
Chapitre I : Génomes des virus

I. Génomes des virus à ADN et à ARN

Les virus à ADN et à ARN diffèrent profondément par la nature de leur matériel génétique, leur site de réplication et leurs stratégies enzymatiques, mais obéissent tous à une logique commune : produire les protéines nécessaires à leur réplication et assurer la transmission de leur génome.

1. Virus à ADN : réplication nucléaire et dépendance cellulaire

La plupart des virus à ADN se répliquent dans le **noyau** de la cellule hôte, où ils utilisent les **enzymes de l'hôte**, notamment les ADN polymérases. Cette dépendance enzymatique rend leur cycle étroitement lié au cycle cellulaire, en particulier à la phase S, durant laquelle la cellule réplique son propre ADN. Ainsi, si la cellule n'est pas en phase de division, le virus ne peut pas copier son génome et ne produit que des protéines virales. Certains virus (comme les adénovirus ou papillomavirus) contournent cette limite en produisant des protéines inductrices du cycle capables de forcer la cellule à entrer en phase S ; un mécanisme qui peut conduire à la transformation tumorale. Les Poxvirus, quant à eux, constituent une exception notable : ils se répliquent dans le cytoplasme, car ils possèdent leurs propres enzymes de transcription et de réplication. Leur cycle comporte trois grandes étapes successives :

- **Phase immédiate précoce** : expression de gènes régulateurs contrôlant les phases suivantes.
- **Phase précoce** : transcription d'ARN messagers précoces par une ARN polymérase ADN-dépendante (souvent cellulaire), suivie de la synthèse de protéines non structurales (enzymes, régulateurs).
- **Phase tardive** : après la réplication de l'ADN viral, transcription d'ARNm tardifs codant les protéines de structure (capside, glycoprotéines), qui s'assembleront avec les nouveaux génomes pour former les virions.

Cette régulation temporelle assure une utilisation ordonnée de la machinerie cellulaire et évite la synthèse prématurée de protéines structurales avant la duplication complète du génome.

2. Virus à ARN : génomes fragiles et réplication cytoplasmique

Les virus à ARN se caractérisent par un génome instable et fragile, limitant sa taille maximale (souvent < 30 kb). Leur taux de mutation élevé résulte de l'absence d'activité de relecture

(proofreading) chez leur ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp). Cette faible fidélité explique leur évolution rapide et leur grande variabilité génétique, mais les contraint à garder des génomes compacts, codant un nombre restreint de protéines. La plupart se répliquent dans **le cytoplasme**, car les cellules animales ne possèdent pas de RdRp. Ainsi, la polymérase virale est indispensable pour recopier le génome d'ARN et produire les ARNm viraux. Cependant, quelques virus à ARN, notamment les Orthomyxovirus se répliquent dans le noyau. Ces derniers utilisent la machinerie d'épissage nucléaire pour produire plusieurs ARNm à partir d'un même segment, augmentant ainsi leur capacité codante.

Les +ssRNA agissent directement comme ARN messagers, traduits immédiatement après l'infection.

Les -ssRNA, au contraire, doivent d'abord être transcrits en ARN positif par la RdRp déjà présente dans le virion. Cette enzyme est multifonctionnelle, assurant à la fois la répllication du génome (synthèse des brins complémentaires) et la transcription d'ARNm subgénomiques pour la production de protéines virales.

L'organisation du génome influence la stratégie d'expression :

- Les **virus à ARN non segmentés** produisent une polyprotéine unique, ensuite clivée en plusieurs protéines fonctionnelles (ex. *Picornavirus*).
- Les **virus à ARN segmentés** possèdent plusieurs fragments d'ARN, chacun codant une protéine distincte (ex. *Orthomyxovirus*, *Reovirus*). Cette segmentation favorise la recombinaison génétique et l'émergence de nouveaux variants, notamment par réassortiment.

Tableau 1 : tableau comparatif entre Virus à ADN et virus à ARN

Caractéristique	Virus à ADN	Virus à ARN
Site principal de répllication	Noyau (avec exceptions)	Cytoplasme (avec exceptions)
Enzyme clé	ADN polymérase (cellulaire ou virale)	ARN polymérase ARN-dépendante (virale)
Fidélité de répllication	Élevée (activité de relecture)	Faible (mutation fréquente)
Taille du génome	Grande	Petite
Évolution	Lente, stable	Rapide, variable

Les virus à ADN et à ARN illustrent donc deux stratégies opposées de parasitisme moléculaire

- Les premiers misent sur la stabilité génétique et la coopération avec la cellule hôte,
- Les seconds sur la variabilité rapide et l'autonomie enzymatique.

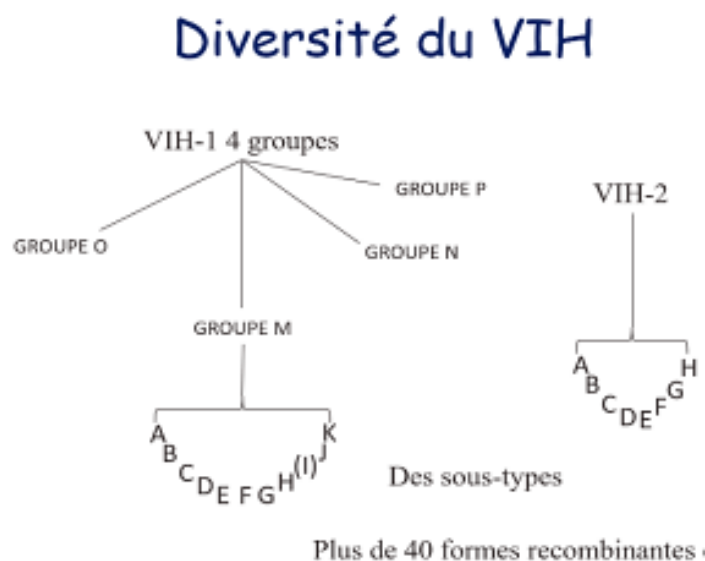
II. Coévolution virus-hôte

La coévolution entre les virus et leurs hôtes est un processus dynamique où chaque camp développe des stratégies pour prendre l'avantage :

Défenses des hôtes : Les organismes infectés (animaux, humains, etc.) ont évolué pour produire des protéines antivirales qui limitent la multiplication des virus. Un exemple clé est la protéine tetherin (ou BST-2), qui est produite par les cellules en réponse à une infection virale (sous l'effet de l'interféron). Cette protéine agit comme une "attache" : elle se fixe à la membrane de la cellule et retient les virus enveloppés qui tentent de sortir, les empêchant ainsi d'infecter d'autres cellules. Elle agit donc comme une barrière physique à la dissémination virale.

Contre-attaques virales : Les virus, de leur côté, évoluent pour contourner ces défenses. Beaucoup de virus enveloppés ont développé des protéines spécifiques qui neutralisent l'action de tetherin. Exemple du VIH : Le virus du SIDA (VIH) a acquis une protéine appelée Vpu qui se lie à tetherin et l'empêche de fonctionner, permettant ainsi au virus de se libérer de la cellule et de continuer à infecter d'autres cellules.

Ce jeu d'adaptation et de contre-adaptation est typique de la coévolution. Les hôtes modifient leurs protéines antivirales pour échapper aux virus, et les virus, en retour, modifient leurs protéines pour continuer à se propager.



III. Mécanismes de variabilité des virus

La variabilité génique des virus résulte de plusieurs mécanismes :

III.1. Mutations : La mutation ponctuelle est une modification génétique qui survient au niveau d'un seul nucléotide dans la séquence d'ADN. Cette altération peut prendre différentes formes, telles que la substitution d'une paire de bases par une autre (mutation ponctuelle de substitution), l'insertion ou la suppression d'une paire de bases (mutation ponctuelle d'insertion ou de délétion).

III.2. Recombinaison : La recombinaison chez les virus peut se produire au sein d'une même cellule hôte infectée par plusieurs virus ou lors de la co-infection d'une cellule par deux virus différents. Elle conduit à la création de nouveaux variants viraux avec un génome recombinant, combinant des segments génétiques provenant des virus parentaux. Elle consiste en une cassure d'un brin d'acide nucléique, un échange entre génome viraux puis une ligation « soudure » de la cassure.

La recombinaison peut avoir des implications importantes dans l'évolution des virus, car elle peut contribuer à la diversité génétique, favoriser l'adaptation à de nouveaux environnements ou conduire à l'émergence de souches virales avec des caractéristiques différentes, y compris des propriétés pathogènes modifiées ou une résistance accrue aux défenses immunitaires.

III.3. Réassortissement : Il se produit uniquement chez les virus aux génomes segmentés tels que les virus de la grippe (orthomyxovirus). Il consiste en un échange de segments génomiques entre deux virus qui co-infectent une cellule :

- **Co-infection :** Deux souches différentes infectent simultanément une même cellule hôte.
- **Réplication indépendante :** Chaque segment du génome viral se réplique indépendamment dans la cellule hôte, formant de nouvelles particules virales.
- **Réassortiment:** Lors de la formation de nouvelles particules virales, un échange aléatoire de segments génétiques se produit entre les deux souches virales parentales, ce qui donnera naissance à des particules virales réassortissantes, dont le génome est constitué de segments provenant des deux souches.

Conséquences

- ✓ Modification du génotype (la séquence du génome ADN/ARN).
- ✓ Modification du phénotype : ensemble des propriétés observables : gamme d'hôtes, résistance aux médicaments, adaptation à la température, etc :

- Virus mutants thermosensibles : le virus mutant se réplique chez des cellules cultivées à basse température mais pas chez des cellules cultivées à haute température comme la souche sauvage.
- Virus mutants "chauds" : Ils se répliquent mieux que le virus sauvage à température élevée. La réplication d'un mutant "chaud" ne sera pas inhibée par la fièvre chez l'hôte.
- Modification du spectre d'hôte : le virus mutant est capable de se répliquer uniquement chez un type cellulaire précis, ou bien, il peut franchir les barrières vers de nouveaux types de cellules/espèces
- Modification de la pathogénicité : exemple : les plages de lyse formées par le virus mutant ont une taille plus importante ou bien plus petite que celles formées par le virus sauvage. Les mutants atténués induisent des symptômes moins graves que le virus sauvage ou qui conduisent à une infection asymptomatique.
- Résistance aux antiviraux : le mutant acquiert la résistance : la réplication du virus mutant n'est plus inhibée par des médicaments antiviraux.

IV. Interactions virus-virus

IV.1. Interférence virale : Un virus inhibe la réplication d'un autre virus dans la même cellule par :

- Compétition pour les ressources cellulaires (ribosomes, enzymes, énergie).
- Blocage de récepteurs cellulaires (le premier virus empêche l'entrée du second).
- Production d'interférons : un virus déclenche une réponse antivirale qui bloque les suivants.

Exemple : infection par un rhinovirus peut bloquer la réplication du virus de la grippe dans les voies respiratoires.

IV.2. Synergie : Deux virus peuvent favoriser mutuellement leur infection :

- L'un fournit des enzymes ou des protéines d'enveloppe dont l'autre a besoin.
- L'un supprime l'immunité de l'hôte, facilitant la réplication du second.

Exemple : Virus de l'hépatite D dépend du virus de l'hépatite B pour produire son enveloppe.

IV.3. Complémentation : Il s'agit d'un mécanisme où un virus défectueux (manquant un gène essentiel) profite de la présence d'un autre virus capable de produire le produit génétique manquant. Cela favorise la multiplication de variants mutants qui autrement seraient non viables.

IV. 4. Recombinaison et réassortiment

Quand deux virus apparentés infectent la même cellule :

- Recombinaison : échange de fragments d'ADN ou d'ARN.
- Réassortiment : mélange de segments génomiques entiers (chez les virus à ARN segmenté).

V. Génomes de virus segmentés et multipartites

- **Génome segmenté** : Un génome viral segmenté est un génome qui n'est pas constitué d'une seule molécule d'acide nucléique, mais de plusieurs segments indépendants. Chaque segment code pour une ou plusieurs protéines virales distinctes. Les segments sont encapsidés ensemble dans une même particule virale. Exemple: Les virus de la famille Orthomyxoviridae (comme le virus de la grippe) possèdent un génome à ARN segmenté, constitué de huit segments distincts.

Si une cellule est co-infectée par deux virus différents de la même espèce, le réassortiment peut conduire à l'apparition de nouveaux virus hybrides avec des propriétés génétiques et antigéniques inédites, parfois responsables de pandémies (ex : grippe aviaire et humaine).

- **Génome multipartite**

Les virus à génome multipartite sont un cas particulier des virus segmentés. Leurs segments génomiques sont séparés non seulement physiquement mais encapsidés dans des particules virales différentes. Ainsi, chaque particule contient un ou quelques segments seulement, et la totalité du cycle infectieux ne peut être complétée que si toutes les particules (portant des segments distincts) infectent la même cellule. Exemples : De nombreux virus de plantes, comme les Nanoviridae et Bromoviridae, possèdent des génomes multipartites, chaque particule contenant un segment du génome. Ce mode organisationnel impose des contraintes à la transmission efficace, car toutes les particules nécessaires doivent atteindre la même cellule hôte pour une infection productive.

VI. Transcription inverse

La transcription inverse est un mécanisme fondamental du cycle de certains virus, notamment les rétrovirus. Chez ces agents, le génome viral, sous forme d'ARN, est converti en ADN grâce à une enzyme spécifique : la transcriptase inverse. Cette conversion est essentielle à l'intégration du génome viral dans celui de la cellule hôte, permettant une transcription et une production persistantes de nouveaux virions. Ce processus ne se limite pas aux rétrovirus, mais est aussi central dans la biologie des rétrotransposons (éléments génétiques mobiles dérivés de virus ancestraux), qui

utilisent la transcriptase inverse pour copier leur ARN en ADN puis s'intégrer à d'autres sites du génome.

VII. Transposition

La transposition est le déplacement d'éléments génétiques mobiles «transposons» au sein du génome. Il existe deux grandes classes de transposons :

- Les transposons à ADN, qui se déplacent par un mécanisme de "couper-coller" catalysé par une transposase.
- Les rétrotransposons, qui utilisent la transcription inverse pour se copier via une étape intermédiaire d'ARN, suivi d'une synthèse d'ADN par la transcriptase inverse, avant l'intégration dans un nouveau site du génome hôte. Par leur capacité à se multiplier et à se déplacer, ces éléments représentent une part significative du génome des eucaryotes (chez l'humain, plus de 50%), contribuant à la variabilité, aux mutations, aux réarrangements et, parfois, à l'innovation évolutive. Leur fonctionnement et leur impact ont été détaillés dans les chapitres de génétique virale et d'évolution

Pour la **transcription** inverse chez les rétrovirus :

Génome ARN viral → (transcriptase inverse) → ADN complémentaire → (intégrase) → ADN proviral intégré → (transcription) → ARN messager → nouveaux virions

Pour la **transposition** d'un rétrotransposon :

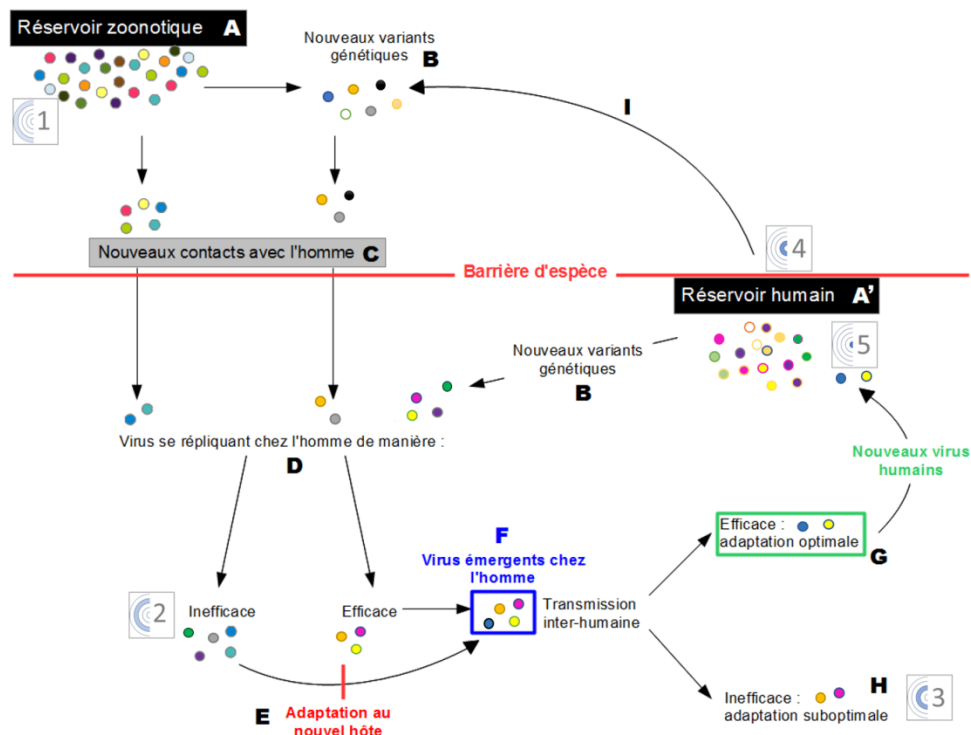
ADN rétrotransposon → (transcription) → ARN rétrotransposon → (transcriptase inverse) → ADN rétrotranscrit → (intégration) → nouvelle copie dans le génome

VIII. Epidémiologie virale

Les dynamiques évolutives des virus ont des conséquences majeures en épidémiologie : Un virus bien adapté cause peu de maladies mais sauts d'espèces et réassortiments peuvent générer des variants très pathogènes. La variabilité génétique (mutation, recombinaison, réassortiment pour les virus segmentés) favorise l'émergence de nouveaux pathotypes, parfois responsables de grandes épidémies. L'adaptation aux environnements (nouveaux hôtes, pressions immunitaires ou thérapeutiques) module les taux d'évolution. Par exemple : le taux de substitution par site par an peut être très élevé lors d'une adaptation à un nouveau milieu.

L'émergence d'un virus désigne l'apparition ou réapparition d'un virus au sein d'un hôte donné, créant alors une nouvelle interface hôte-pathogène. Elle peut dans certains cas conduire à une **épidémie**, voire à une **pandémie**.

La plupart des virus émergents chez les humains sont d'origine zoonotique, circulant initialement dans un réservoir animal avant de se propager à l'homme. Les interactions entre les humains et les animaux, ainsi que le franchissement de **la barrière d'espèces**, jouent un rôle crucial dans la modulation de l'émergence de ces virus.



Les grandes étapes et mécanismes de l'émergence virale chez l'Homme de virus issus du réservoir zoonotique ou humain (Biquand *et al.*, 2018)

Lorsque des virus zoonotiques (A) entrent en contact avec l'homme (C), ils font face à la barrière d'espèce constituée de facteurs cellulaires qui interfèrent avec le cycle viral, appelés facteurs de restriction. La réplication des virus dans le nouvel hôte peut varier en termes d'efficacité (D). Les virus se répliquant de manière inefficace peuvent subir des mutations, conduisant à leur adaptation à l'hôte humain (E). Ces virus sont alors qualifiés d'émergents chez les humains (F). Parmi eux, certains se transmettront efficacement dans la population humaine (G) et intégreront le réservoir humain (A'), tandis que d'autres, dont l'adaptation est sub-optimale, ne se propageront pas entre les humains. Que ce soit dans le réservoir zoonotique ou humain, la réplication virale entraîne l'apparition de mutations et, par conséquent, de nouveaux variants génétiques (B), qui seront sélectionnés en fonction de leur capacité à se répliquer dans l'hôte.