

Partie 3 : Virologie

1. Introduction

Les virus sont des particules très petites qui ne se reproduisent qu'en infectant des cellules hôtes. Ils sont principalement connus pour leur grand pouvoir pathogène. Selon les espèces, ils sont capables de provoquer des maladies très graves chez l'homme, les animaux et les plantes. Un virus peut avoir un ou plusieurs hôtes.

2. Définition des virus et des virions

Les virus sont des entités de matières organiques ; ils ne possèdent pas de structure cellulaire. Ils sont formés par un acide nucléique (ADN ou ARN) et une coque protéique appelée « capsid ». Les virus peuvent être nus ou entourés par une « enveloppe ». De ce fait de, la structure des virus est qualifiée de « structure acellulaire ».

Le virion est un virus qui a été expulsé par la cellule hôte après sa destruction. Il est complet, autonome et prêt à infecter un nouvel hôte. Le virion est dépourvu de métabolisme propre, il est donc inerte tant qu'il n'infecte pas une autre cellule.

3. Propriétés générales des virus

Les virus ont une taille très petite et variable, allant de 20 nm (ex : *Parvoviridae*, parasites des vertébrés et des insectes) à 300 nm (ex : *Poxviridae*, parasites de l'homme). Leur caractéristique principale, à laquelle est due leur découverte, est leur capacité à traverser des filtres imperméables aux bactéries.

Les virus sont incapables d'effectuer la moindre fonction physiologique, ils sont qualifiés de « parasites obligatoires absolus » :

- **Parasites** : se développent aux dépens d'une cellule hôte en détournant son métabolisme.
- **Obligatoires** : ne peuvent se reproduire qu'en utilisant le métabolisme de la cellule hôte.
- **Absolus** : dépendent de la cellule hôte pour accomplir toutes les fonctions nécessaires à la survie et à la réplication (Lwoff 1957, Tortora *et al.* 2010).

Ces entités acellulaires sont capables d'effectuer des mutations et des recombinaisons afin d'évoluer et de s'adapter aux changements du milieu. Ceci leur permet de résister aux différents traitements, comme c'est le cas pour le VIH, et d'augmenter leur pouvoir pathogène.

4. Structure des virus et des bactériophages

4.1. Structure des virus

Les virus sont formés d'un acide nucléique sur lequel s'insèrent les protéines qui forment la capside. Cette structure est appelée « nucléocapside ». Selon les types des virus, la capside peut être nue ou entourée par une enveloppe.

- **Le génome viral** : Le génome du virus est constitué de l'ADN ou l'ARN, mais jamais des deux à la fois. Il peut être sous forme monocaténaire ou bicaténaire : Les virus possèdent donc soit de l'ADN monocaténaire, de l'ADN bicaténaire, de l'ARN monocaténaire ou de l'ARN bicaténaire. Cet acide nucléique peut être circulaire ou linéaire, segmenté ou attaché. Il contient seulement les gènes des enzymes de la réplication et des enzymes responsables du détournement du métabolisme de la cellule hôte.

La taille totale du génome viral varie de quelques milliers à 250000 nucléotides, d'où l'appellation de « génome » plutôt que de « chromosome » (nous rappelons qu'*Escherichia coli* contient près de 4 millions de nucléotides)

- **La capside** : Elle est entièrement constituée de protéines. Selon les virus, la capside peut contenir un ou plusieurs types de molécules. Ces dernières sont rassemblées entre elles pour former les capsomères (sous-unités de la capside). L'assemblage des capsomères est caractéristique des virus, il permet d'avoir une morphologie précise de la capside : hélicoïdale, polyédrique, cubique, etc (Figure 01) .La capside joue un rôle important dans la protection du génome viral et la fixation sur la cellule hôte en déterminant l'antigénicité du virus.
- **L'enveloppe** : Elle est formée par la membrane cytoplasmique ou la membrane nucléaire de la cellule hôte. Elle contient donc des lipides, des glucides et des protéines

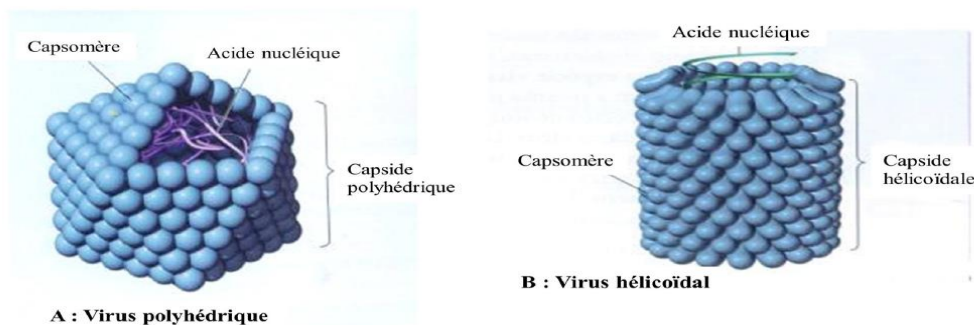


Figure 01 : Exemples de quelques formes de capsides

4.2. Structure des bactériophages

Les bactériophages ont pratiquement la même constitution du génome et de la capsidie que les autres virus, ils se différencient principalement par la présence d'un col, d'une gaine contractile, des fibres caudales, des spicules et d'une plaque terminale (Figure 02). Ces structures particulières servent à la fixation sur la paroi bactérienne et au passage de l'acide nucléique dans la bactérie. Les bactériophages peuvent être enveloppés ou nus. Le génome des bactériophages est très diversifié, mais la majorité des espèces ont un acide nucléique formé d'un ADN double brin, ARN simple brin ou ARN double brin.

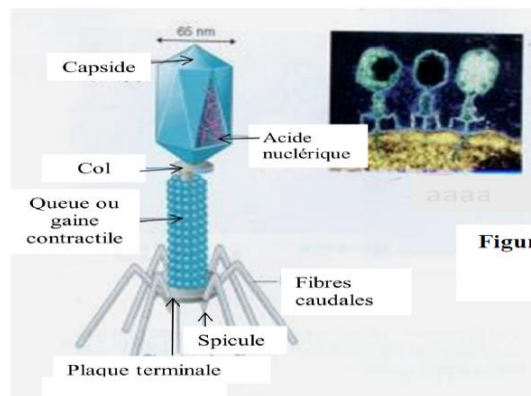


Figure 49 : Structure du bactériophage (Tortora *et al.* 2010).

5. La systématique virale

Bien qu'il existe plusieurs paramètres qui permettent de différencier et classer les virus, le Comité International de la Taxonomie des Virus (CITV) en a déterminé seulement trois principaux et a divisé les virus en familles. Chaque famille contenait différents genres et espèces. Par la suite, les familles qui avaient des similitudes entre elles ont été regroupées en ordres.

Les caractéristiques principales sur lesquelles s'est basé le CITV pour classer les virus étaient

- Le type d'acide nucléique : sa nature (ADN ou ARN), sa structure (bicaténaire ou monocaténaire, de polarité positive ou négative) et sa forme (linéaire ou circulaire, segmentée ou non segmentée)
- Le mode de répllication
- La morphologie de la capsidie et la présence ou absence de l'enveloppe.

Les noms des ordres se terminent par le suffixe « ales », ex : Manonégavirales, Nidovirales. Les noms des familles par « viridae », ex : Herpesviridea, Myxoviridae, Picornaviridae. Et les noms des genres par « virus », ex : *Myxovirus*, *Adenovirus*.

Les espèces s'écrivent en ajoutant un nom au genre comme *Herpesvirus simplex* (HSV) ou en leur désignant des descriptifs courants comme le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

6. Les génomes viraux

Comme ça a été décrit précédemment, le génome du virus peut être constitué par de l'ADN ou de l'ARN. Il peut être sous forme monocaténaire ou bicaténaire, circulaire ou linéaire, segmenté ou attaché (Figure 03).

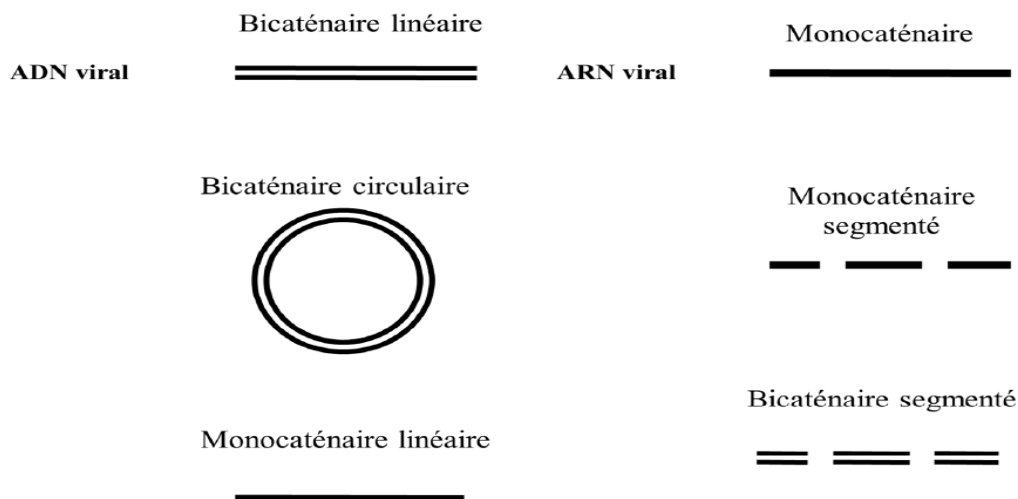


Figure 03 : Les types possibles du génome viral

Selon les génomes, les virus sont divisés comme suit :

1. Virus à ADN

- ADN bicaténaire : linéaire ou circulaire - ADN monocaténaire : linéaire

2. Virus à ARN

- ARN bicaténaire : segmenté - ARN monocaténaire à polarité positive (ARN +) : c'est un ARN qui peut être directement traduit par les ribosomes - ARN monocaténaire à polarité négative (ARN -) : cet ARN doit être transcrit en ARNm avant la traduction. - ARN

monocaténaire ambisens (ARN +/-) : c'est un ARN formé d'une portion à polarité positive liée à une autre portion à polarité négative.

3. Virus à rétro-transcriptase (RT) : Ces virus sont capables de coder une RT qui permet la synthèse de l'ADN à partir de l'ARN : - Virus à ARN monocaténaire (+RT) - Virus à ADN bicaténaire (+RT).

7. La réplication virale

La réplication des virus se fait selon les étapes suivantes :

7.1. Attachement

Les virus sont incapables d'aller à la recherche des cellules hôtes, la collision se fait de manière accidentelle. Toutefois, l'adhésion des particules virales sur les cellules s'effectue avec les protéines de la capsidie pour les virus nus et les glycoprotéines pour les virus enveloppés. Ces molécules se fixent sur des récepteurs spécifiques de la cellule hôte, d'où la notion de spécificité entre les virus et les cellules.

Exemples : Le **VIH** infecte spécifiquement les lymphocytes CD4+ car leur enveloppe ne peut s'attacher que sur la molécule CD4 . Les virus de la grippe infectent principalement les cellules respiratoires car leur enveloppe se fixe sur les acides sialiques.

7.2. Pénétration

La pénétration du virus à l'intérieur de la cellule se fait par l'un des mécanismes suivants :

- L'endocytose : Elle est observée chez les virus enveloppés et les virus nus. Le virus pénètre dans la cellule hôte dans une « vésicule » ou un « endosome ». L'endosome est ensuite détruit par une baisse du pH libérant ainsi les virus dans le cytoplasme.
- La fusion : Elle est observée chez les virus enveloppés. L'enveloppe fusionne avec la membrane cytoplasmique de l'hôte (fusion suivie d'une lyse), ce qui permet de faire pénétrer la nucléocapsidie à travers un grand pore. Ex : La pénétration du VIH
- La translocation ou microphagocytose : Elle est observée chez les virus nus seulement. Dans ce type de pénétration, le virus fait passer l'acide nucléique et laisse la capsidie en dehors de la cellule. Ex : La pénétration des *Poliovirus*.

7.3. Décapsidation

Une fois à l'intérieur de la cellule, la capsidie du virus est détruite par des décapsidases cellulaires ; exception faite pour le *Poxvirus* qui possède sa propre enzyme. Le génome est alors

libéré et peut entamer la réplication. La décapsidation est observée seulement quand la pénétration se fait par endocytose ou par fusion.

7.4. Réplication

Le génome viral tend à être transcrit, traduit puis répliqué. Pour cela, il doit se substituer en totalité ou en partie au génome cellulaire. La cellule se voit donc détourner son métabolisme au profit du virus.

La réplication peut être plus ou moins complexe selon le type de l'acide nucléique viral. Seuls les virus à ADN qui font une réplication intranucléaire peuvent utiliser les enzymes cellulaires pour la transcription. Les autres doivent posséder leurs propres enzymes.

➤ **La multiplication des virus à ADN :** Elle se fait en deux phases :

- La phase précoce durant laquelle une petite partie du génome est transcrite grâce à une ARN polymérase-ADN dépendante cellulaire. Les ARN messagers « précoces » migrent dans le cytoplasme cellulaire pour être traduits par les ribosomes de la cellule en protéines régulatrices (non structurales) ou en enzymes impliquées dans la synthèse de l'ADN. Ces enzymes additionnées de l'ADN polymérase cellulaire effectuent la réplication de l'ADN viral pour donner un grand nombre de copies.

- La phase tardive où les ADN néoformés vont servir de matrices pour une deuxième transcription qui aboutit à la formation des ARN messagers « tardifs ». Ces derniers sont alors traduits pour former les protéines de la capsid.

➤ **La multiplication des virus à ARN :** Elle diffère selon le type de l'acide nucléique :

* **Virus à ARN monocaténaire et à polarité positive :** Ici, l'ARN viral est utilisé directement comme ARNm et est immédiatement traduit par les ribosomes cellulaires. La synthèse des protéines se fait par des protéines polymérases cellulaires, puis l'autoclivage par une protéase cellulaire. Ce mécanisme donne les protéines structurales (de la capsid) et les protéines enzymatiques.

L'ARN viral subit plusieurs réplifications pour former des ARN identiques sur lesquels se fixent les protéines structurales.

* **Virus à ARN monocaténaire à polarité négative :** Dans ce cas, l'ARN viral doit être converti en ARNm par une ARN réplisase virale. L'ARNm produit sert de matrice pour produire de nouveaux ARN génomiques viraux et pour la synthèse des protéines de la capsid.

* **Virus à ARN et avec RT** : Une fois introduit, l'ARN viral est rétro-transcrit en ADN dans le cytoplasme par la RT virale. Il en résulte un ADN viral monocaténaire qui devient après bicaténaire. L'ADN migre dans le noyau et intègre le chromosome cellulaire formant ainsi l'ADN pro-viral. Ce dernier subit ensuite une transcription en ARNm puis une traduction.

7.5. Assemblage et maturation

Les génomes produits s'entourent des protéines pour former une capsidie identique à celle du virus du départ. Cette étape est appelée « encapsidation ». Elle peut être simple avec un autoassemblage des protéines et une encapsidation du génome, ou plus complexes nécessitant l'intervention de quelques protéines virales spécifiques.

7.6. Libération

Une fois la réplication et l'assemblage terminés, les nouveaux virus sortent pour aller infecter de nouvelles cellules. Pour les virus nus, la libération se fait par éclatement de la cellule hôte, et pour les virus enveloppés, elle se fait par bourgeonnement afin de former de nouvelles enveloppes. Certains virus comme les *Herpesvirus* s'entourent d'une enveloppe provenant de la membrane nucléaire de la cellule infectée, d'autres comme les Rétrovirus s'entourent d'une enveloppe provenant de la membrane cytoplasmique.

8. Les virus des plantes et les virus des animaux

8.1. Les virus des plantes

Les plantes étant munies d'une paroi végétale qui protège les cellules, les virus ne peuvent pénétrer qu'à travers une lésion ou une blessure. De ce fait, la majorité des phytovirus sont nus. Néanmoins, certaines particules virales sont transmises aux plantes à travers la semence, le pollen ou par des vecteurs (insectes, champignons, acariens et nématodes).

8.2. Les virus des animaux

Chez les animaux, un autre type particulier de virus est rencontré. Il est constitué par une simple protéine inerte. Ce virus est appelé « prion » et sa protéine est qualifiée de « PrP » (Protéine du Prion). La protéine PrP est normalement produite par tous les mammifères, y compris l'homme, mais elle est sous forme non pathogène. Par contre, celle du prion est sous forme anormale et pathogène (PrPsc). En s'introduisant dans la cellule, la PrPsc change la configuration de toutes les PrP de l'hôte pour les rendre anormales. Ce phénomène représente le moyen de réplication des prions (Figure 04). Les PrPsc produites sortent alors de la cellule hôte et infectent d'autres cellules.

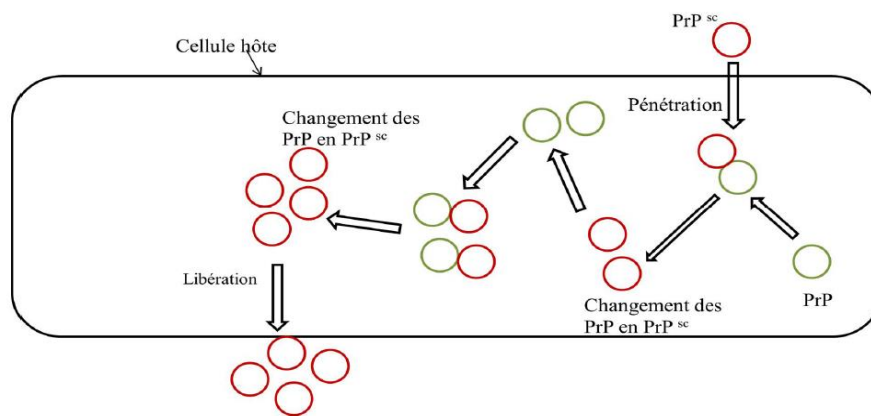


Figure 04 : La réplication des prions

9. Les infections latentes et cytotocides

9.1. Les infections latentes

L'infection latente est une infection qui demeure silencieuse durant une longue période (des années, voire une vie entière) : l'hôte est porteur du virus mais ne présente aucun symptôme. Seulement, une fois exposé à un stimulus particulier, le cycle viral s'active brutalement et la multiplication du virus devient importante (Figure 05). Le stimulus peut être une poussée de fièvre, une immunodépression, etc.

Exemples : - Les virus herpétiques peuvent demeurer dans les cellules durant des années sans causer le moindre tort à l'hôte. Mais lors d'une immunodépression, l'infection qui en résulte est souvent fatale .

- Le virus de la varicelle peut aussi être latent dans les ganglions nerveux, mais des modifications de la réponse immunitaire risquent de l'activer. Le virus provoque alors le Zona ou l'herpès Zoster.

9.2. Les infections cytotocides

Elles représentent le cas où le virus demeure inactif pendant une longue période, puis cause soudainement par une lyse cellulaire : en se multipliant rapidement et en grande quantité, le virus entraîne la nécrose cellulaire en quelques heures seulement (Figure 05). Néanmoins, un effet plus tardif peut s'observer quand la reproduction du virus est lente. Ceci est le cas des *Myxovirus* qui causent une nécrose après fusion des cellules infectées en plasmodes multinucléés.

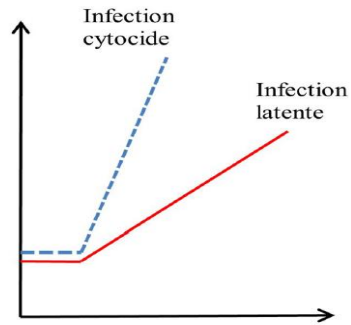


Figure 05 : Différence entre l'infection cytotocid et l'infection latente.

Quand le virus se déclenche lors d'une infection cytotocid, la croissance est beaucoup plus rapide et foudroyante par rapport au cycle latent.

10. La restriction virale

Lors d'une infection virale, le système immunitaire fait intervenir plusieurs cellules qui ont comme objectif la destruction du virus. Les cellules les plus actives étant les lymphocytes et les plasmocytes :

Les cellules dendritiques reconnaissent le virus et le phagocytent, puis insèrent des fragments antigéniques du virus sur leur membrane. Ceci est le principe même de la restriction innée.

Les cellules dendritiques migrent ensuite vers les ganglions où elles présentent l'antigène aux lymphocytes T-CD4. L'activation du LT-CD4 est alors déclenchée et provoque la sécrétion des interleukines 2. Ces dernières prolifèrent et se différencient en LT effecteurs (LT auxiliaires).

Les LT effecteurs activent la prolifération des lymphocytes B qui se transforment en plasmocytes producteurs d'anticorps. Les plasmocytes se chargent alors d'intercepter le virus. Cette réaction fait appel à l'immunité innée et à l'immunité adaptative.

D'un autre côté, les cellules infectées par un virus exposent sur leur membrane plasmique un fragment antigénique du virus, ce qui permet aux lymphocytes de les détruire spécifiquement et de laisser intactes les cellules saines