
Introduction à la virologie

I. Historique

La virologie moderne trouve ses origines dans les découvertes d'Adolf Mayer, Dimitri Ivanofsky et Martinus Beijerinck à la fin des années 1880, lorsqu'ils identifièrent le virus de la mosaïque du tabac (TMV). Ces avancées ont permis la compréhension des agents filtrables, invisibles au microscope optique, capables de provoquer des maladies en infectant des cellules vivantes. Le premier virus provenant des animaux, celui de la fièvre aphteuse, a été décrit par Loeffler et Frosch en 1898, suivi du virus de la fièvre jaune découvert par Walter Reed en 1901. Le terme "virus", signifiant liquide visqueux ou poison en latin, a graduellement remplacé celui d'"agents filtrables". En 1939 et 1941, le TMV a été le premier virus visualisé respectivement par microscopie électronique et cristallographie aux rayons X, révélant sa structure répétitive. En 1915, Frederick Twort et Félix d'Herelle découvrent des virus capables d'infecter et de détruire les bactéries, appelés bactériophages. D'Herelle introduit également les concepts d'adsorption virale, de lyse cellulaire et de libération de particules infectieuses. Pendant les décennies suivantes, les recherches sur les phages ont révélé de nombreuses avancées, notamment dans la compréhension de la reproduction virale dans les cellules cibles et la régulation de la synthèse cellulaire sous l'influence des virus, marquant l'émergence de la biologie moléculaire.

II. Définition

Le mot *virus* est dérivé du latin et signifie « poison ». Les virus sont associés à toutes les formes de vie (bactéries, archées et eucaryotes). Un virus est un parasite intracellulaire obligatoire, infectieux, dont le génome est constitué soit d'ADN, soit d'ARN. Ce génome viral dirige sa propre réplication ainsi que la synthèse des autres composants viraux, en exploitant les systèmes cellulaires de la cellule hôte appropriée.

Les particules virales, appelées **virions**, se forment par assemblage des composants nouvellement synthétisés à l'intérieur de la cellule infectée. Le virion constitue le véhicule de transmission du génome vers une nouvelle cellule ou un nouvel organisme hôte, où son désassemblage marque le début d'un nouveau cycle infectieux.

Un virus minimal est composé :

- d'un génome possédant une origine de réplication ;
- d'une coque protéique, appelée capside.

Chez les virus enveloppés, la capside est entourée d'une bicouche lipidique dérivée de la cellule hôte et enrichie en glycoprotéines virales. Enfin, les virus dépendent totalement des cellules hôtes pour la biosynthèse de leurs protéines et d'autres macromolécules essentielles à leur cycle de vie.

III. Origines et évolution des virus

III.1. Origine des virus

Les virus auraient émergé par plusieurs mécanismes au cours de l'histoire de la vie.

- L'hypothèse du "monde à ARN" suggère l'existence d'ARN auto-réplicatifs qui auraient évolué en organismes cellulaires. Des ARN parasites ont certainement coexisté durant cette période. Parmi les parasites génétiques actuels, les viroïdes semblent les plus proches de ces agents primitifs.
- Certains virus pourraient également provenir d'éléments d'ADN intracellulaires, comme les transposons, ayant acquis une phase extracellulaire.
- D'autres encore, tels que les poxvirus, auraient évolué par régression à partir de micro-organismes plus complexes.

III.2. Coévolution virus-hôte

Les virus exercent une pression sélective sur leurs hôtes et subissent eux-mêmes des influences évolutives en retour.

- Exemple marquant : les herpèsvirus. Les arbres phylogénétiques des herpèsvirus des mammifères correspondent fortement à ceux de leurs hôtes, ce qui traduit une coévolution sur plusieurs millions d'années.
- Les rétrovirus ont marqué l'évolution des hôtes de façon encore plus directe : l'intégration de leurs provirus dans l'ADN germlinal a permis à leur génome de s'installer de façon permanente. Près de 8 % du génome humain dérive de rétrovirus

anciens. Certains provirus défectueux intégrés peuvent même interférer avec des virus fonctionnels, offrant ainsi un avantage sélectif à l'hôte.

IV. Structure

Bien que l'on puisse penser qu'un virus possède des caractéristiques d'un microbe vivant, il n'est pas vivant. La particule virale (**virion**) est un complexe biochimique de grande taille, constitué d'un génome d'acide nucléique protégé et transporté soit dans une coque protéique appelée capsid, soit dans une enveloppe membranaire. Certains virus transportent également des ARN ou protéines auxiliaires pour faciliter leur réplication dans la cellule hôte.

Les virus humains varient considérablement en taille et en complexité :

- du minuscule virus de Norwalk (22 nm), responsable de diarrhées épidémiques,
- aux poxvirus, presque visibles au microscope optique.

Ils peuvent être très simples, comme le virus de la rage, qui code seulement cinq protéines, ou très complexes, comme le cytomégalovirus, qui code environ 110 protéines. Les virus les plus grands, grâce à un génome plus étendu, codent davantage de protéines. Ces protéines supplémentaires peuvent :

- faciliter la réplication du virus,
- permettre la réplication dans des cellules « difficiles », comme les neurones,
- ou aider à échapper aux défenses immunitaires et innées de l'hôte.

Cependant, les grands virus nécessitent aussi de plus grosses gouttelettes aérosolisées pour se transmettre par voie aérienne.

- **Le génome viral**

Le génome est le cœur du virus. Il agit comme une mémoire informatique, stockant l'information génétique du virus. Il peut prendre plusieurs formes :

- ADN linéaire ou circulaire, simple ou double brin ;
- ARN simple ou double brin, de polarité positive (+) ou négative (-).

La plupart des génomes d'ADN peuvent s'installer dans le **noyau** et utiliser la machinerie nucléaire pour la synthèse des ARNm et la réplication. En revanche, les génomes d'ARN sont plus « temporaires » :

- la majorité se réplique dans le cytoplasme (lieu naturel de l'ARN),
- et doit fournir/encoder ses propres enzymes pour produire des ARNm et répliquer le génome.
- **Structures externes**

Les structures externes du virus forment un emballage qui :

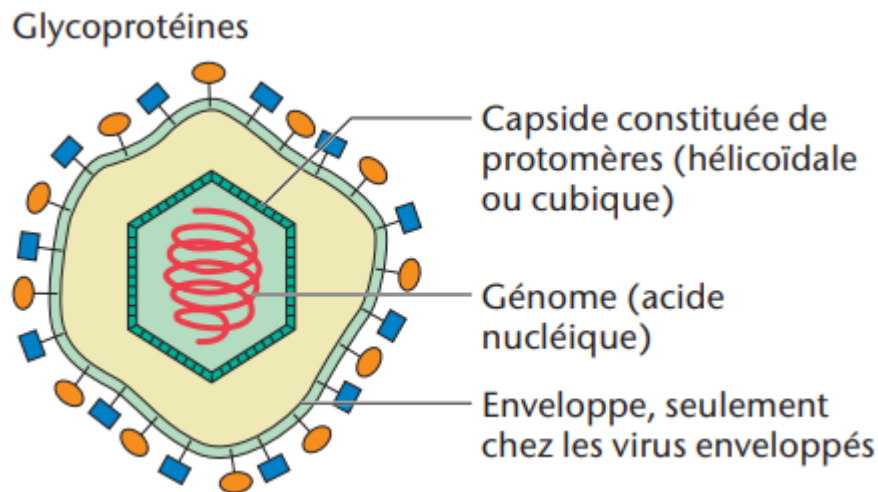
- protège le génome,
- assure sa transmission d'un hôte à l'autre,
- et permet l'interaction et l'entrée dans la cellule cible appropriée.

Les capsides sont des coquilles protéiques, généralement de forme symétrique icosaédrique ou icosadeltaédrique. La capside protéique forme une coque imperméable au dessèchement, aux acides et aux détergents.

En revanche, les virus enveloppés sont entourés d'une membrane composée de phospholipides et de protéines, qui doit rester humide et peut être facilement détruite par les détergents et les environnements hostiles, notamment les acides et les sels biliaries du tube digestif.

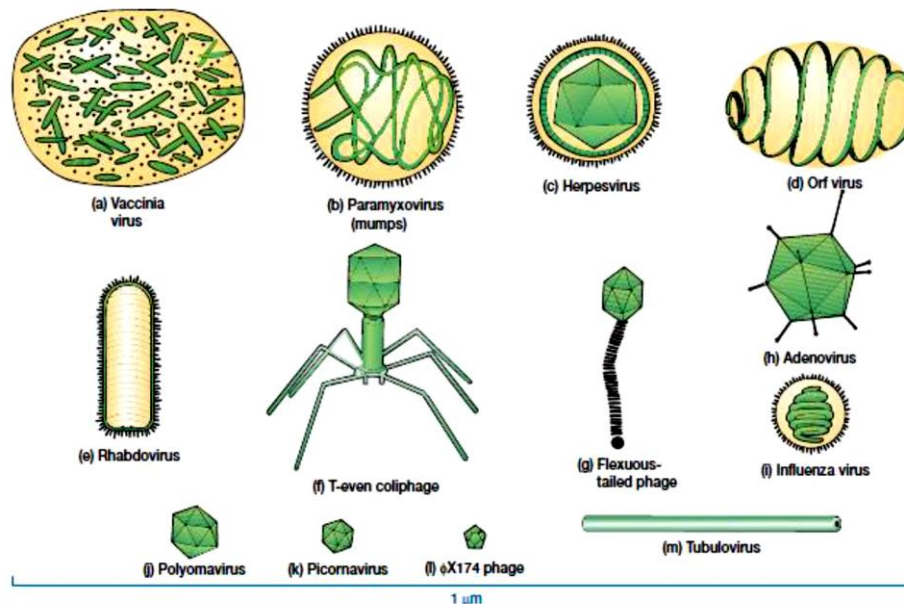
La nature de la maladie virale, son mode de transmission, le type de réponse immunitaire nécessaire pour contrôler l'infection, ainsi que les types d'antiviraux utilisables, dépendent en grande partie de la structure du virus et de son mécanisme de réplication.

- La coque résistante des virus à capside nue leur permet d'être transmis par la voie fécale-orale, de résister au dessèchement et aux désinfectants comme les détergents ou les solvants.
- Ce n'est pas le cas des virus enveloppés, qui sont fragiles.



Structure d'un virus enveloppé (Rosenthal., 2021)

Le génome peut être associé ou enfermé dans des protéines formant le nucléocapside. Le virion peut également contenir d'autres structures ou protéines facilitant la réplication du virus à l'intérieur de la cellule. Les structures externes de la capside ou les glycoprotéines de l'enveloppe assurent l'interaction du virus avec la cellule hôte et constituent les principales cibles des anticorps neutralisants protecteurs.



Taille et morphologie de quelques virus

V. Taxonomie des virus

Les deux principaux systèmes de classification utilisés pour les virus sont la taxonomie formelle complète développée au cours des 40 dernières années sous l'égide du Comité international de taxonomie des virus (ICTV) et un système développé par David Baltimore (le système de Baltimore) dans lequel les virus sont regroupés en fonction du cheminement depuis leur type de génome jusqu'à la production d'ARNm traduisible. Aujourd'hui, la taxonomie des virus repose sur un système hiérarchique établi par l'International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV), qui constitue l'autorité internationale en la matière. Contrairement aux organismes cellulaires, la classification des virus ne se fonde pas sur l'ascendance commune universelle, car les virus présentent une grande diversité génomique et structurale et ne possèdent pas de gènes conservés dans toutes les lignées. L'ICTV définit ainsi les taxons selon plusieurs critères : la nature du génome viral (ADN ou ARN, simple brin ou double brin, polarité, segmentation), l'organisation et les mécanismes de réplication, la morphologie de la capsid, la présence ou l'absence d'enveloppe lipidique, ainsi que le tropisme et l'hôte infecté.

La nomenclature virale suit désormais une hiérarchie à 15 rangs taxonomiques, allant du domaine (Realm) jusqu'à l'espèce. L'espèce virale est l'unité de base et se définit comme un groupe de virus partageant un pool génétique commun, une écologie similaire et une lignée évolutive distincte.

La taxonomie virologique est donc en constante évolution, enrichie par les avancées en génomique virale, métagénomique environnementale et phylogénie moléculaire, permettant d'intégrer de nouveaux virus découverts et de réviser les relations évolutives entre familles.

La classification de Baltimore des virus proposée par David Baltimore en 1971, (prix Nobel de médecine : 1975) repose sur la nature du génome viral (ADN ou ARN, simple brin ou double brin, polarité positive ou négative) et surtout sur la stratégie utilisée pour produire l'ARN messager (ARNm) nécessaire à la traduction des protéines virales. Elle divise les virus en 7 classes principales :

Classe I : Virus à ADN double brin (dsDNA)

- Génome : ADN bicaténaire (comme chez les cellules hôtes).
- Stratégie : la transcription est réalisée par l'ARN polymérase II de l'hôte (dans le noyau).
- Exemples : Herpesviridae (HSV-1, HSV-2), Adenoviridae, Papillomaviridae (HPV)

Classe II : Virus à ADN simple brin (ssDNA) +

- Génome : ADN simple brin, nécessite d'abord une conversion en ADN double brin par une ADN polymérase de l'hôte.
- Stratégie : l'ADN db ainsi formé sert de matrice pour la transcription en ARNm.
- Exemples : Parvoviridae

Classe III : Virus à ARN double brin (dsRNA)

- Génome : ARN bicaténaire.
- Problème : l'hôte n'a pas d'enzymes capables de transcrire l'ARN à partir de dsRNA.
- Stratégie : ces virus portent une ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp) dans leur particule, qui transcrit l'ARNm à partir du génome viral.
- Exemples : Reoviridae (rotavirus).

Classe IV : Virus à ARN simple brin de polarité positive (ssRNA +)

- Génome : ARN simple brin sens positif, directement utilisable comme ARNm → traduit immédiatement en protéines virales.
- Stratégie : l'ARN génomique agit comme ARNm ; la réplication nécessite une RdRp virale pour produire un brin complémentaire (ARN-), servant ensuite de matrice pour de nouveaux ARN+.
- Exemples : Picornaviridae (poliovirus, rhinovirus), Coronaviridae (SARS-CoV-2, MERS-CoV).

Classe V : Virus à ARN simple brin de polarité négative (ssRNA -)

- Génome : ARN sens négatif, non directement utilisable comme ARNm.
- Stratégie : ces virus doivent emporter une ARN polymérase ARN-dépendante dans la particule, pour produire des ARNm (ARN+).

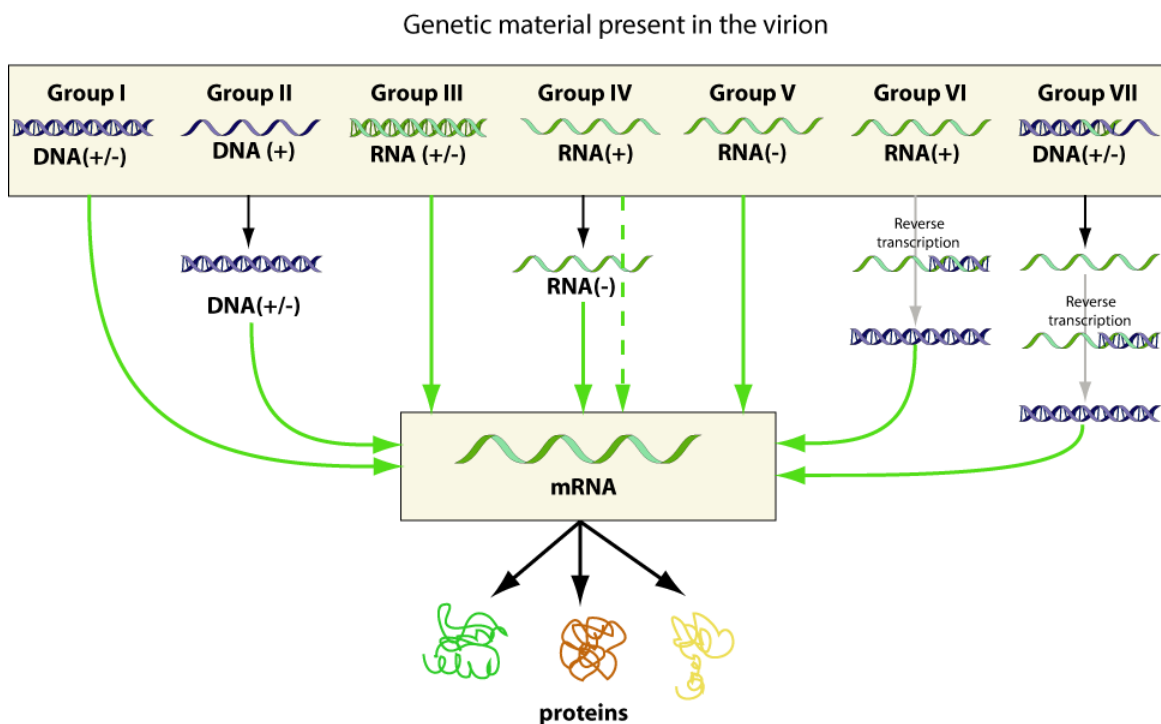
- Exemples : Orthomyxoviridae (virus influenza, grippe), Rhabdoviridae (rage).

Classe VI : Virus à ARN simple brin + avec transcriptase inverse (ssRNA-RT)

- Génome : ARN sens positif, mais qui n'est pas utilisé directement comme ARNm.
- Stratégie : le virus utilise une transcriptase inverse pour produire de l'ADN complémentaire (ADNc) → intégré dans le génome de l'hôte sous forme de provirus. La transcription ultérieure (ARNm et génome viral) se fait à partir de cet ADN intégré, par l'ARN polymérase II de l'hôte.
- Exemples : Retroviridae (VIH, HTLV).

Classe VII : Virus à ADN double brin avec transcriptase inverse (dsDNA-RT)

- Génome : **ADN bicaténaire partiellement double brin.**
- Stratégie :
 - L'ADN viral est complété puis transcrit en ARN.
 - Certains de ces ARN servent d'ARNm, d'autres sont rétrotranscrits en ADN par la **transcriptase inverse** pour régénérer le génome.
- Exemples : Hepadnaviridae (virus de l'hépatite B, HBV).



Classification de Baltimore