

CHAPITRE III : LES VIRUS

A- Historique sur la découverte des virus

Les maladies virales comme la rage, la fièvre jaune, la variole, affectent les humains depuis des siècles. Cependant, la cause de ces maladies est restée inconnue pendant longtemps. A la fin du XIX^e siècle, la conception d'agents infectieux qui n'étaient ni des bactéries, ni des champignons, ni des parasites était encore difficile.

Entre 1887 et 1892, le botaniste russe Dimitri Ivanovski étudia une maladie végétale, la mosaïque du tabac, et montra que la sève des plans malades contenait un agent infectieux. Ivanovski pensait qu'il s'agissait d'une toxine ou bien d'une très petite bactérie. C'est le chimiste hollandais Martinus Beijerinck qui approfondi ces travaux et écarta l'hypothèse bactérienne, et dénomma le phénomène *Contagium vivum fluidum*. A la même époque, le virus de la fièvre aphteuse est le premier virus identifié par Friedrich Loeffler et Paul Frosch. Le virus de la fièvre jaune est le premier virus pathogène de l'Homme identifié entre 1900 et 1902.

C'est pendant la Première Guerre mondiale que l'anglais Frederick Twort et le microbiologiste franco-canadien Félix d'Hérelle mettent en évidence le phénomène de « lyse transmissible » observable par la lyse des bactéries cultivées en milieu solide. Ce phénomène est dû à un virus de bactéries que Félix d'Hérelle baptisa bactériophage. Les virus des plantes, des animaux, de l'Homme et des bactéries étaient ainsi découverts et leurs listes ne cessèrent de s'allonger au cours du XX^e siècle. L'apparition de la microscopie électronique dans les années 1930 permis l'observation des virus, mais on ne savait toujours pas à cette époque ce qu'ils étaient réellement.

Le biochimiste américain Wendell Stanley cristallisa le virus de la mosaïque du tabac sous forme de cristal protéique en 1935. L'année suivante des études complémentaires montrèrent que ce cristal contenait également de l'ARN. Les études ultérieures montrèrent que selon les virus étudiés, ceux-ci étaient composés soit de protéines et d'ARN, soit de protéines et d'ADN. C'est en 1957 que André Lwoff proposa une définition claire et moderne des virus. A partir des années 1960, le développement des cultures cellulaires, de la microscopie électronique, puis de la biologie moléculaire a permis aux scientifiques de progresser dans la compréhension des mécanismes de réplication des virus, dans la réalisation de diagnostics fiables et dans l'élaboration de vaccins.

B- Définition du virus

Le mot virus est issu du latin virus, qui signifie « poison ». Un virus est une entité biologique qui nécessite une cellule hôte, dont il utilise les constituants pour se multiplier. Les virus sont des agents infectieux microscopiques possédant un seul type d'acide nucléique (ADN ou ARN), ne pouvant se reproduire qu'à l'intérieur d'une cellule, et parasitant aussi bien les êtres vivants pluricellulaires (animaux et végétaux) que les unicellulaires (bactéries et protistes). La virologie est la science qui étudie les virus. Elle est étudiée par des virologues ou des virologistes.

C- Généralités sur les virus

- ✓ Les virus ne peuvent se développer qu'en parasitant les cellules vivantes (on dit qu'ils sont des parasites intracellulaires obligatoires), dont ils détournent les synthèses à leur profit. Leur pénétration dans les organismes hôtes peut se faire de multiples façons ; inhalation, contacte et inoculation par des organismes vecteurs (insectes piqueurs, blessures etc ...). Il pénètrent ensuite à l'intérieur des cellules où ils se multiplient. Ils agissent pratiquement de la même façon : l'information apportée par l'acide nucléique du virus provoque un dérèglement du noyau de la cellule parasité, qui ne synthétise plus son propre acide nucléique mais celui du virus.
- ✓ Il existe une très grande diversité de virus, estimée en 2007 à 10^{31} , qui est bien plus que la diversité des trois domaines Bacteria, Archaea et Eukaryota réunis.
- ✓ Une très grande variété de virus provoque des maladies graves, contagieuses, qui prennent le nom de viroses chez les végétaux. Chez les animaux, les principales maladies d'origines virales sont : Le rhume, la grippe, la varicelle, la rougeole, la mononucléose infectieuse, sont des exemples de maladies humaines virales relativement courante. Des maladies plus sévères comme le SIDA, la grippe aviaire, la variole, sont aussi causées par des virus. Le virus Ebola entraîne des fièvres hémorragiques. La capacité d'un virus d'entraîner une maladie est décrite en termes de virulence.
- ✓ Un virus est constitué par un acide nucléique à un ou deux brins, contenu dans une coque de protéine (capside) de forme variable. Chez certains virus, la capsid est en outre protégée par une enveloppe issue de la membrane des cellules infectées. L'acide nucléique, porteur de l'information génétique et responsable de la multiplication viral (réplication) est constitué d'ARN (c'est le cas de la majorité des virus attaquant les végétaux) ou d'ADN, mais jamais les deux simultanément. Le génome d'un même virus peut se présenter comme une seule entité, ou être fragmenté en plusieurs segments distincts.
- ✓ Le filament d'acide nucléique peut être de l'ADN ou de l'ARN. Il représente le génome viral. Il peut être circulaire ou linéaire, bicaténaire (double brin) ou monocaténaire (simple brin). Le génome sous forme d'ADN est généralement bicaténaire. Le génome sous forme d'ARN est généralement monocaténaire et peut être à polarité positive (dans le même sens qu'un ARN messager) ou à polarité négative (complémentaire d'un ARN messager).
- ✓ La taille des virus se situe entre 10 et 400 nm. Les génomes des virus ne comportent que de quelques gènes à 1 200 gènes. Le plus petit virus connu est le virus delta. Il ne comporte qu'un seul gène. Le plus gros virus connu est le mimivirus, avec un diamètre qui atteint 400 nanomètres et un génome qui comporte 1 200 gènes.
- ✓ Une particule virale complète, appelé virion, est composée d'un filament d'acide nucléique, généralement stabilisé par des nucléoprotéines basiques, enfermé dans une coque protéique protectrice appelée capsid. La forme de la capsid est à la base des différentes morphologies des virus.

✓ La capsid est une coque qui entoure et protège l'acide nucléique viral. Elle est constituée par l'assemblage de structures protéiques. La capsid est constituée de sous-unités protéiques appelées protomères. L'ensemble capsid et nucléoïde est nommé nucléocapsid. La structure de la capsid entraîne la forme du virus, ce qui permet de distinguer deux groupes principaux de virus : les virus à symétrie cubique et les virus à symétrie hélicoïdale.

✓ De nombreux virus sont entourés d'une enveloppe (ou péplos) qui prend naissance au cours de la traversée des membranes cellulaires. Sa constitution est complexe et présente un mélange d'éléments cellulaires et d'éléments d'origine virale. On y trouve des protéines, des glucides et des lipides. Les virus possédant une enveloppe sont les virus enveloppés. Les virus ne possédant pas d'enveloppe sont les virus nus.

✓ Un provirus est un rétrovirus qui s'est infiltré dans l'ADN d'une cellule hôte. Pour ce faire, l'ARN subit une transcription inverse (ou rétrotranscription) grâce à la transcriptase inverse qui le transforme en ADN. Cet ADN est ensuite incorporé dans le génome de la cellule-hôte grâce à une protéine appelée intégrase. La cellule va alors synthétiser les protéines correspondant à l'ARN viral. Le virus ayant ainsi parasité la cellule va pouvoir se reproduire. Par exemple, le virus du SIDA, le VIH est un provirus

✓ Un Viroïde est un agent infectieux des plantes et probablement des animaux, de structure plus simple qu'un virus. Ces particules, plus petites que les virus, contiennent un seul ARN circulaire et n'ont pas de capsid.

✓ Les viroïdes diffèrent des virus en ces points :

- Ils existent à l'intérieur des cellules en tant que particules d'ARN uniquement, sans capsid ni enveloppe.
- Ils n'ont qu'un seul ARN circulaire qui contient très peu de nucléotides.
- Leur ARN ne code aucune protéine.
- Contrairement au virus dont l'ARN peut être copié dans le cytoplasme ou le noyau, l'ARN des viroïdes est copié dans le noyau ou dans le chloroplaste, selon la famille.

✓ L'équipe de l'Unité de recherche sur les maladies infectieuses, dirigée par Didier Raoult, vient de décrire un nouveau type de virus qui constituerait une nouvelle entité biologique. Ce virus, appelé virophage, infecte les virus géants comme le Mimivirus. Il permet de réaliser des transferts de gènes d'un virus géant à un autre. Ces travaux ont été publiés le 7 août 2008 dans la revue Nature.

D- Structure des virus

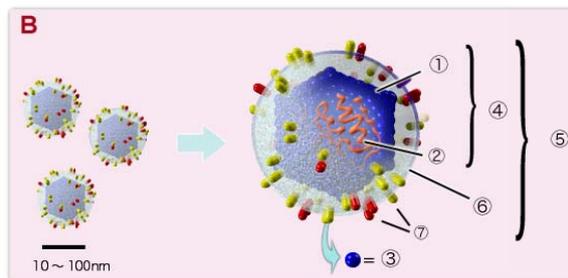
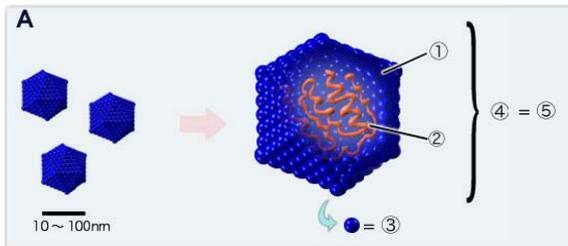
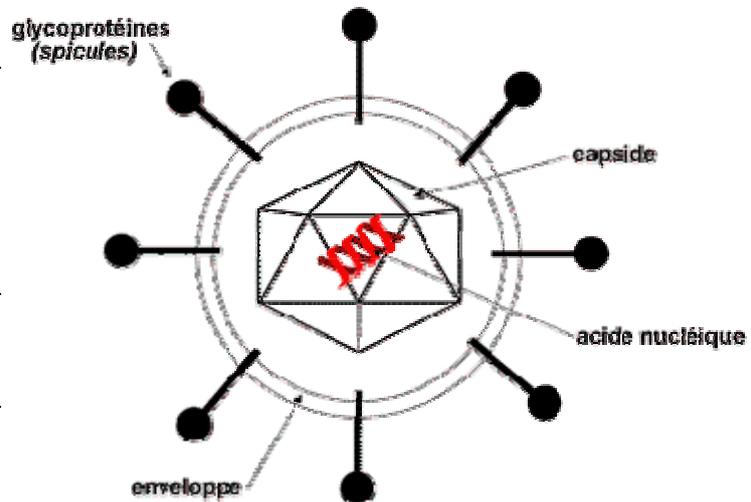
Une particule virale complète, appelé virion, est composée d'un filament d'acide nucléique, généralement stabilisé par des nucléoprotéines basiques, enfermé dans une coque protéique protectrice appelée capsid. De nombreux virus sont entourés d'une enveloppe (ou péplos) qui prend naissance au cours de la traversée des membranes cellulaires. Sa constitution est complexe et présente un mélange d'éléments cellulaires et d'éléments d'origine virale. On y trouve des protéines, des glucides et des lipides. Les virus possédant une enveloppe sont les virus enveloppés. Les virus ne possédant pas d'enveloppe sont les virus nus.

Enveloppe : propre à certains virus (virus enveloppé). Son origine est cellulaire. Elle présente une fragilité aux désinfectants.

Capside : représente une protection de l'acide nucléique. Elle est constituée de protéines assemblées de façon géométrique dont certaines ont des propriétés antigéniques.

Glycoprotéines : protéines transmembranaires qui servent de ligand (clef) pour les récepteurs cellulaires (serrure), et de système de reconnaissance pour les anticorps.

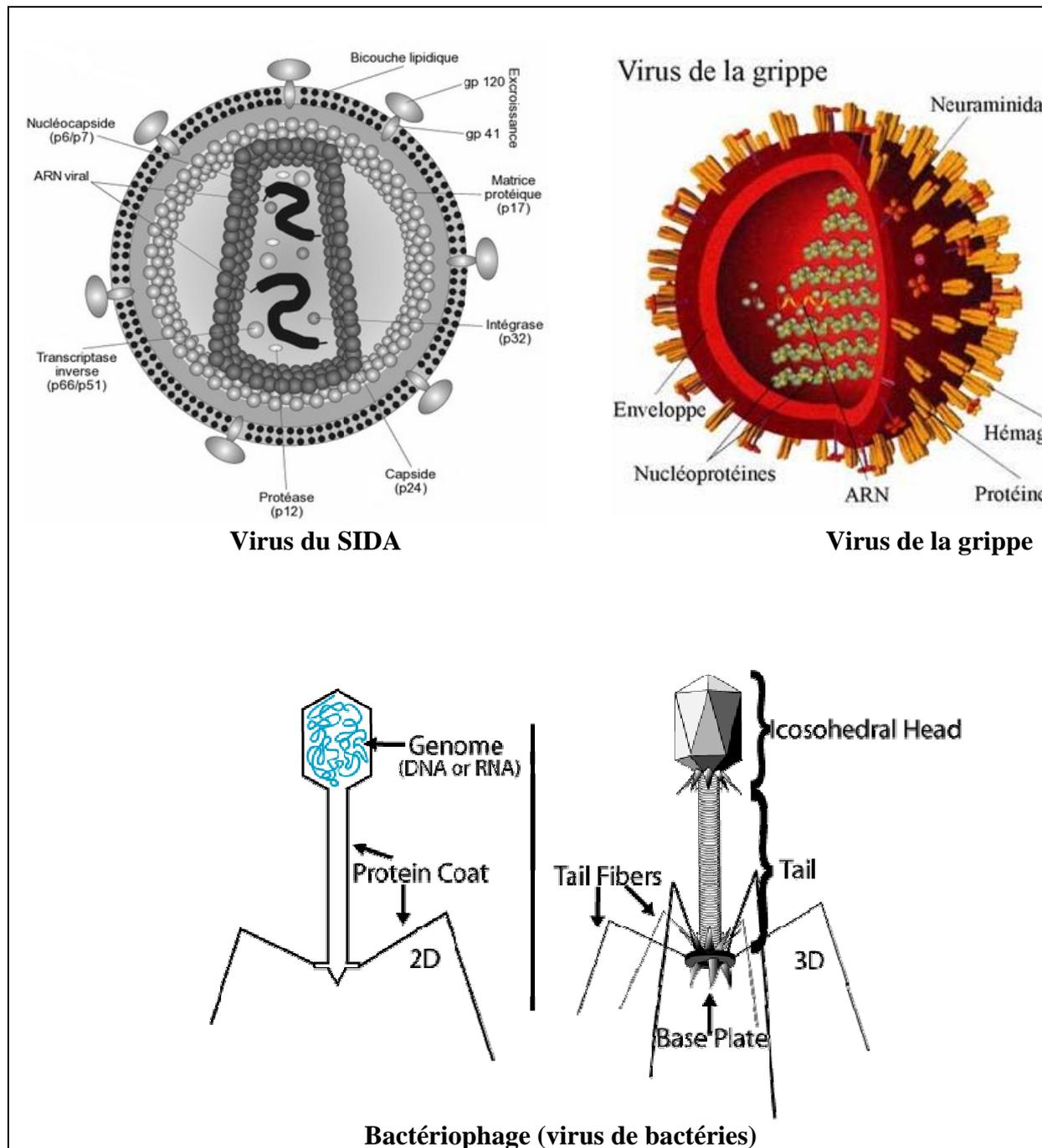
Acide nucléique (génome) :
A.R.N. ou A.D.N.



A. virus nu B. Virus enveloppé

1. Capside
2. Acide nucléique
3. Capsomere
4. Nucleocapside
5. Virion
6. Envelope
7. Glycoprotéines

Structure de quelques virus



E- Réplication des virus (infection virale)

Les virus sont des parasites intracellulaires obligatoires, autrement dit ils ne peuvent se multiplier que dans une cellule hôte. Un virus isolé est inerte, il est à la limite entre le vivant et l'inorganique. Chaque type de virus ne peut infecter et parasiter qu'une gamme limitée de cellules hôtes. L'infection virale commence quand le génome du virus entre dans une cellule. Le mécanisme d'entrée dépend du type de virus. Quel que soit le génome viral considéré, le parasite détourne les ressources de son hôte afin de produire d'autres virus. L'hôte fournit les nucléotides pour la synthèse des acides nucléiques; ses enzymes, ses ribosomes, ses ARNt, ses acides aminés, son ATP et ses autres outils métaboliques servent à fabriquer les protéines virales requises par l'ARNm qui provient de la transcription des gènes du parasite. Quand la fabrication est terminée, les molécules d'acides nucléiques virales et les capsomères s'assemblent souvent de façon spontanée pour former de nouveaux virus (processus appelé auto-assemblage). Le cycle de réplication le plus simple chez les virus se termine quand des centaines, voire des milliers de virus sortent de la cellule hôte infectée.

a- Virus animaux

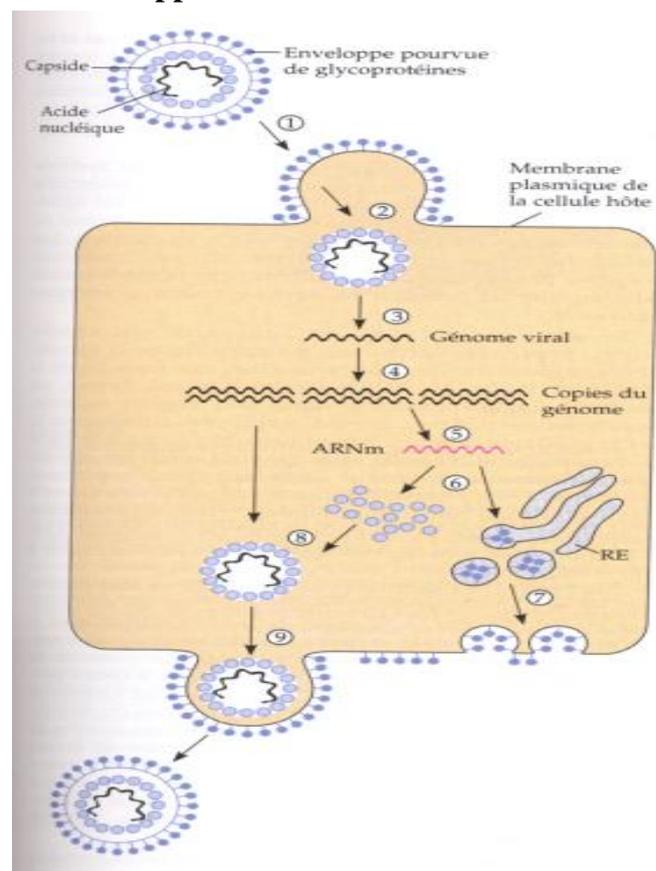
Ce sont également des parasites intracellulaires obligatoires. On en distingue alors deux types:

➤ **Virus à ARN enveloppé :**

L'enveloppe recouvre la capsidie et permet au virus d'entre dans la cellule hôte. C'est en général une membrane hérissée de glycoprotéines. Les pointes glycoprotéiques se lient à des molécules réceptrices spécifiques situées à la surface de l'hôte. Ensuite, l'enveloppe virale et la membrane de la cellule hôte fusionnent, et ainsi, le génome viral entre dans la cellule pour l'infecter.

1: les glycoprotéines de l'enveloppe virale reconnaissent des récepteurs à la surface de la cellule hôte et s'y attachent. On observe la fusion des deux membranes. **2:** le génome viral ainsi que sa capsidie pénètrent dans la cellule.

3: la capsidie virale est détruite par les enzymes de l'hôte. **4:** le génome viral commence à se répliquer grâce à la machinerie cellulaire. **5:** ces réplicats sont transcrits en ARNm. **6:** la traduction permet alors l'obtention des protéines de la capsidie ainsi que les glycoprotéines de surface. **7:** les glycoprotéines sont transportées à la surface cellulaire par l'intermédiaire de vésicules de transport. **8:** les capsidies se forment dans la cellule hôte. **9:** les virions sortent de la cellule identique au virus initial.

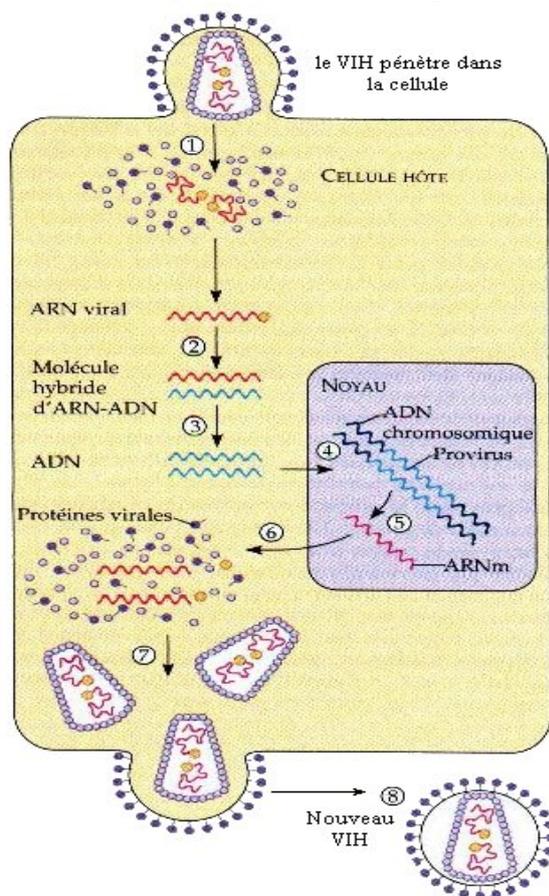
Cycle de réplication d'un virus à enveloppe

➤ **Rétrovirus ou Adénovirus :**

On va surtout s'intéresser aux Rétrovirus. Leurs cycles de réplication sont les plus complexes si on les compare aux autres virus à ARN. Ces virus possèdent une enzyme spécifique, la Transcriptase Inverse qui transcrit de l'ADN à partir de l'ARN. Cet ADN néosynthétisé s'intègre sous forme de provirus dans un chromosome du noyau de la cellule animale. Le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) en est un exemple: nous savons tous qu'il est à l'origine de cette terrible épidémie qu'est le SIDA (syndrome de l'immunodéficience acquise).

Le schéma représente l'agent infectieux du SIDA. Ici, les glycoprotéines virales permettent également au virus de s'attacher à la surface de la cellule à infecter: ce sont des leucocytes de type lymphocyte T qui sont sa cible. Le génome de ce virus est un ARN simple brin ou monocaténaire. Le virus possède également l'enzyme clef: la Transcriptase Inverse.

Le schéma représente le cycle de réplication de ce virus **1**: le génome viral pénètre dans la cellule cible après fusion de sa capsid avec la membrane plasmique de l'hôte. Les protéines de la capsid sont ensuite digérées par la



cellule hôte. **2**: de l'ADN est synthétisé à de la matrice virale ARN par la Transcriptase Inverse. **3**: le brin d'ADN néoformé sert de à son tour de matrice pour la synthèse d'un second brin viral complémentaire au premier brin. **4**: l'ADN bicaténaire s'intègre dans le génome de l'hôte à la manière d'un provirus. **5**: les gènes proviraux sont alors transcrits. **6**: les protéines virales sont synthétisées dans le cytoplasme de la cellule. L'ARN transcrit sert de génome pour les nouvelles copies virales. **7**: les capsides se forment. **8**: de nouveaux virus sortent de la cellule pour aller infecter d'autres cellules

Cycle de reproduction du VIH un rétrovirus

F- Classification des virus

On a d'abord classé les virus

1° - selon l'organisme parasité :

- les virus des bactéries : (bactériophages ou phages)
- les virus des végétaux
- les virus des animaux

2° - selon leur mode de transmission :

- virus transmis par les voies respiratoires.
- virus transmis par le tractus digestif (les virus entériques)
- virus transmis par les arthropodes : les arbovirus (contraction de arthropode borne virus)

a- La classification actuelle

Basée sur l'ensemble des données biochimiques et morphologiques, la classification actuelle, proposée en 1962 par Lwoff, a été adoptée par tous les virologistes.

Dans l'ordre décroissant des critères, on a successivement :

1- LE GENOME	2 - L'ENVELOPPE	3 - LA SYMETRIE DE LA CAPSIDE
1° - la nature du matériel génétique - ADN - ARN	- virus nus (N)	- symétrie hélicoïdale (H)
2° - la structure de l'acide nucléique - monocaténaire - bicaténaire		- symétrie icosaédrale (I)
3° - la forme de l'acide nucléique - linéaire - circulaire - non segmenté - segmenté	- virus enveloppés (E)	- symétrie inconnue (?)

La classification des virus ne peut être intégrée à celle réalisée pour les êtres vivants du fait que les virus ne sont pas considérés comme vivant, car ne pouvant se reproduire par leurs propres moyens. C'est ainsi qu'il a été nécessaire de mettre au point une classification particulière. Il en existe deux qui font autorité :

- la classification Baltimore, proposée par David Baltimore, lauréat du prix Nobel de médecine en 1975, qui est basée sur le type d'acide nucléique des virus (ADN ou ARN) et son mode d'expression.
- la classification de l'International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV), qui utilise une méthode assez semblable à celle existant pour les êtres vivants ou les virus sont rangés par ordre, famille, sous-famille, genre et espèce.

Ces deux méthodes de classifications ne sont pas antagonistes et peuvent tout à fait s'intégrer l'une à l'autre, car la classification de l'ICTV reprend certains critères de la classification Baltimore.

Aucune des classifications n'est censée être phylogénétique, car les virus ne partagent pas d'origine commune.

Les formes variées des virus résultent du fait que l'un des deux brins d'ADN dans lesquels toutes les formes de vie cellulaire conservent leur information génétique est redondant, et que par conséquent les virus peuvent avoir des génomes à simple ou double brin. De plus, le génome de certains virus est formé d'ARN plutôt que d'ADN. L'ARN est présent dans les cellules comme intermédiaire lorsque les gènes sont traduits en protéines. Le génome des virus à ARN peut être codé dans deux directions différentes : soit les gènes sont stockés dans la direction 5'→3' (polarité positive ou +), comme celle dans laquelle les gènes sont codés dans l'ARN messager des cellules, soit ils sont stockés dans la direction opposée (polarité négative ou -).

Cependant, le code de nomenclature géré par le Comité International sur la Taxinomie des Virus diffère des autres sur plusieurs aspects. Pour l'essentiel, les noms des ordres et des familles sont mis en italiques et les noms des espèces ne suivent pas la nomenclature binomiale mais sont souvent de la forme [Virus] de la [maladie]. La définition des ordres est très récente et a été délibérément lente ; à ce jour, seuls trois ont été nommés et la plupart des familles ne sont pas classées. Environ 80 familles et 4000 espèces de virus sont actuellement connues.

➤ **Classification par type de génome :**

• **Virus à ADN**

Groupe I - Virus à ADN à double brin

Groupe II - Virus à ADN à simple brin

• **Virus à ARN**

Groupe III - Virus à ARN à double brin

Groupe IV - virus à ARN simple brin à polarité positive (Virus (+))

Groupe V - virus à ARN simple brin à polarité négative

➤ **virus à polarité négative non-segmentés**

Exemples *virus de la rougeole*

Exemples *virus de la Rage*

➤ **Virus à polarité négative segmentés**

Exemples virus de l'influenza A, B, et C (virus de la *grippe*)

• **Virus à ADN ou à ARN à transcription inverse**

Groupe VI - rétrovirus à ARN simple brin

Exemples *VIH 1*

Groupe VII - rétrovirus à ADN double brin

Exemple *virus de l'Hépatite*

Exemple *virus de la mosaïque du chou-fleur*

➤ Classification par type de capsides et enveloppe :

• Virus icosaédriques :

La capside icosaédrique entraîne une apparence sphérique du virus. Les protomères sont organisés en capsomères, disposés de manières régulières et géométriques. Une capsomère, en forme d'anneau, est composée de cinq ou six protomères.

Parmi les virus icosaédriques, les parvovirus ont une capside formée de 12 capsomères, les poliovirus 32 capsomères, les papillomavirus 72 capsomères tandis que la capside des adénovirus est constituée de 252 capsomères.

• Virus hélicoïdaux :

Ces virus sont de longs cylindres (300 à 400 nm), creux, composés d'un type de protomère enroulé en spirale hélicoïdale. Ils peuvent être rigides ou flexible. Le matériel génétique est logé à l'intérieur du tube. Le virus de la mosaïque du tabac est un exemple de virus hélicoïdal très étudié.

• Virus complexes :

Ces virus possèdent une capside symétrique qui n'est ni hélicoïdale, ni vraiment icosaédrique. Les bactériophages comme le phage T4 d'*Escherichia coli* sont des virus complexes possédant une tête icosaédrique liée à une queue hélicoïdale à laquelle sont attachés des poils et des fibres caudales.

Le poxvirus est aussi un exemple de virus complexe. C'est le virus animal parmi les plus grands (250 à 350 nm de long sur 200 à 250 nm de large. Certains virus se présentent sous formes bacillaires. C'est le cas du virus de la rage (famille des *Rhabdoviridae*) et du virus Ebola.

• Virus enveloppés :

En plus de la capside, certains virus sont capables de s'entourer d'une structure membranaire empruntée à la cellule hôte. Cette enveloppe membranaire est composée d'une bicouche lipidique qui peut posséder des protéines codées par le génome viral ou le génome de l'hôte. Cette enveloppe donne quelques avantages aux virions par rapport à ceux composés d'une capside seule, comme la protection vis à vis d'enzymes ou de composés chimiques. Les glycoprotéines, formant des spicules, fonctionnent comme des récepteurs permettant de se fixer sur des cellules hôtes spécifiques.

Le virus de la grippe (famille des *Orthomyxoviridae*), le virus du SIDA (famille des *Retroviridae*) sont des exemples de virus enveloppés.

CLASSIFICATION DE QUELQUES VIRUS PATHOGÈNES POUR L'HOMME

Famille	Acide nucléique	Enveloppe	Symétrie	Genres	Espèces et pouvoir pathogène
Poxviridae	ADN	+	?	Orthopoxvirus	variole, vaccine
Hepadnaviridae	ADN	+	Cubique		virus de l'hépatite B (HBV)
Orthomyxoviridae	ARN	+	Hélicoïdale	V.influenza A,B,C	grippe
Paramyxoviridae	ARN	+	Hélicoïdale	Morbillivirus	virus de la rougeole
Picornaviridae	ARN	-	Cubique	Rhinovirus	virus de l'hépatite A (HAV) rhumes
Rhabdoviridae	ARN	+	Hélicoïdale	Lyssavirus	virus de la rage
Retroviridae	ARN	+	?	Lentivirus	VIH (sida)
Filoviridae <i>Arbovirus</i>	ARN	+	Hélicoïdale		virus Marburg virus Ebola