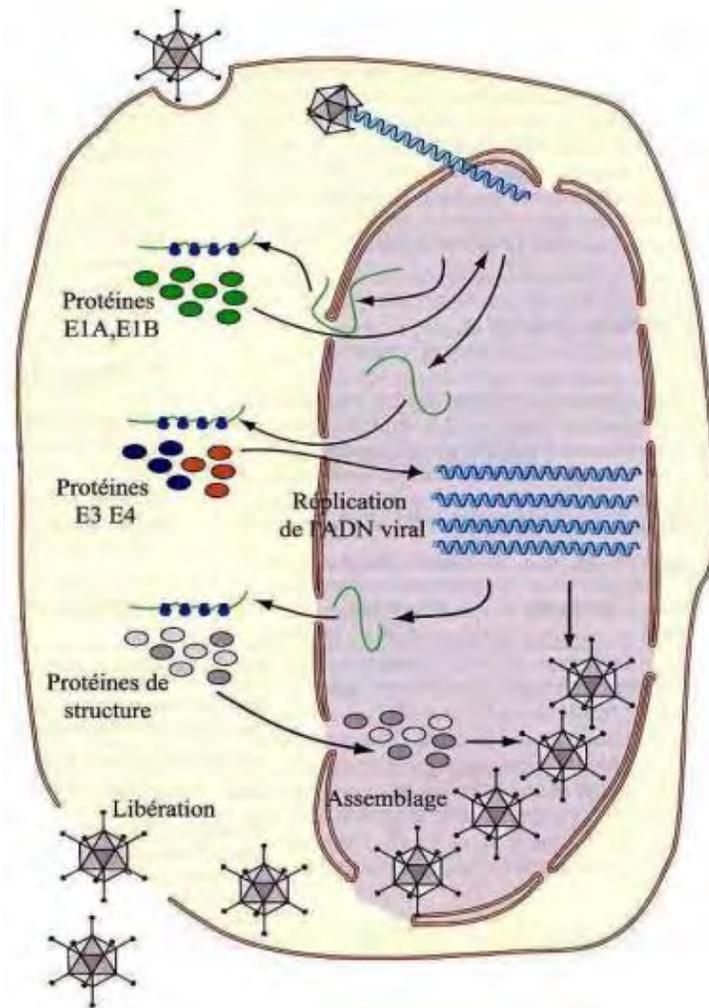
#### ✚ Transcription des gènes tardifs

La transcription de l'unique gène tardif (Late Transcription Unit, LTU) démarre juste après la réplication de l'ADN adénoviral. Ce gène est transcrit par l'ARN polymérase II cellulaire à partir du promoteur MLP (Major Late Promotor) en un grand ARN messenger précurseur. Puis, cet ARN précurseur subit un épissage alternatif et synthétise 5 familles d'ARNm tardifs (L1, L2, L3, L4 et L5). Ces derniers sont impliqués dans la production des protéines de structure du virus comprenant les protéines de capsid (hexon, penton, base du penton) mais aussi toutes les protéines d'assemblage et de maturation des virions (Backstrom *et al.*, 2010).

#### d. Assemblage des particules virales et libération des néo-virions

Après la traduction des protéines virales par la machinerie cellulaire, les protéines de structure de l'AdV sont importées dans le noyau où va se produire l'assemblage des néo-virions. Ces protéines subissent toute une série d'étapes de maturation pour pouvoir être utilisables. Au cours de l'assemblage, l'ADN viral est encapsidé de manière contrôlée dans les nouvelles capsides constituées. Ainsi, la sélection est effectuée par le signal d'encapsidation  $\psi$  ( $\psi$ ) situé au niveau de l'ITR gauche du génome. La reconnaissance de ce signal d'encapsidation est faite par le complexe Iva2/L1 et L4 (Ostapchuk, *et al.*, 2006). L'absence de reconnaissance du signal provoque la formation de capsid vide ne contenant pas d'ADN viral. Lors de la dernière phase du cycle viral, après que la synthèse des nouvelles particules virales a été effectuée, des modifications peuvent être observées dans les cellules infectées (figure 6). En effet, la protéase virale provoque la déstabilisation du cytosquelette en clivant la cytokératine ce qui a pour conséquence de provoquer un arrondissement des cellules mais aussi de faciliter la lyse des cellules. De plus, l'expression de la protéine ADP codée par la région E3 accélère le mécanisme

de lyse qui engendre l'éclatement des cellules et la libération des néo-virions dans le milieu extra-cellulaire environnant (Doronin *et al.*, 2003 ; Lichtenstein *et al.*, 2004).



**Figure 6 :** Infection d'une cellule par l'adénovirus (d'après Freymuth, 2003)

#### IV. ÉPIDÉMIOLOGIE

La répartition des AdV est mondiale et du fait de l'absence d'enveloppe, ces derniers résistent bien dans le milieu extérieur (Ginsberg *et al.*, 1994). Environ 50% des infections à AdV sont asymptomatiques. Il n'existe pas d'immunité croisée entre les sérotypes. Les AdV les plus rencontrés en pathologie respiratoire sont les sérotypes 2, 1, 7, 3 et 5 et dans les diarrhées les AdV-40 et 41. Les infections respiratoires à AdV-1, 2, 5, 6 sont endémiques, alors que les

sérotypes 3, 4, 7, 14, 21 causent de petites épidémies favorisées par la vie en communauté (Huraux *et al.*, 2003).

Les infections à AdV évoluent sur un mode endémique, survenant au sein d'une population avec des recrudescences qui peuvent prendre un mode épidémique. Les endémies s'observent chez le jeune enfant (où 50 % des infections sont asymptomatiques). Les AdV sont responsables de 5 à 10 % des viroses respiratoires, de 10 à 15 % des gastroentérites infantiles. Elles évoluent sous la forme de foyers d'infections peu extensifs, souvent localisés à des collectivités d'enfants (famille, crèche...). Ces infections souvent liées à un sérotype donné, s'observent toute l'année avec une légère recrudescence saisonnière (fin de l'hiver, début du printemps) (Horwitz *et al.*, 1996).

Le pouvoir pathogène des adénovirus s'exerce principalement sur l'appareil respiratoire (Tableau 2). Les infections respiratoires à AdV se transmettent surtout par contact direct ou indirect avec les sécrétions respiratoires (aérosols, mains sales). Les souches entériques sont transmises par voie fécale-orale. La contamination oculaire, aboutissant à des conjunctivites, se fait parfois par l'eau des piscines ou le matériel d'ophtalmologie (Huraux *et al.*, 2003).

## V. POUVOIR PATHOGENE CHEZ L'HOMME

**Tableau II :** Effets pathologiques selon les sous-groupes d'HAdV (Huraux *et al.*, 2003).

Sous-groupes	Sérotypes	Fréquence (%)	Profil épidémiologique et clinique
A	12,18, 31	ND	Infections intestinales asymptomatiques de l'enfant
B	3, 7, 16	20	Epidémies tous les 4-5 ans chez les enfants et les jeunes adultes Pharyngites, pneumonies parfois graves (AdV7)
	14, 21	ND	Epidémies d'infections respiratoires
C	11, 34, 35	ND	Cystites hémorragique et infections rénales asymptomatiques
	1, 2, 5, 6	50	Infections endémiques chez le jeune enfant Infections respiratoires et du tissu lymphoïde Adénopharyngite (conjonctivite) Adénite mésentérique Infection latente du tissu lymphoïde
D	8, 9, 19, 37	ND	Epidémies de kératoconjonctivites
	10, 13, 15, 17, 20, 22-30, 32, 33, 36, 38, 39, 42-47	ND	Infections asymptomatiques
E	4	ND	Rares épidémies d'infections respiratoires
F	40,41	ND	Epidémies d'entérites chez l'enfant

Les Adénovirus ont un tropisme pour l'arbre respiratoire, l'œil, le tube digestif, et le tissu lymphoïde au sein duquel ils établissent une infection latente. Les infections à AdV touchent principalement les enfants et sont souvent asymptomatiques (Huraux *et al.*, 2003). Chez l'immunocompétent, Wadell *et al.*, 1999 stipule que la majorité des infections qu'ils induisent sont sub-cliniques. Environ 5 % des infections respiratoires aiguës de l'enfant de moins de 5 ans sont dues à un AdV : les signes usuels incluent rhume et toux; certains patients ont une amygdalite exsudative et des manifestations systémiques comme de la fièvre, des myalgies et des céphalées. Les sérotypes les plus courants sont les 1, 2, 5, 6, et occasionnellement le 3. Dans certains cas, une conjonctivite accompagne les signes respiratoires, la maladie est désignée alors comme la fièvre pharyngo-conjonctivale (adénovirus 3 et 4) (Horwitz *et al.*, 1996). Les AdV-4 et 7 peuvent atteindre des enfants plus âgés et provoquer de véritables épidémies, y compris dans des groupes d'appelés du contingent (McNeill, 2000). Des complications sont alors plus fréquemment observées :

- des pneumonies (10 % des pneumonies de l'enfant), dues surtout à l'AdV- 7, peuvent être fatales ou entraîner des séquelles respiratoires;
- des méningo-encéphalites surtout dues à l'AdV- 7.
- Les gastroentérites aiguës à Adénovirus sont le plus souvent dues aux AdV-40 et 41.

Les Adénovirus sont également impliqués dans des exanthèmes maculo-papuleux, des cystites hémorragiques, des infections associées à une orchite, une cervicite ou une urétrite. Ces différentes atteintes sont dues aux AdV- 2, 11, 19, 21, 34 et 35 (Wadell *et al.*, 1999).

Chez l'immunodéprimé (Hierholzer, 1992)

La symptomatologie des infections à Adénovirus est en général sans aucune spécificité car les symptômes engendrés par l'état d'immunodépression et les traitements administrés tendent à masquer les signes locaux ou généraux spécifiques ou évocateurs de l'infection virale. De plus, dans ces atteintes, de nombreux sérotypes différents peuvent être mis en cause et le diagnostic étiologique repose sur la caractérisation de l'agent infectieux présent dans les lésions. Ces infections surviennent souvent dans le premier mois après la greffe chez l'enfant, alors qu'elles sont plus tardives après trois mois chez l'adulte.

Elles peuvent évoluer vers des infections disséminées à AdV caractérisées par la présence du virus dans plusieurs sites (selles, voies aériennes, urines, sang...) très préoccupantes car potentiellement fatales.