

## Chapitre III

### 3. Définition, structure et classification des virus

#### 3.1. Définition (une parmi plusieurs possibles)

Lwoff 1953: un virus peut être défini par 3 caractères fondamentaux:

- Un virus ne contient qu'un seul type d'acide nucléique: ADN ou ARN.
- C'est un parasite obligatoire d'une cellule vivante (pas d'information génétique concernant le métabolisme énergétique).
- Structure acellulaire : on parle de particule virale, qui est de petite taille ( $< 0,3 \mu\text{m}$ ).

Cette structure et ce mode de reproduction conditionnent les propriétés biologiques et le pouvoir pathogène des virus.

#### 3.2. Structure

Le virion ou la particule virale représente l'unité structurale du virus. Le virion peut être défini comme le produit ultime du développement viral, correspondant à une particule virale mature, infectieuse et extracellulaire.

Il est constitué de deux éléments constants de structure:

- Le génome viral
- La capside.

Pour certains virus, la capside est entourée d'une **enveloppe**: on parle de **virus enveloppé**.

- **Le génome viral**

- Le génome viral est constitué, soit d'ADN, soit d'ARN.

NB: le type d'acide nucléique constitue le premier critère de classification virale: virus à ADN et virus à ARN.

- Organisation du génome:

Chez les virus à ADN:

L'ADN est en général bicaténaire et linéaire (peut être monocaténaire, circulaire).

### Chez les virus à ARN:

L'ARN est en général monocaténaire et linéaire.

- L'information codée dans le génome viral sous la forme de séquences de nucléotides est traduite en protéines. Ces protéines sont:
  - Soit des protéines structurales
  - Soit des protéines non structurales, qui interviennent lors de la multiplication intracellulaire du virus, mais qui ne sont pas incorporées dans le virion.
- **Il n'existe aucun gène concernant le métabolisme intermédiaire**, le virus dépend donc entièrement des cellules hôtes pour sa réplication et sa survie. L'originalité des virus est leur **capacité à détourner la machinerie cellulaire de la cellule parasitée pour leur réplication**, ce qui aboutit dans de nombreux cas à la destruction de la cellule hôte.

#### • **La capside:**

C'est une **coque protéique qui entoure et protège l'acide nucléique viral**. Elle est constituée d'un assemblage de **sous-unités répétées** (appelées auparavant "capsomères", appelées **actuellement "unités de structure" ou "unités morphologiques"**).

L'ensemble génome + capside constitue:

- **Le virion** des virus non enveloppés,
- **La nucléocapside** des virus enveloppés (dans ce cas, virion = nucléocapside + enveloppe).

#### • **Assemblage des unités de structure**

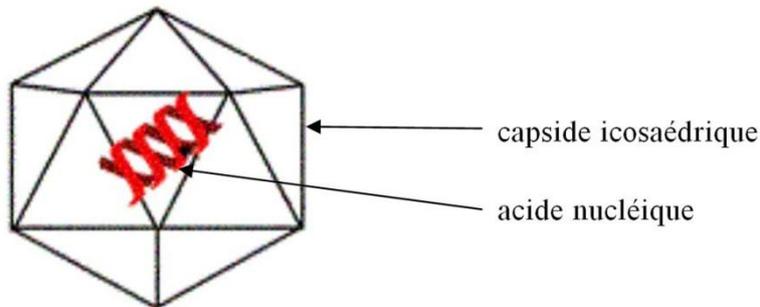
- Structure primaire des protéines: assurée par des **liaisons covalentes**, peptidiques.
- Structures secondaire et tertiaire (structure tridimensionnelle): assemblage des protéines en sous-unités et assemblage des sous-unités en capside: assurées par des **liaisons non covalentes**, polaires (liaison hydrogène) ou non polaires (forces de Van der Waals et interactions hydrophobes).

#### ○ **Les types de symétrie**

La capside est constituée par la répétition d'une seule ou de quelques sous-unités protéiques. L'assemblage par répétition implique un arrangement symétrique. Il existe deux types principaux de symétrie:

- **Symétrie icosaédrique (= cubique)**

L'icosaèdre est un polyèdre régulier présentant 12 sommets, 20 faces qui sont des triangles équilatéraux, et 30 arêtes. Il constitue une "boîte creuse" contenant l'acide nucléique.

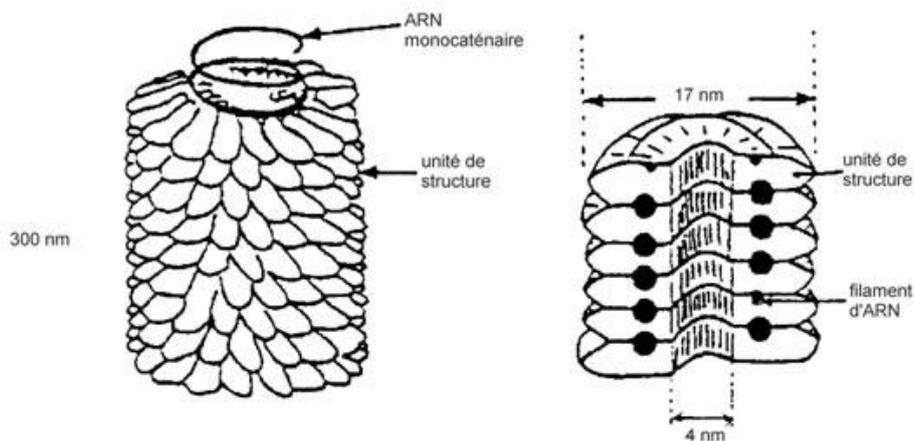


- **Symétrie hélicoïdale**

Elle est caractérisée par la **disposition en hélice des unités structurales** autour du génome.

Elle est décrite par le nombre d'unités par tour d'hélice et la hauteur du pas de vis.

Exemple 1 : virus de la mosaïque du tabac (TMV)



Ex 2 : virus de la grippe.

NB: chez certains bactériophages (virus infectant les bactéries), il existe une symétrie combinée associant une partie icosaédrique (tête) et une partie hélicoïdale (queue) et des structures particulières supplémentaires.

- **L'enveloppe**

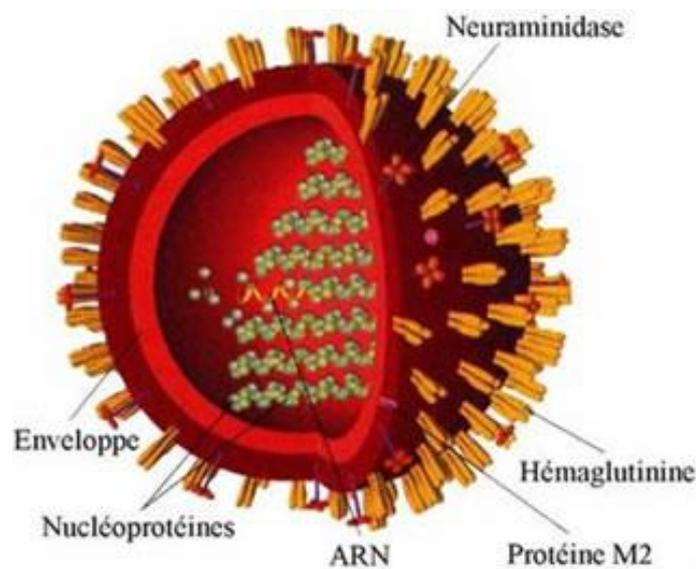
Elle représente un deuxième critère de classification.

- Elle est constituée d'une couche bilaminaire lipidique et de protéines glycosylées ou non (nature lipido-glucido-protéique). Les unités structurales sont les péplomères.

**Le contenu en lipides confère aux virus enveloppés une sensibilité aux détergents, sels biliaires, agents tensio-actifs (éter), à la chaleur. Les virus enveloppés sont donc des virus fragiles qui seront transmis par contact direct entre individus.** Exception : le virus de l'hépatite B, enveloppé, est résistant à de nombreux agents.

- L'enveloppe a une double origine, virale et cellulaire: elle est formée par bourgeonnement de la nucléocapside à travers l'une des membranes cellulaires (membrane plasmique, appareil de Golgi, réticulum endoplasmique ou membrane nucléaire).
- L'enveloppe a de nombreuses fonctions:
  - morphologique
  - antigénique
  - hémagglutinante
  - enzymatique
  - site d'attachement au récepteur cellulaire.

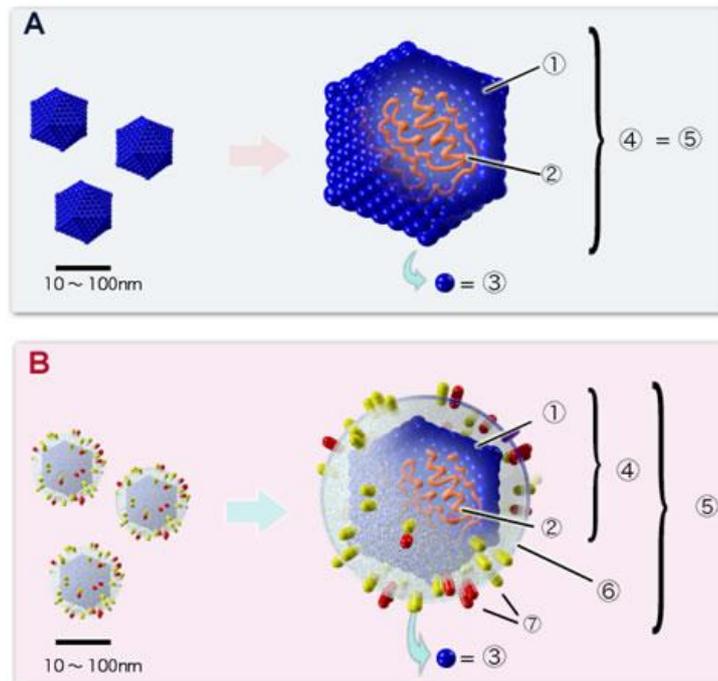
Exemple de virus à symétrie hélicoïdale enveloppé: virus de la grippe (*Orthomyxovirus*)



**En résumé...**

A : virus non enveloppé

B : virus enveloppé



1. Capside
2. Acide nucléique
3. Unité de structure
4. Nucléocapside
5. Virion
6. Enveloppe
7. Spicule

- **Cas particulier des bactériophages**

- **Découverte**

Les bactériophages ont été mis en évidence par Twort et D'Herelle en 1915, qui montrèrent que les bactéries, comme les animaux ou les plantes supérieures, pouvaient être infectées par des virus. L'infection qu'ils provoquent se traduit, *in vitro*, par la **lyse des cellules bactériennes**.

- **La lyse des bactéries par les bactériophages**

- Mise en évidence en milieu liquide:

L'addition à une culture d' *Escherichia coli* en milieu liquide d'un phage actif sur cette bactérie provoque, après quelques heures, **un éclaircissement total du milieu de culture**.

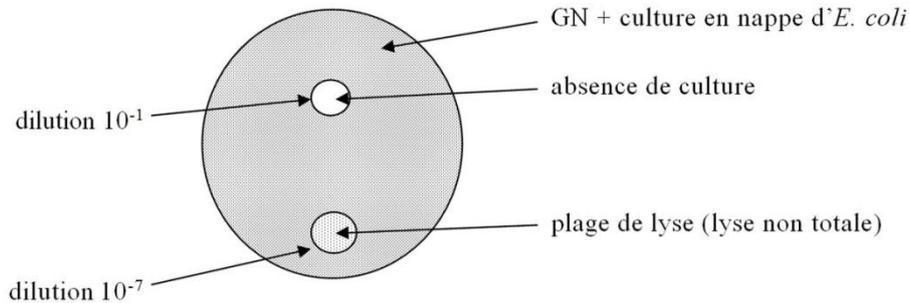
- Mise en évidence en milieu solide:

On ensemence en nappe une gélose nutritive coulée en boîte de Pétri avec une suspension d' *Escherichia coli*. On y dépose une goutte d'un filtrat contenant un phage actif sur cette souche, ainsi que des dilutions du filtrat.

Après 18 heures d'incubation à 37°C., on observe **une culture bactérienne, sauf au**

**niveau de la goutte de suspension de phages où il y a absence totale de culture: les bactéries ont été lysées.**

A partir d'une certaine dilution, la lyse n'est plus totale et on observe **des plages de lyse**.



### ○ Morphologie et structure

Les bactériophages sont des virus. Leur structure obéit donc aux règles générales concernant la structure des virus :

- Un seul type d'acide nucléique: ADN (en général bicaténaire) ou ARN (en général monocaténaire).
- Acide nucléique entouré par une capsidie protéique: elle protège l'acide nucléique et assure la fixation du phage, soit directement, soit par l'intermédiaire de la plaque basale. Les protéines de capsidie sont antigéniques.

On distingue :

- Les phages à symétrie icosaédrique :

Exemple: FX 174: phage à ADN monocaténaire circulaire.

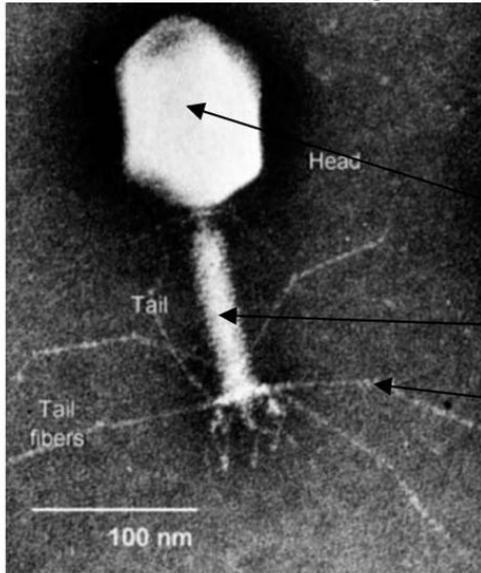
- Les phages à symétrie hélicoïdale :

Exemple: f1, fd: phage à ADN monocaténaire.

- Les phages à symétrie binaire.

Exemples: phages de la série T, phages lambda...

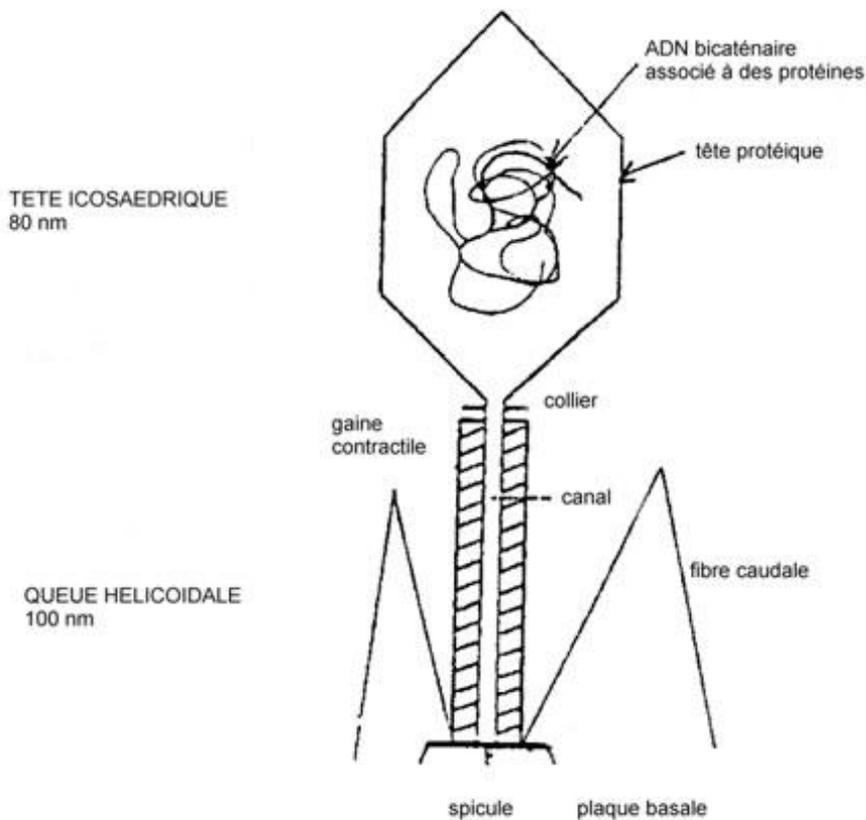
Phage T

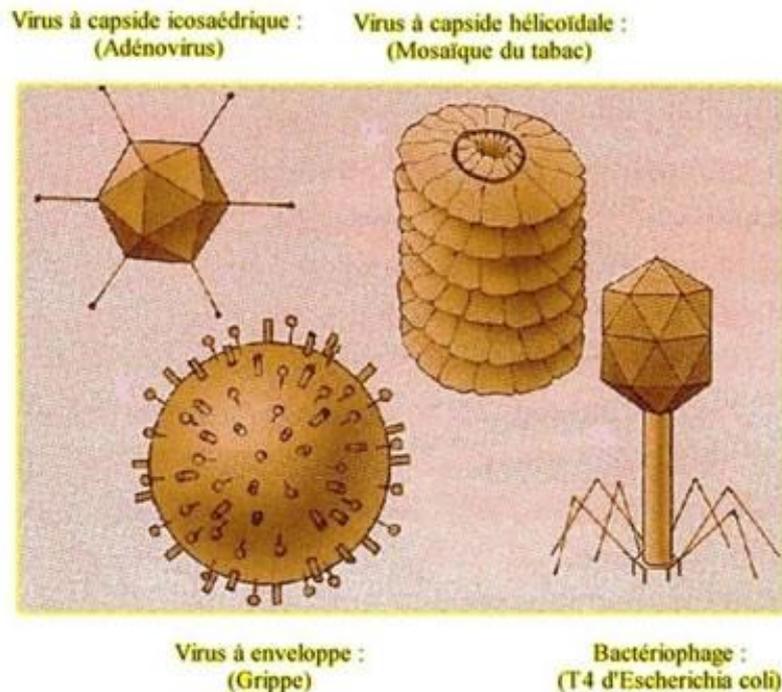


tête  
queue  
fibre caudale

Observations : le phage T présente une structure relativement complexe, avec une tête, une queue, et des fibres caudales. Sa taille est de l'ordre de 0,2  $\mu\text{m}$  (200 nm).

Schéma de la structure du phage T2, d'*E. coli*



**Conclusion** : les principales structures virales

- **Nomenclature:**

Le Comité International de Taxonomie Virale (CITV) a dressé une classification des virus en:

- **Familles: ...viridae (Majuscule + italique)**  
Ex: famille *Herpesviridae*
- **Sous-familles: ...virinae (Majuscule + italique)**  
Ex: sous-famille *Gammaherpesvirinae*
- **Genres: ...virus (Majuscule + italique)**  
Ex: genre *Enterovirus*
- **Espèces (Minuscule + italique suivi du mot "virus")**  
Ex: *Herpes simplex virus*

- **Classification:**

- **Système universel de classification (LWOFF, HORNE, TOURNIER, 1960)**

Ce système a été conçu de manière à pouvoir inclure dans une taxonomie unique tous les virus, indépendamment de leur origine ou de leur spécificité d'hôte. Il utilise les critères suivants :

- **Nature de l'acide nucléique (ADN ou ARN)**
- **Symétrie de la nucléocapside (hélicoïdale ou cubique)**
- **Présence ou absence d'une enveloppe**
- **Nombre d'unités de structure ou diamètre de la nucléocapside.**

Voir tableau page suivante.

○ **Classification basée sur des critères épidémiologiques**

- **Virus entériques** : infectent par ingestion et se développent dans le tractus digestif.
- **Virus respiratoires** : acquis par inhalation ou par aérosols.
- **Virus oncogènes** : transmis par contact direct ou par injection. Ils produisent une infection persistante et/ou une transformation cellulaire avec malignisation.

<b>Familles</b>	<b>Acide nucléique</b>	<b>Taille</b>	<b>Symétrie/ Enveloppe</b>	<b>Genres</b>	<b>Espèces/pathologie</b>
<i>Adenoviridae</i>	ADN	70-90 nm	Cubique, non enveloppé	<i>Adenovirus</i>	Conjonctivites et rhumes
<i>Papovaviridae</i>	ADN	45 nm	Cubique, non enveloppé	<i>Polyomavirus</i> <i>Papillomavirus</i>	Virus BK et JC Virus des papillomes (verruques, condylomes génitaux)
<i>Herpesviridae</i>	ADN	<b>150-200 nm</b>	<b>Cubique, enveloppé</b>	<i>Herpesvirus</i>	<b><i>Herpes simplex virus</i></b> Virus varicelle-zona <i>Cytomegalovirus</i> Virus d'Epstein-Barr (MNI= mononucléose infectieuse)
<i>Poxviridae</i>	ADN	200 x 300 nm	Cubique, enveloppé	<i>Poxvirus</i>	Virus de la variole Virus de la vaccine Virus du <i>Molluscum contagiosum</i>
<i>Hepadnaviridae</i>	ADN (circulaire)	40 nm	Cubique, enveloppé	<i>Herpadnavirus</i>	<b>Virus de l'hépatite B</b>
<i>Parvoviridae</i>	ADN(mono-caténaire)	20 nm	Cubique, non enveloppé	<i>Parvovirus</i>	Virus B19
<i>Picornaviridae</i>	ARN +	20-30 nm	Cubique, non enveloppé	<i>Enterovirus</i> <i>Hepatovirus</i> <i>Rhinovirus</i>	<i>Poliovirus</i> <i>Coxsackie virus</i> A et B <i>Echovirus</i> <b><i>Enterovirus 68-71</i></b> <b>Virus de l'hépatite A</b> Virus de rhumes
<i>Caliciviridae</i>	ARN +	40 nm	Cubique, non enveloppé	<i>Calicivirus</i>	Virus de Norwalk (gastroentérites)
<i>Coronaviridae</i>	ARN+	80-120	Hélicoïdale,	<i>Coronavirus</i>	Rhumes,

		nm	enveloppé		gastroentérites
<b><i>Togaviridae</i> ou <i>Flaviviridae</i></b>	ARN+	40 nm	Cubique, enveloppé	<i>Flavivirus</i> <i>Alphavirus</i> <i>Ribivirus</i> <i>Hepcivirus</i>	Virus de la fièvre jaune Virus de la dengue Virus de la rubéole <b>Virus de l'hépatite C</b>
<i>Reoviridae</i>	ARN	60-80 nm	Cubique, non enveloppé	<i>Reovirus</i> <i>Rotavirus</i>	gastroentérites
<b><i>Orthomyxoviridae</i></b>	<b>ARN – (segmenté)</b>	<b>80-120 nm</b>	<b>Hélicoïdale, enveloppé</b>	<b><i>Influenzavirus</i></b>	<b>Virus de la grippe</b>
<i>Paramyxoviridae</i>	ARN -	150- 300 nm	Hélicoïdale, enveloppé	<i>Pneumovirus</i> <i>Paramyxovirus</i> <i>Morbillivirus</i>	Virus respiratoire syncytial (VRS) Virus parainfluenzae Virus des oreillons Virus de la rougeole
<i>Rhabdoviridae</i>	ARN -	60 x 180 nm	Hélicoïdale, enveloppé	<i>Lyssavirus</i> <i>Vesiculovirus</i>	Virus de la rage Virus de la stomatite vésiculeuse
<i>Filoviridae</i>	ARN -	80 x 850 nm	enveloppé	<i>Filovirus</i>	Virus d'Ebola Virus de Marbourg
<i>Bunyaviridae</i>	ARN – segmenté	90-120 nm	Cubique, enveloppé	<i>Bunyavirus</i> <i>Phlebovirus</i> <i>Nairovirus</i> <i>Hantavirus</i>	Virus de la fièvre de la vallée de Rift Virus de la fièvre hémorragique Virus Hantaan
<i>Arenaviridae</i>	ARN -	50-300 nm	? enveloppé	<i>Arenavirus</i>	Virus de la chorioméningite lymphocytaire Virus de Lassa
<b><i>Retroviridae</i></b>	<b>ARN</b>	<b>100 nm</b>	<b>Cubique, enveloppé</b>	<b><i>Oncornavirus</i> <i>Lentivirus</i></b>	Virus oncogènes à ARN <b>Virus du SIDA (HIV)</b>

### 3.2. Multiplication des virus

#### 3.2.1. Généralités : spectre d'hôte et permissivité

- **Spectre d'hôte**

Les virus sont des parasites intra-cellulaires obligatoires : pour qu'un virus puisse se multiplier, il doit **d'abord infecter une cellule**.

Le spectre d'hôte d'un virus est défini par :

- Le tissu cellulaire qu'il peut infecter
- L'espèce animale qu'il peut infecter.

Certains virus ont un spectre très large alors que d'autres ne sont capables d'infecter qu'un seul type de cellule d'une espèce animale donnée.

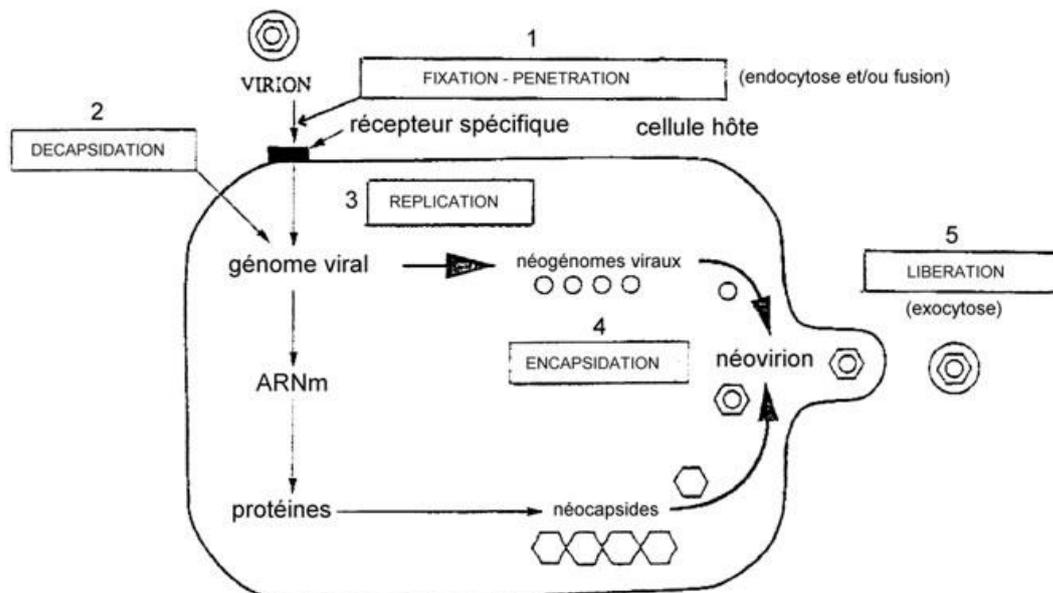
- **Permissivité**

Les cellules peuvent être :

- **Résistantes à un virus** : elles ne peuvent pas être infectées car elles sont dépourvues du récepteur pour le virus.
- **Non permissives à un virus** : les cellules présentent des récepteurs pour le virus et sont infectées. Quelques gènes viraux s'expriment, sans aboutir à un cycle de réplication complet : l'infection est abortive.
- **Permissives à un virus** : les cellules présentent des récepteurs pour le virus et sont infectées ; il y a production de nouvelles particules virales infectieuses car il y a développement complet du cycle de multiplication du virus.

### 3.2.2. Les phases de la multiplication virale

- **Cycle de multiplication virale : schéma général**



- **Initiation de l'infection virale :**

- **Fixation (= adsorption)**

Elle nécessite l'interaction entre :

- Des protéines de surface des virions
- Un récepteur spécifique de la membrane cellulaire (de nature glycoprotéique en général).

- **Pénétration**

Elle nécessite de l'énergie et implique deux mécanismes : **l'endocytose et/ ou la fusion.**

- L'endocytose concerne les virus non enveloppés. L'endocytose des particules virales aboutit à leur accumulation dans des vacuoles cytoplasmiques qui peuvent se « dissoudre » rapidement et libérer les virions dans le cytoplasme.
- La fusion concerne les virus enveloppés. L'enveloppe virale fusionne avec la membrane cellulaire et le génome pénètre dans la cellule sous forme de nucléocapside. La fusion fait intervenir des glycoprotéines virales appelées protéines de fusion F.

NB : certains virus utilisent les 2 mécanismes.

- **Décapsidation**

Elle entraîne la **libération de l'acide nucléique.**

Elle est réalisée selon des modalités très diverses : dès l'entrée dans la cellule ou plus tardivement, elle peut être totale ou partielle...

- **Stratégies de multiplication virale :**

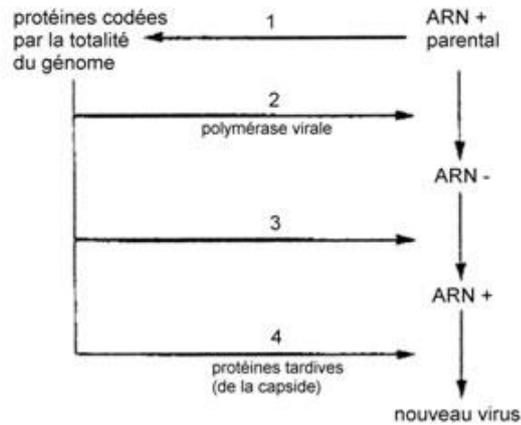
Les **stratégies** d'expression et de réplication des génomes viraux sont **très variées.**

- **Cas des virus à ARN (monocaténaire)**

Le processus diffère selon la polarité de l'ARN.

- **Virus à ARN (+)** : l'ARN se comporte comme un ARN messager et est immédiatement traduit en protéines.

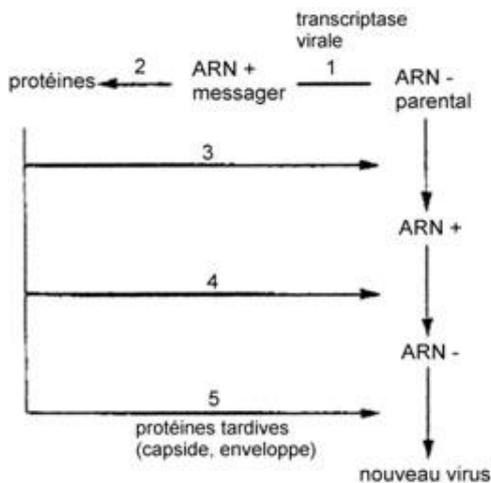
Ex : réplication des *Picornavirus* (cas du virus de l'hépatite A)



lisible par les ribosomes  
de la cellule hôte

- **Virus à ARN (-)** : l'ARN n'est pas infectieux. Il devra, pour être lu par les ribosomes, être transcrit en un ARN complémentaire qui sera l'ARN messager. Ce pouvoir infectieux est lié à la présence d'une transcriptase contenue dans le virion.

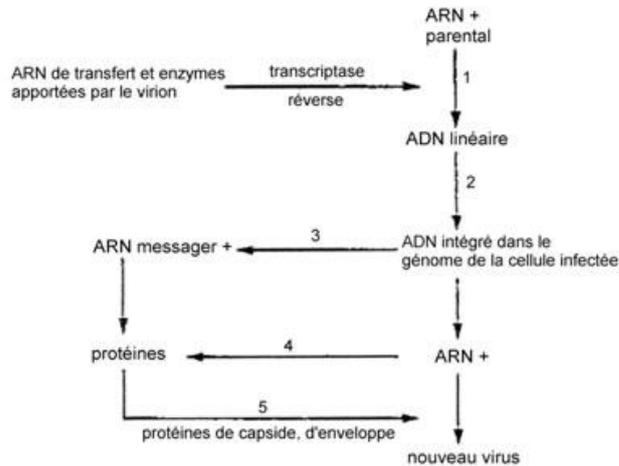
Ex : répllication des *Orthomyxovirus* (grippe), *Paramyxovirus*(oreillons, rougeole), *Rhabdovirus*(rage)



non lisible par les ribosomes  
de la cellule hôte

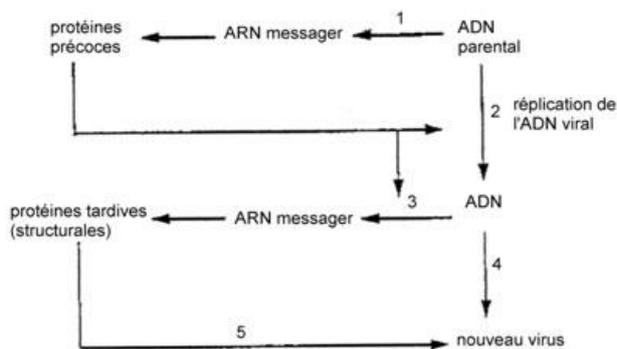
- **Cas particulier des rétrovirus (virus à ARN + simple brin)**

Ex : virus du SIDA (HIV)

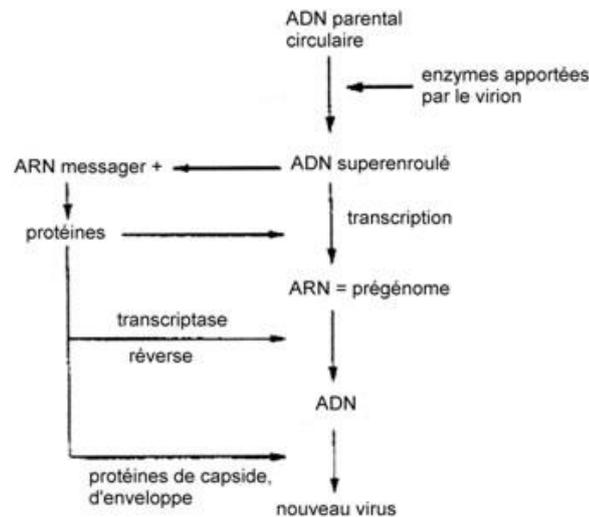


○ Cas des virus à ADN

- Premier groupe : virus à répllication nucléaire : *Herpesvirus*, *Papovavirus*, *Papillomavirus*, *Adenovirus*



- Deuxième groupe : *Poxvirus*
- Troisième groupe : *Parvovirus*
- Quatrième groupe : virus de l'hépatite B



- **Assemblage et maturation des virus dans les cellules infectées**

Il existe trois stratégies fondamentales :

- **Maturation intra-cellulaire**

Elle a lieu dans le cytoplasme ou le noyau. La libération des virus entraîne la lyse de la cellule.

- **Maturation à la surface de la cellule infectée**

Elle concerne tous les virus enveloppés.

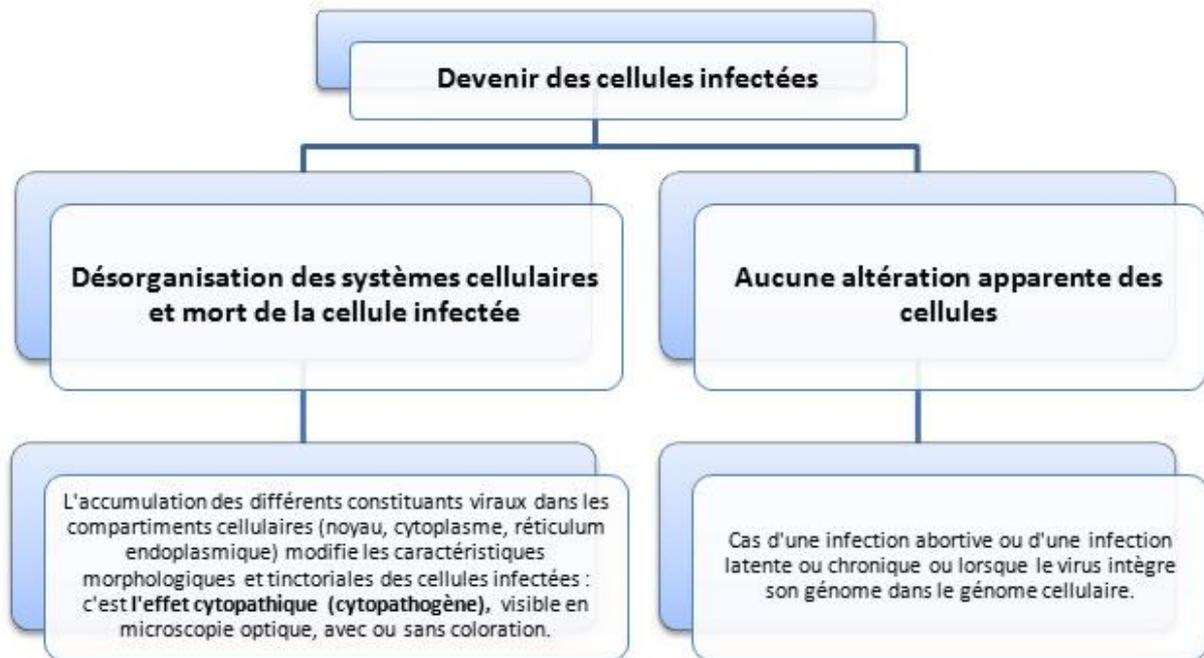
- **Cas particulier des *Herpesvirus***

Leur enveloppe dérive de l'enveloppe nucléaire qui a été modifiée par adjonction de glycoprotéines virales. A la sortie du noyau, les virus gagnent le milieu extérieur en empruntant les citernes du réticulum endoplasmique.

### 3.2.3. Conséquences cellulaires de la multiplication virale

- **Devenir des cellules infectées**

Il dépend du virus infectant.



- **Expression de nouveaux caractères**

- Les virus enveloppés induisent la synthèse de glycoprotéines s'intégrant dans la membrane cellulaire. Ils confèrent donc aux cellules infectées de **nouveaux caractères antigéniques**.
- D'autres virus transforment les cellules et peuvent les cancériser en s'intégrant près de gènes qui sont alors activés : ce sont des **virus oncogènes**.

Exemples de virus oncogènes : Human Papilloma Virus (HPV), Human T-Lymphotropic Virus (HTLV)...

- **Synthèse d'interféron**

Les cellules infectées répondent à l'attaque virale par la synthèse d'une glycoprotéine normalement réprimée : **l'interféron**. **Il rend les cellules voisines, non infectées, résistantes à une attaque virale.**

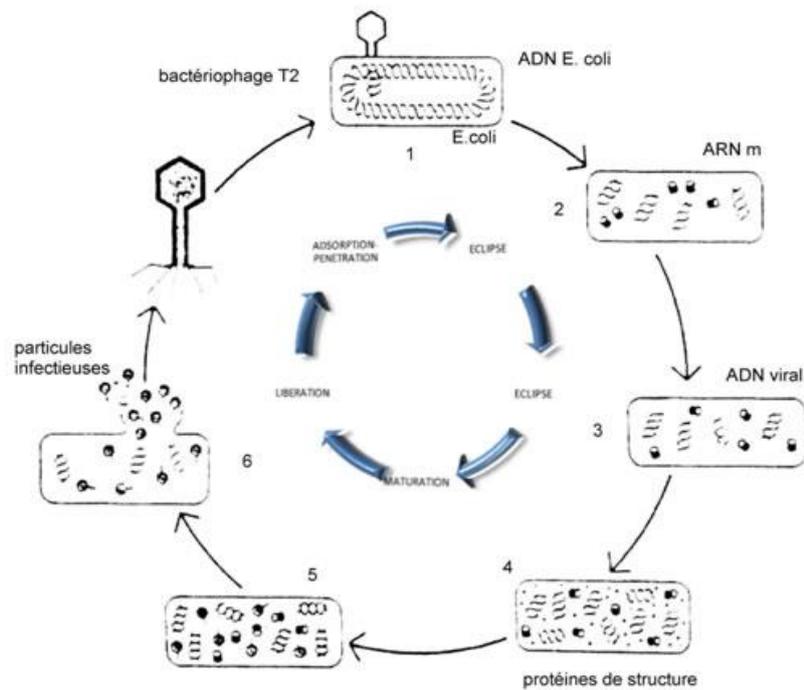
### 3.2.4. Cas particulier des bactériophages

On distingue deux cas :

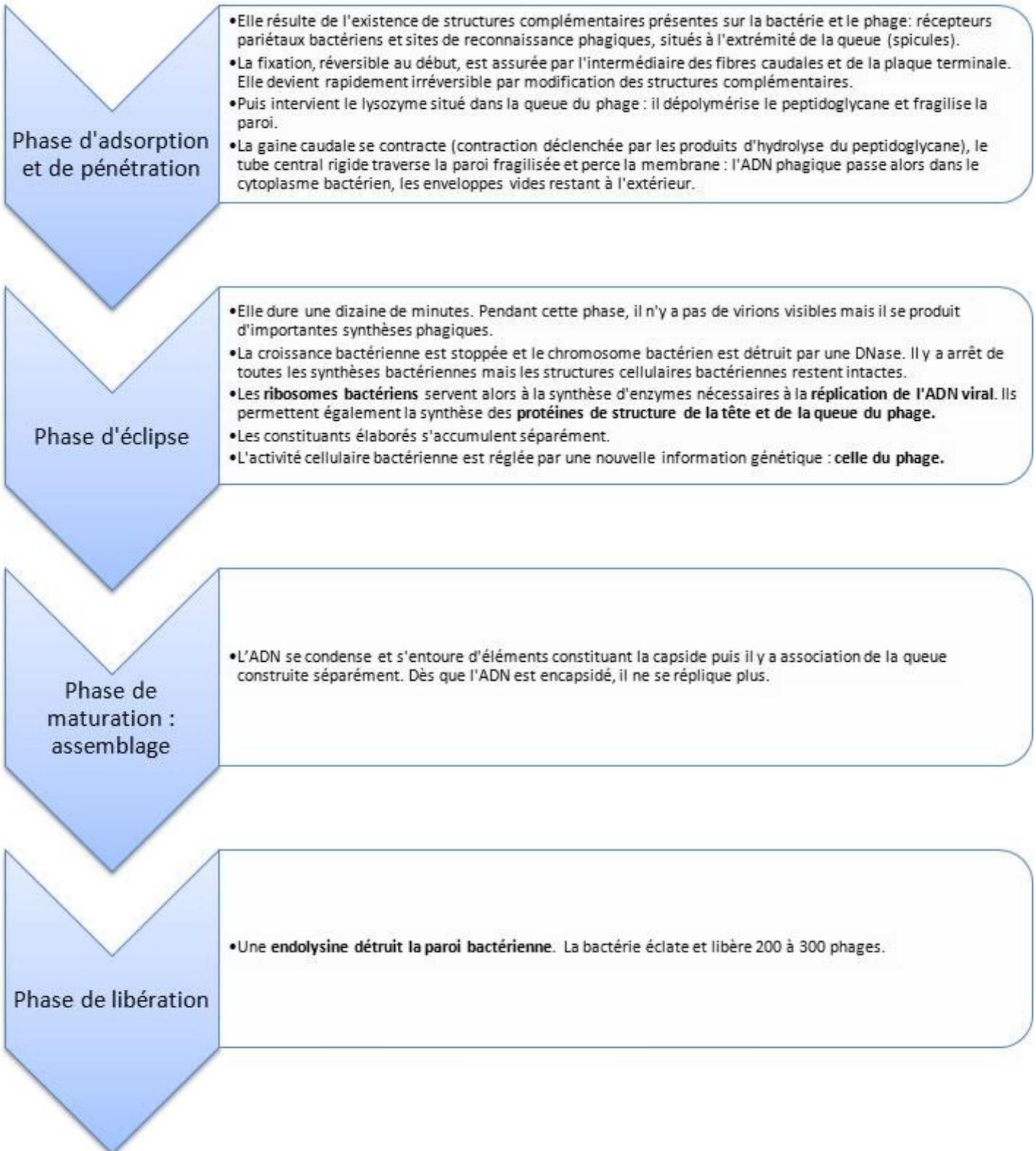
- **Cas des phages virulents** : ils se multiplient aux dépens de la bactérie, ce qui conduit à la lyse bactérienne : on parle **d'infection lytique**.
- **Cas des phages tempérés** : leur acide nucléique s'intègre au chromosome bactérien : phénomène de lysogénie.

- **Phages virulents et infection lytique**

Exemple : cycle de multiplication du bactériophage T2 dans *E. coli*



1. Adsorption du phage sur une cellule d'*Escherichia coli* et injection d'une molécule d'ADN.
2. Production d'ARN messager phagique et synthèse d'une DNase qui détruit le chromosome bactérien.
3. Réplication de l'ADN viral.
4. Réplication de l'ADN viral (suite) et synthèse des premières protéines de structure.
5. Assemblage des protéines de structure et de l'ADN phagique.
6. Lyse bactérienne et libération de particules infectieuses.



- **Phages tempérés et lysogénie**

- Lorsque les phages tempérés infectent une bactérie, ils peuvent :

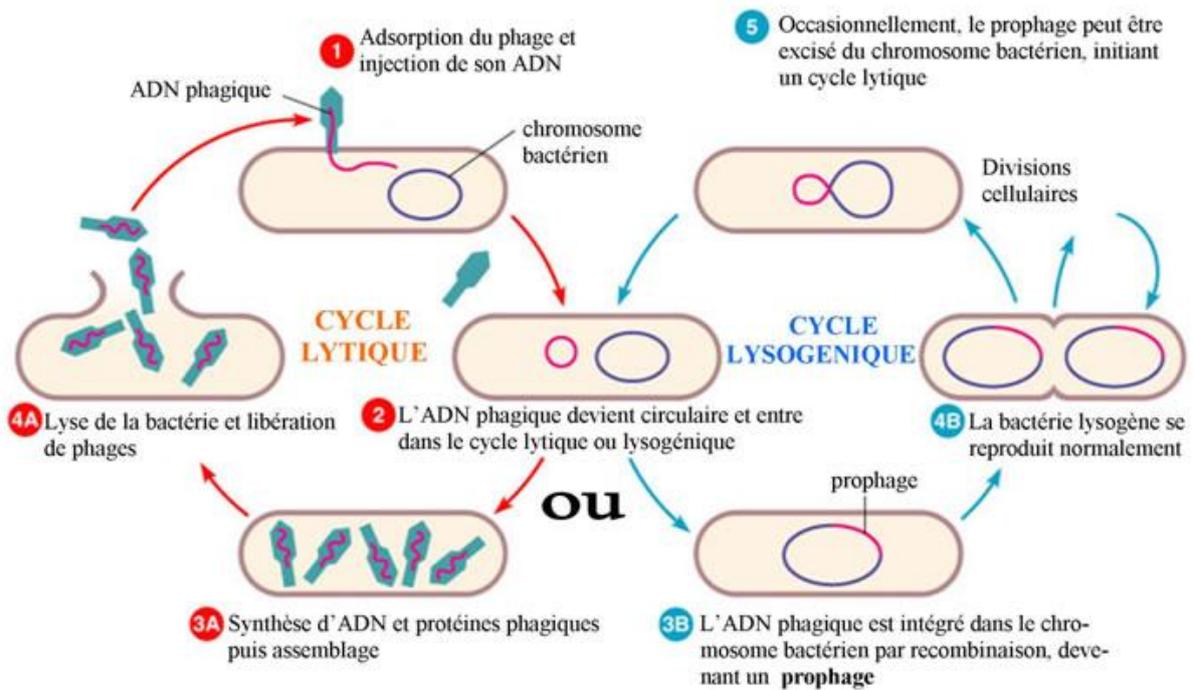
- Soit entraîner un cycle complet de multiplication, avec **lyse des bactéries**

Soit intégrer leur ADN dans le chromosome bactérien : la bactérie ne meurt pas et **elle réplique le génome phagique en même temps que son propre génome : elle est dite lysogène.**

L'ADN phagique intégré au chromosome bactérien est appelé **prophage**.

- **Définition et propriétés des bactéries lysogènes**
- **Une bactérie lysogène est une bactérie qui possède et transmet à sa descendance le pouvoir de produire des phages en l'absence d'infection.**  
Les bactéries lysogènes sont immunes vis-à-vis du phage qu'elles portent : lors de la réinfection, le phage s'adsorbe, injecte son ADN, mais celui-ci ne peut se répliquer ni provoquer la lyse cellulaire.
- **Le prophage : intégration et excision**
- Le prophage est intégré en un site précis de l'ADN bactérien. Il n'exprime pas ses fonctions dans la bactérie: il synthétise uniquement, de façon continue, un **répresseur spécifique**, cytoplasmique, qui réprime l'expression du génome phagique. Sous l'effet de certains agents (rayons UV, rayons X...), l'expression du gène répresseur peut se trouver inactivée. Les gènes phagiques s'expriment alors et le cycle de multiplication du phage reprend, **produisant des particules infectieuses** après lyse de la bactérie. **Le prophage est donc un gène létal potentiel.**
- **Effets du prophage sur les fonctions de l'hôte.** Certains prophages changent le phénotype de la cellule car ils apportent des gènes qui vont exprimer de nouvelles fonctions : c'est la **conversion lysogénique**.  
Exemple 1 : modification des antigènes de surface de certaines souches (*Salmonella*)  
Exemple 2 : production de toxine (cas de *Corynebacterium diphtheriae*)

**Cycle d'infection lytique couple à l'état de lysogénie**



- **Applications médicales pratiques**

- **En thérapeutique**

Les bactériophages pourraient être utilisés, après manipulation génétique, comme une nouvelle famille d'antibiotiques.

- **Dans l'aide au diagnostic : la lysotypie**

A l'intérieur d'une même espèce bactérienne, les bactériophages permettent des **subdivisions en plusieurs lysotypes, en fonction de la présence ou non de récepteurs spécifiques.**

Les laboratoires spécialisés, possédant des lots de phages, effectuent la lysotypie des salmonelles, *P.aeruginosa*, *Listeria*.....

La lysotypie donne des renseignements utiles en **épidémiologie** : elle permet de savoir si les bactéries appartiennent à un type unique, les malades s'étant contaminés à la même source, ou s'ils sont distribués en types divers, les cas étant alors non reliés entre eux.

### 3.3. Physiopathologie des infections virales

#### 3.3.1. Pathogénèse des infections virales

- **Les portes d'entrée**

Les portes d'entrée des virus dans l'organisme sont variées :

- **Applications médicales pratiques**

- **En thérapeutique**

Les bactériophages pourraient être utilisés, après manipulation génétique, comme une nouvelle famille d'antibiotiques.

- **Dans l'aide au diagnostic : la lysotypie**

A l'intérieur d'une même espèce bactérienne, les bactériophages permettent des **subdivisions en plusieurs lysotypes, en fonction de la présence ou non de récepteurs spécifiques.**

Les laboratoires spécialisés, possédant des lots de phages, effectuent la lysotypie des salmonelles, *P.aeruginosa*, *Listeria*....

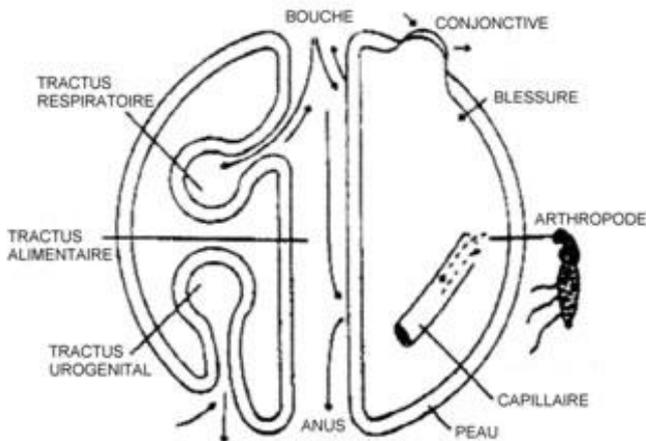
La lysotypie donne des renseignements utiles en **épidémiologie** : elle permet de savoir si les bactéries appartiennent à un type unique, les malades s'étant contaminés à la même source, ou s'ils sont distribués en types divers, les cas étant alors non reliés entre eux.

### 3.4. Physiopathologie des infections virales

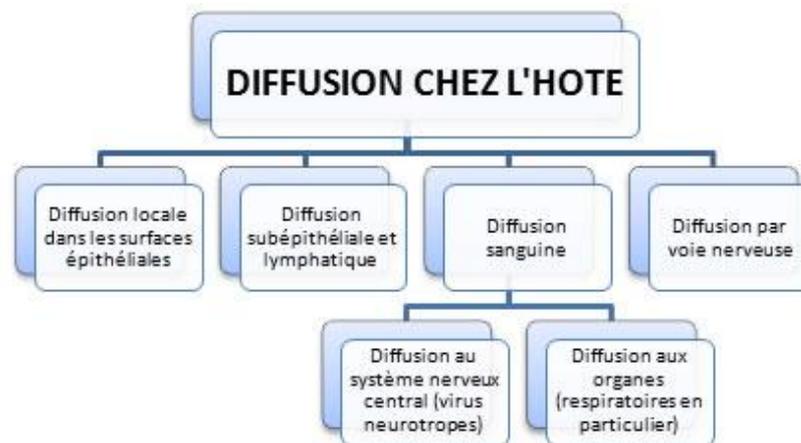
#### 3.4.1. Pathogénèse des infections virales

- **Les portes d'entrée**

Les portes d'entrée des virus dans l'organisme sont variées :



- **La diffusion chez l'hôte**



- **Diffusion locale dans les surfaces épithéliales**

Certains virus (*Rhinovirus*, *Rotavirus*...) restent confinés aux cellules épithéliales. L'infection des ganglions lymphatiques peut avoir lieu, mais l'atteinte de tissus plus profonds ne se produit pas, du fait de :

- **La sensibilité du virus à la température (cas du *Rhinovirus*)**
- **L'absence de permissivité des cellules.**

- **Diffusion subépithéliale et lymphatique**

Après avoir franchi la barrière des cellules épithéliales, les virus sont immédiatement exposés aux cellules phagocytaires et au système lymphatique. Les macrophages tissulaires phagocytent puis détruisent les particules virales. Certains virus sont cependant capables de se multiplier dans les macrophages, échappant ainsi au cycle de

destruction dans ces cellules. Ils gagnent alors les ganglions lymphatiques. Si, à ce niveau, ils ne sont pas "contrés" par les cellules immunitaires et infectent monocytes ou lymphocytes, ils gagnent le compartiment sanguin.

- **Diffusion sanguine**

La circulation sanguine est **la voie la plus efficace et la plus rapide de dissémination virale**. Les virus circulent :

- **Soit libres dans le plasma a exposition aux agents antiviraux**
- **Soit en association avec des cellules sanguines** (monocytes, lymphocytes, plaquettes) **a à "l'abri" des agents antiviraux.**

- **Le tropisme**

C'est l'aptitude d'un virus à infecter les cellules d'un tissu ou d'un organe. Il est influencé par l'interaction entre divers facteurs de l'hôte et du virus:

- **Les récepteurs**

**La nature, la quantité et la distribution des récepteurs cellulaires sont les déterminants majeurs du tropisme cellulaire.**

- **Les facteurs intra-cellulaires**

Le cycle viral de multiplication requiert la présence de **facteurs cellulaires spécifiques**. De nombreux paramètres peuvent compromettre le déroulement de l'infection productive en agissant au niveau d'une des étapes du cycle viral.

Exemple: l'efficacité de la transcription du **virus de l'hépatite B** varie selon l'état de différenciation de la cellule hôte :

- Il réalise une infection abortive dans les hépatocytes non différenciés.
- Il réalise une infection productive dans les hépatocytes différenciés.

En effet, il existe un élément qui contrôle l'expression de l'ARN messager viral, activé dans les hépatocytes différenciés, mais non dans les hépatocytes indifférenciés.

- **Autres facteurs**

- Facteurs physico-chimiques et biochimiques: pH, température, sels biliaires...

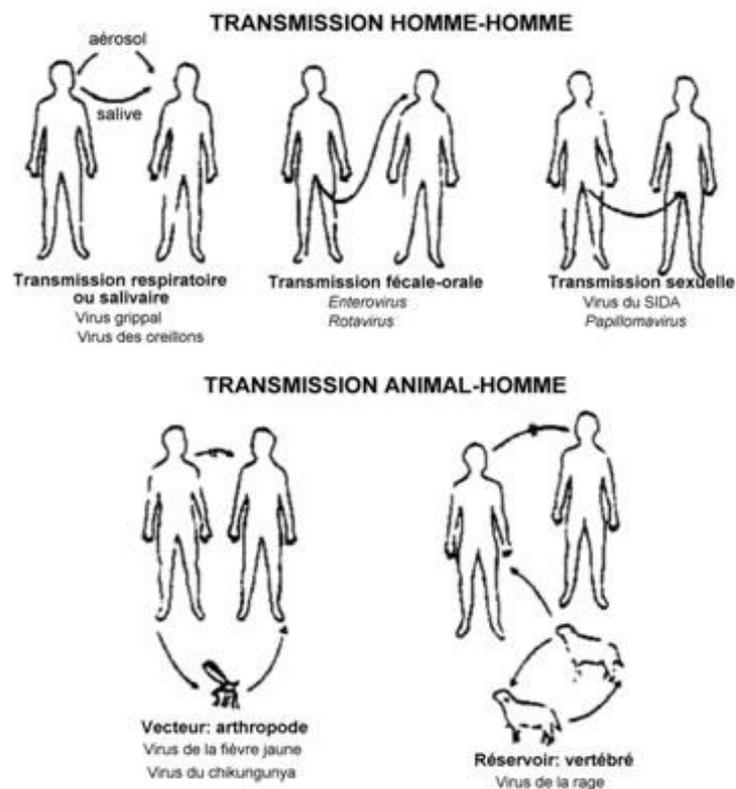
Exemple : pH et température sont les principaux déterminants du tropisme des *Rhinovirus*: étant sensibles à la température et au pH acide, ils sont incapables d'infecter d'autres tissus que ceux du tractus respiratoire supérieur.

- Mode de propagation du virus
- La porte d'entrée

Exemple: le *Poliovirus* infecte exceptionnellement le SNC de l'hôte après administration par voie orale, tandis que l'inoculation expérimentale par voie cérébrale s'accompagne systématiquement d'une infection du tissu nerveux.

- **La transmission des infections virales**

- **Transmission horizontale**



### ○ Transmission verticale

De nombreux **rétrovirus** sont transmis des parents aux descendants si les cellules germinales (ovule ou spermatozoïde) sont porteuses du virus. Les gamètes infectés donnent naissance à un fœtus dont toutes les cellules sont contaminées. L'infection peut également se poursuivre après la naissance si le virus n'a pas pu être éliminé par le système immunitaire.

### 3.4.2. Persistance des infections virales

La fin de la maladie aiguë ne s'accompagne pas systématiquement de l'élimination du virus, qui peut **persister dans l'organisme** pendant des mois ou des années, voire toute la vie. Les infections virales persistantes sont classées en deux catégories:

- **Les infections chroniques** dans lesquelles le virus infectieux est présent et peut être détecté par des tests biologiques (ex: immunofluorescence).

Ex: virus de l'hépatite B (dans les hépatocytes).

- **Les infections latentes** dans lesquelles le génome viral est présent mais la particule infectieuse est le plus souvent absente, excepté au cours de périodes de réactivation.

Ex: virus de l'herpès, de l'hépatite B (dans les lymphocytes).

## 3.5. Lutte contre les virus et les viroses

### 3.5.1. Comment l'individu lutte-t-il naturellement contre les viroses ?

Le système immunitaire met enjeu:

- Des moyens non spécifiques: les **interférons** (cytokines produites par différents types de cellules infectées par un virus), les cellules NK (Natural Killer)
- Des moyens spécifiques classiques (immunoglobulines spécifiques et lymphocytes T CD8).

### 3.5.2. Quelles thérapeutiques contre les viroses ?

- Pour assurer la **prévention** d'une infection virale, il faut agir sur le virus lorsqu'il est à **l'extérieur de la cellule hôte** pour l'empêcher de s'y fixer: neutralisation par des anticorps immuns, modification des récepteurs cellulaires par chimioprophylaxie.

- Pour assurer le **traitement** d'une infection virale, il faut empêcher sa multiplication et les synthèses virales par chimiothérapie.
- **Immunisation active: la vaccination**

L'immunité antivirale repose en partie sur l'immunité à médiation cellulaire, mais surtout sur l'immunité humorale (Ig G) dans le cas des infections généralisées.

Pour stimuler cette production d'anticorps, on utilise:

- **Vaccins viraux atténués**

Ils sont préparés à partir de virus capables de se multiplier chez l'hôte mais ayant perdu leur pouvoir pathogène: infection inapparente, immunisante. Pour atténuer la virulence des souches vaccinales, on réalise des passages fréquents des virus sur des hôtes étrangers (cultures cellulaires).

Inconvénient: si l'atténuation est insuffisante, l'individu vacciné peut présenter les symptômes de la maladie. Ce type de vaccin est donc déconseillé chez les femmes enceintes et les individus affaiblis. Exemples: vaccins antipoliomyélitique (buccal), antirubéoleux, antirougeoleux...

- **Vaccins viraux inactivés**

Ils sont préparés à partir de virus **incapables de se multiplier: immunisation faible, moins durable**. L'inactivation se fait grâce au formaldéhyde, à la chaleur... Inconvénients: nécessité de plusieurs injections, protection faible. Exemples: vaccins antigrippal, antipoliomyélitique (injectable)...

- **Vaccins sous-unités**

Ils sont préparés à partir **d'antigènes viraux plus ou moins purifiés. Ils ont les mêmes inconvénients que les vaccins inactivés**.

Exemple : vaccin contre l'hépatite B (Ag HBs), en projet pour la grippe et le paludisme.

- **Vaccins recombinants et vaccins synthétiques**

Ils sont obtenus par **génie génétique**.

Exemple: recombinant du virus de la vaccine pour le vaccin contre la rage destiné aux renards.

- **Immunisation passive: sérothérapie**

La protection est assurée par des **immunoglobulines humaines**. Elle est intéressante au moment de la phase d'incubation ou si l'on soupçonne une contamination.

- **Agents antiviraux**

Ces agents chimiques doivent atteindre les virus sans altérer les cellules dans lesquelles ceux-ci se multiplient.

**Ils bloquent les différentes étapes de la multiplication virale:**

- Attachement des virus aux cellules cibles: **interféron**.
- Pénétration, décapsidation des virus: amantadine, kimantadine...
- Réplication des virus: nucléosides de synthèse (lamivudine, acylguanidine=acyclovir, azidothymidine=AZT...)

La chimiothérapie antivirale se heurte cependant à **3 obstacles**:

- Son interférence avec le métabolisme cellulaire normal, source de **cytotoxicité**
- La variabilité génétique des virus, source d'émergence de **mutants résistants aux antiviraux**
- L'incapacité de ces produits à éradiquer **l'infection latente**.

- **Action des antiseptiques et des désinfectants**

Alcools à 70°, 80°, 90°, chlore (eau de Javel), iode, certains composés phénoliques...