

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

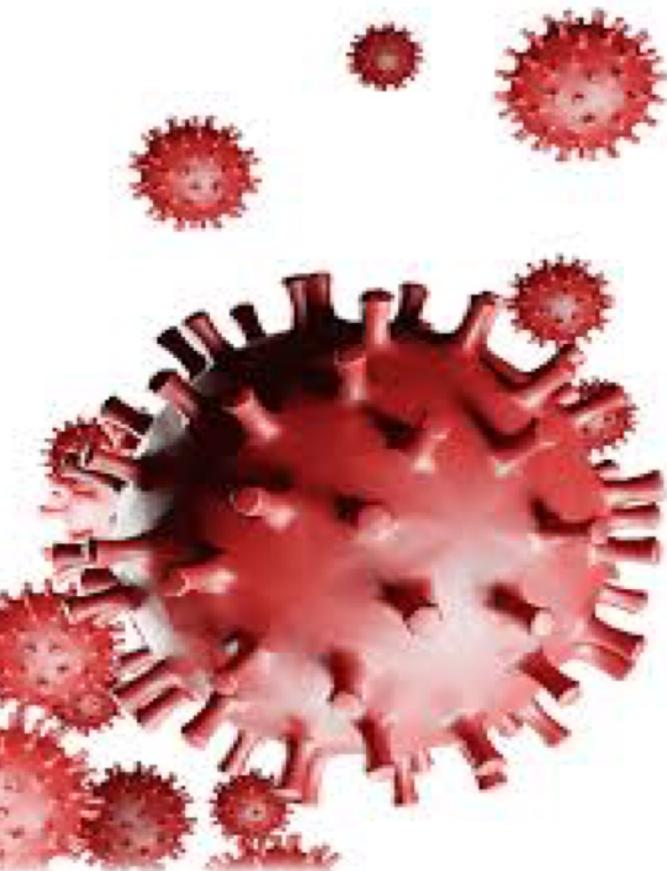


Université Abderahmane MIRA-Bejaia  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Microbiologie

---

# Cours de Virologie fondamentale

---



Mme LAINCER-MERDJANE  
Firdousse

Maitre de Conférences

Année Universitaire 2020/2021

# P

# PREFACE

## Préface

---

La Virologie a une histoire, de moins d'un siècle, au cours de laquelle le concept de virus a progressivement évolué, au fur et à mesure du développement des techniques d'étude. Si la Virologie était, au début, une partie liée avec la Bactériologie, elle s'en est individualisée progressivement, pour devenir, récemment, une discipline autonome : la première revue scientifique exclusivement consacrée au virus, « Virologie », parut en janvier 1955, alors que le premier Congrès International de Virologie se tint à Helsinki, en 1968.

Cependant, la découverte d'une pneumonie inconnue en décembre 2019 a modifié de façon profonde notre perceptions des virus. Une nouvelle compréhension de la menace imprègne désormais nos actions publiques et privées. Les virus ont pris le devant, le 31 décembre 2019, les autorités chinoises informaient l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de cas groupés de pneumonies. Le 7 janvier 2020, l'émergence d'un nouveau coronavirus était identifié ; le virus 2019-nCoV déclaré comme l'agent responsable de cette nouvelle maladie respiratoire. L'épidémie a rapidement évolué, le directeur général de l'OMS déclarait l'épidémie de 2019-nCoV comme urgence de santé publique a portée internationale qualifiée d'«ennemi de l'humanité »

L'OMS a nommé, le 11 février, la maladie respiratoire provoquée par le SARS-CoV-2 : le Covid-19. Il n'a jamais été aussi important que maintenant de comprendre les virus et de diffuser cette compréhension

Destiné aux étudiants Master 1 en Microbiologie fondamentale, biologie médicale et toute personne s'intéressant au volet des agents infectieux et maladies infectieuses, ce polycopié est une lecture essentielle pour une compréhension des bases de la virologie. Il est axé autour de cinq chapitres. Après un historique sur la découverte et l'évolution de la virologie le premier chapitre est consacré à la définition des virus ainsi que leurs caractéristiques, un second chapitre est consacré à la structure des virus ainsi que leur taxonomie et nomenclature. Le troisième chapitre se veut plus approfondi et concerne les étapes du cycle de réplication débutant de l'attachement jusqu'à la libération de la particule virale. Le chapitre quatre est consacré aux différentes stratégies de réplication d'un virus suivant la classification de Baltimore qui se base sur la nature de l'acide génomique (virus à ADN, virus à ARN). Le dernier chapitre donne un aperçu sur SARS-CoV-2, il aborde la structure du virus ainsi que le cycle de réplication suivant des modes de transmission ainsi que les symptômes passant par le tableau clinique et les principes de prévention de la transmission.

# TABLE DES MATIERES

---

## LISTES DES FIGURES ET TABLEAUX

## PREFACE

### I. INTRODUCTION AU MONDE DES VIRUS

1. DECOUVERTE DES VIRUS .....	01
2. GENERALITES SUR LES VIRUS .....	03
2.1. TAILLE DES VIRUS .....	04
2.2. DEFINITION D'UN VIRUS .....	04
2.3. LES VIRUS SONT- ILS DES ORGANISMES VIVANTS ? .....	04
2.4. CARACTERISTIQUES DISTINCTIVES DES VIRUS .....	06
QUESTIONS COURS .....	07

### II. BASES DE LA VIROLOGIE : STRUCTURE ET CLASSIFICATION

1. STRUCTURE DES VIRUS .....	08
1.1. GENOME .....	10
1.2. CAPSIDES.....	11
A) CAPSIDE A SYMETRIE HELICOÏDALE.....	13
B) CAPSIDE A SYMETRIE ICOSAEDRIQUE.....	13
E) CAPSIDE A SYMETRIE COMPLEXE .....	14
1.3. ENVELOPPE VIRALE .....	16
A) PROTEINES DE MATRICE .....	17
B) GLYCOPROTEINES.....	17
2. TAXONOMIE ET NOMENCLATURE DES VIRUS.....	18
QUESTIONS COURS .....	22

### III. REPLICATION DES VIRUS

1. CYCLE DE REPLICATION VIRAL .....	23
1.1. ATTACHEMENT DU VIRUS A LA CELLULE HOTE .....	24
1.2. PENETRATION .....	26
1.2.1. TRANSLOCATION.....	27
1.2.2. ENDOCYTOSE.....	27
1.2.3. FUSION .....	29
1.3. CAS DE PENETRATION DU GENOME VIRAL DANS LE NOYAU .....	30
1.4. REPLICATION TRANSCRIPTION ET TRADUCTION .....	31
1.5. ASSEMBLAGE .....	32
1.5.1. ASSEMBLAGE DES CAPSIDES HELICOÏDALE.....	32
1.5.2. ASSEMBLAGE DES CAPSIDES ICOSAEDRIQUE ET COMPLEXE.....	32
1.6. LIBERATION DES VIRIONS .....	35
QUESTIONS COURS .....	37

### IV. STRATEGIES DE REPLICATION VIRALE

1. CLASSIFICATION DE BALTIMORE .....	38
2. EXPRESSION DES GENES ET REPLICATION DU GENOME CHEZ LES VIRUS A ADN .....	40
2.1. PROPRIETES DES VIRUS A ADN .....	40
2.2. VIRUS A ADN DOUBLE BRIN.....	41
2.2.1. POLYOMAVIRUS.....	41
A) STRUCTURE DU VIRION .....	42
B) ORGANISATION GENOMIQUE DES POLYOMAVIRUS .....	42
C) STRATEGIE DE REPLICATION .....	43
2.3. ADN SIMPLE BRIN .....	46
2.3.1. LES PARVOVIRUS .....	46
A) STRUCTURE DU VIRION .....	47
B) ORGANISATION GENOMIQUE DES PARVOVIRUS .....	47
C) STRATEGIE DE REPLICATION .....	48
2.4. VIRUS A ADN ET ONCOGENESE .....	50

3. EXPRESSION DES GENES ET REPLICATION DU GENOME CHEZ LES VIRUS A ARN .....	52
3.1. VIRUS A ARN POSITIF .....	52
3.1.1. PROPRIETES DES VIRUS A ARN POSITIF .....	52
3.1.2. PICORNAVIRIDAE.....	54
A) STRUCTURE DU VIRION.....	55
B) ORGANISATION GENOMIQUE DES PICORNAVIRUS.....	55
C) STRATEGIE DE REPLICATION .....	56
3.2. VIRUS A ARN NEGATIF .....	58
3.2.1 PROPRIETES DES VIRUS A ARN NEGATIF .....	58
3.2.2. FILOVIRIDAE .....	59
A) STRUCTURE DU VIRION.....	60
B) ORGANISATION GENOMIQUE DES FILOVIRUS .....	60
C) STRATEGIE DE REPLICATION .....	61
3.2.3. AUTRES VIRUS A ARN NEGATIFS .....	62
3.3. VIRUS A ARN DOUBLE BRIN .....	66
3.3.1. REOVIRUS .....	66
A) STRUCTURE DU VIRION.....	66
B) ORGANISATION GENOMIQUE DES REOVIRUS.....	67
C) STRATEGIE DE REPLICATION .....	68
4. VIRUS A ARN INTERMEDIAIRE ADN .....	69
4.1. RETROVIRUS .....	69
A) STRUCTURE DU VIRION.....	69
B) ORGANISATION GENOMIQUE DES RETROVIRUS .....	70
C) STRATEGIE DE REPLICATION .....	71
4. VIRUS A ADN INTERMEDIAIRE ARN .....	74
4.1. HEPADNAVIRUS.....	74
A) STRUCTURE DU VIRION.....	74
B) ORGANISATION GENOMIQUE DES HEPADNAVIRUS .....	75
C) STRATEGIE DE REPLICATION .....	76
<b>QUESTIONS COURS</b> .....	<b>79</b>

## V. SARS-CoV-2

1. ORIGINE DE SARS-CoV-2 .....	80
2. DECOUVERTE DES CORONAVIRUS .....	81
3. CLASSIFICATION .....	82
4. STRUCTURE DU VIRION .....	83
5. STRUCTURE DU GENOME.....	84
6. CYCLE DE REPLICATION.....	85
6.1. ATTACHEMENT ET PENETRATION DU VIRUS DANS LA CELLULE HOTE .....	85
6.2. EXPRESSION GENIQUE VIRALE ET SYNTHÈSE D'ARN.....	87
6.3. ASSEMBLAGE ET LIBÉRATION .....	89
7. SYMPTOMES.....	89
8. VOIES DE TRANSMISSION .....	91
<b>QUESTIONS COURS.....</b>	<b>92</b>

### **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

## LISTE DES FIGURES

---

FIGURE 1. PHOTOGRAPHIE D'UNE STELE EGYPTIENNE, (1580-1350 AV. J.-C.).....	01
FIGURE 2. OBSERVATIONS AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE (A) BACTERIOPHAGE T4, (B) VIRUS DE LA MOSAÏQUE DU TABAC. (C) VIRUS DE LA STOMATITE VESICULAIRE RHABDOVIRUS (D) ROTAVIRUS HUMAIN.....	03
FIGURE 3. TAILLE DES VIRUS COMPAREE AUX BACTERIES ET GLOBULES ROUGE HUMAIN ...	05
FIGURE 4. DIFFERENTES FORMES DE VIRUS. ....	06
FIGURE 5. STRUCTURE GENERALE D'UN VIRUS.....	09
FIGURE 6. DIFFERENTES STRUCTURES D'UNE CAPSIDE HELICOÏDALE VIRALE.....	13
FIGURE 7. STRUCTURES D'UNE CAPSIDE ICOSAEDRIQUE VIRALE .....	15
FIGURE 8. PRINCIPE DE TRIANGULATION, FORMATION DE LA CAPSIDE A SYMETRIE ICOSAEDRIQUE .....	15
FIGURE 9. STRUCTURE D'UN VIRUS COMPLEXE.....	16
FIGURE 10. SITES DE BOURGEONNEMENT DE DIVERS VIRUS ENVELOPPES .....	17
FIGURE 11. ILLUSTRATION DES TROIS MODES D'INTERACTION DE LA CAPSIDE AVEC L'ENVELOPPE VIRALE.....	18
FIGURE 12. FAMILLES DE VIRUS A ARN QUI INFECTENT LES ANIMAUX .....	20
FIGURE 13. FAMILLES DE VIRUS A ADN QUI INFECTENT LES ANIMAUX .....	21
FIGURE 14. CYCLE DE REPRODUCTION DU VIRUS.....	24
FIGURE 15. RECEPTEUR ET CORECEPTEUR CELLULAIRE DE QUELQUE VIRUS .....	25
FIGURE 16. ÉTAPE ATTACHEMENT DE L'ACIDE SIALIQUE AVEC L'HEMAGGLUTININE DES VIRUS DE LA GRIPPE .....	26
FIGURE 17. PRINCIPAUX MECANISMES DE PENETRATION D'UN VIRUS A LA CELLULE.....	26
FIGURE 18. TRANSLOCATION D'UN POLIOVIRUS A TRAVERS LA MEMBRANE CELLULAIRE...	27
FIGURE 19. ABSORPTION CELLULAIRE DE MACROMOLECULES PAR DIFFERENTES VOIES ENDOCYTIQUES.....	28
FIGURE 20. PENETRATION PAR FUSION DU VIRUS VIH.....	29
FIGURE 21. ÉTAPES DE PENETRATION DES ADENOVIRUS.....	30
FIGURE 22. LES DIFFERENTES STRATEGIES D'ENTRER DU VIRUS DANS LE NOYAU .....	31
FIGURE 23. ÉTAPES D'ASSEMBLAGE DU VIRUS HELICOÏDAL MOSAÏQUE DU TABAC (VMT).	33
FIGURE 24. ÉTAPES D'ASSEMBLAGE CHEZ LES PICORNAVIRUS.....	34
FIGURE 25. ASSEMBLAGE ET MATURATION DE LA CAPSIDE DU PHAGE P22 .....	35

FIGURE 26. INSERTION DE GLYCOPROTEINES DANS LES MEMBRANES DE LA CELLULE HOTE ET FORMATION DE L'ENVELOPPE VIRALE .....	36
FIGURE 27. ACQUISITION D'UNE ENVELOPPE VIRALE. ....	36
FIGURE 28. STRUCTURE ET ORGANISATION GENERALE DU GENOME DES POLYOMAVIRUS ..	43
FIGURE 29. TRANSCRITS PRECOCES ET TARDIFS LORS DE LA REPLICATION D'UN POLYOMAVIRUS .....	43
FIGURE 30. REPLICATION CHEZ SIMIAN VIRUS 40 .....	45
FIGURE 31. ACTION DES TOPOISOMERASES SUR SIMIAN VIRUS 40 DURANT LA REPLICATION .....	45
FIGURE 32. REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES PARVOVIRUS .....	47
FIGURE 33. ORGANISATION GENOMIQUE DES PARVOVIRUS .....	48
FIGURE 34. REPLICATION DU GENOME CHEZ LES PARVOVIRUS .....	49
FIGURE 35. MODIFICATIONS DU CYCLE CELLULAIRE PAR VIRUS A ADN (POLYOMAVIRUS, LES PAPILOMAVIRUS ET LES ADENOVIRUS) .....	51
FIGURE 36. ORGANISATION GENOMIQUE DES VIRUS A ARN (+) .....	53
FIGURE 37. REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA REPLICATION DES VIRUS A ARN POSITIF .....	54
FIGURE 38. STRUCTURE DU VIRUS DES PICORNAVIRUS .....	55
FIGURE 39. ORGANISATION DU GENOME DES PICORNAVIRUS .....	55
FIGURE 40. (A) STRUCTURE D'UN ARN POSITIF D'UN PICORNAVIRIDAE, (B) URIDYLYLATION DES VPG CHEZ LES POLIOVIRUS (C) ÉTAPES DE REPLICATION DES PICORNAVIRUS .....	57
FIGURE 41. ÉTAPES DE REPLICATION DU GENOME DES MONONEGAVIRUS .....	59
FIGURE 42. (A) STRUCTURE DU VIRUS EBOLA (B) OBSERVATION AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE A BALAYAGE .....	60
FIGURE 43. ORGANISATION DU GENOME ET STRATEGIE D'EXPRESSION DES GENES D'UN FILOVIRUS. ....	61
FIGURE 44. (A) STRUCTURE DU GENOME SEGMENTE DES ARENAVIRUS, (B) SCHEMAS DE REPLICATION DES GENOMES AMBISENS .....	63
FIGURE 45. REPLICATION DES GENOMES DES ARENAVIRUS .....	63
FIGURE 46. ORGANISATION GENOMIQUE DU VIRUS DE LA GRIPPE .....	64
FIGURE 47. TRANSCRIPTION DE L'ARN <sup>m</sup> VIRAL VIA CAP-SCHATCHING .....	65
FIGURE 48. PRESENTATION SCHEMATIQUE D'UN ROTAVIRUS .....	67
FIGURE 49. ORGANISATION GENOMIQUE DES ROTAVIRUS .....	67
FIGURE 50. ÉTAPES DE REPLICATION CHEZ LES ROTAVIRUS .....	68

FIGURE 51. REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA STRUCTURE DES RETROVIRUS. ....	70
FIGURE 52. STRUCTURE DU GENOME ARN ET ADN APRES UNE TRANSCRIPTION INVERSE CHEZ LES RETROVIRUS. ....	71
FIGURE 53. ÉTAPES DE LA TRANSCRIPTION INVERSE CHEZ LES RETROVIRUS .....	72
FIGURE 54. ÉTAPES D'INTEGRATION D'ADN VIRAL .....	72
FIGURE 55. REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES STRUCTURES D'HEPATITE B.....	75
FIGURE 56. STRUCTURE DU GENOME CHEZ LES HEPADNAVIRUS .....	75
FIGURE 57. REPLICATION DU GENOME CHEZ LES HEPADNAVIRUS .....	77
FIGURE 58 : SARS-CoV 2 : LE POINT SUR LA PANDEMIE DANS LE MONDE.....	81
FIGURE 59: CHRONOLOGIE DE LA DECOUVERTE DES CORONAVIRUS.....	82
FIGURE 60. PHYLOGENIE SIMPLIFIEE DES CORONAVIRUS HUMAINS (HCoV).....	83
FIGURE 61. REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA STRUCTURE DU SARS-CoV-2 .....	84
FIGURE 62. SCHEMA D'ORGANISATION GENOMIQUE DE SARS-CoV, MERS-CoV ET SARS- CoV-2.....	85
FIGURE 63. CYCLE DE REPLICATION CHEZ SARS-CoV-2 .....	87
FIGURE 64. FONCTIONS DES DIFFERENTES POLYPROTEINES DES CORONAVIRUS .....	88
FIGURE 65. REPLICATION ET TRANSCRIPTION DISCONTINUE DES CORONAVIRUS .....	89
FIGURE 66. Potentiels Cycles de transmission du SRAS-CoV2 .....	91



## LISTE DES TABLEAUX

---

TABLEAU I. COMPARAISON ENTRE LES BACTERIES ET LES VIRUS.....	03
TABLEAU II. COMPOSITION D'UNE PARTICULE VIRALE (VIRION) .....	09
TABLEAU III. COMPARAISON DES GENOMES DES DIFFERENTS ORGANISMES.....	10
TABLEAU IV. EXEMPLES DE STRUCTURES DES GENOMES VIRAUX.....	12
TABLEAU V. NOMENCLATURE DES VIRUS.....	19
TABLEAU VI. LES STRATEGIES DE REPLICATION DES VIRUS SELON LA CLASSIFICATION DE BALTIMORE.....	39
TABLEAU VII. VIRUS A ADN QUI INFECTENT LES ANIMAUX.....	41
TABLEAU VIII. EXEMPLES DE FAMILLES DE VIRUS A ADN QUI AFFECTENT LE CYCLE CELLULAIRE.....	50
TABLEAU IX. VIRUS A ARN POSITIF QUI INFECTENT LES ANIMAUX.....	52
TABLEAU X. VIRUS A ARN NEGATIF QUI INFECTENT LES ANIMAUX.....	58
TABLEAU XI. VIRUS A ARN DOUBLE BRIN QUI INFECTENT LES ANIMAUX.....	66
TABLEAU XII. COMPARAISON DES CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES, CLINIQUES DES MALADIES CAUSEES PAR SARS-CoV ET SARS-CoV-2.....	90

# I.

## Introduction au monde des virus

### CONTENU

#### 1/ Découverte des virus

#### 2/ Généralité sur les virus

##### 2.1/ Taille des virus

##### 2.2/ Définition d'un virus

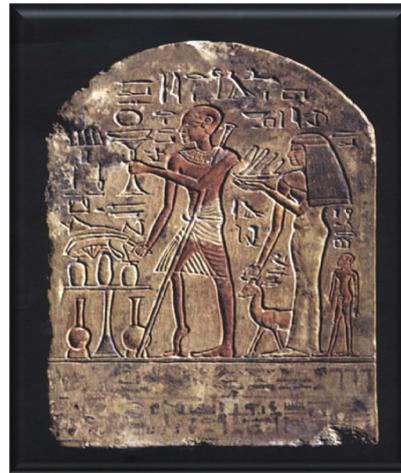
##### 2.3/ Les virus sont-ils des organismes vivants ?

##### 2.4/ Caractéristiques distinctives des virus

- Questions cours

### 1. DECOUVERTE DES VIRUS

Depuis combien de temps les virus humains sont-ils apparus sur Terre ? La plus ancienne trace de virus de l'histoire a été trouvée il y a 4000 ans dans l'Égypte ancienne (Figure 1). La victime du poliovirus était représentée sur une stèle. En outre, des preuves de l'existence de la variole ont été trouvées dans des momies égyptiennes (Pharaon Ramsès V).



**Figure 1.** Photographie d'une Stèle égyptienne, (1580-1350 av. J.-C.), représentant un homme à la jambe atrophiée caractéristique de la polio

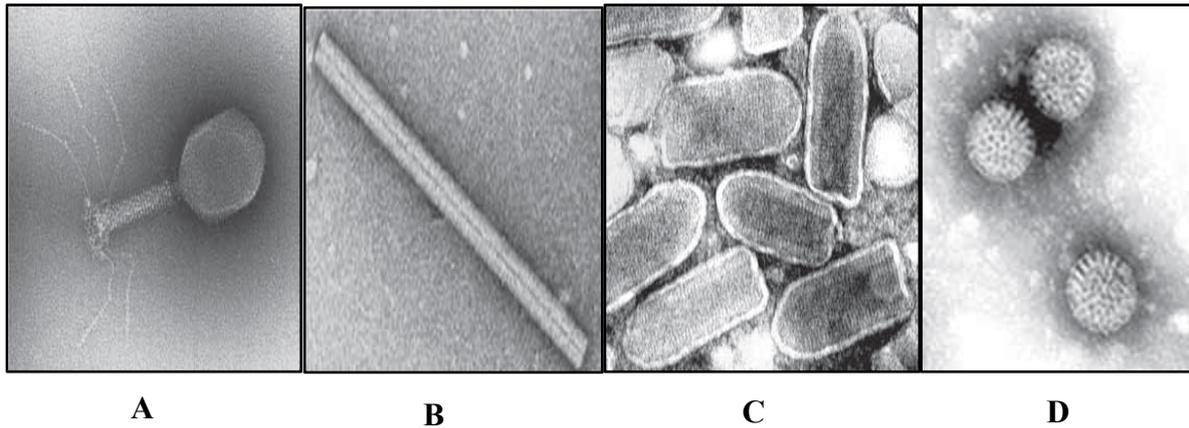
La virologie (étude des virus) recouvre un domaine très large et mal défini. Le terme virus désignait, un principe infectant, générateur de maladies. Les observations de Jenner puis les travaux de Pasteur en XIXe siècle ont marqué une première étape au cours de laquelle la virologie est

devenue une science qui se différenciait peu à peu de la Bactériologie. Pendant cette période, les méthodes d'étude des virus sont demeurées *in vivo* (l'animal qui devait être utilisé pour la multiplication et symptomatologie des agents virales). La deuxième étape a été franchie avec l'utilisation des cultures cellulaires, cette méthode a été à l'origine d'immenses progrès ce qui a permis une meilleure connaissance des virus.

Travaillant sur la rage, Pasteur crut d'abord en avoir découvert l'agent sous forme d'une bactérie dont il se rendit rapidement compte qu'elle lui était étrangère, et que nous savons aujourd'hui être le pneumocoque. Il se résolut néanmoins à rechercher un vaccin contre une maladie, pour lui sûrement infectieuse, mais dont l'agent demeurait inconnu. L'emploi combiné du microscope optique et des bougies filtrantes permit de faire émerger la notion de virus filtrants, c'est-à-dire d'agents aptes à passer à travers les bougies de porcelaine retenant les bactéries.

En 1892, un jeune botaniste russe, Dmitri Iosifovich Ivanovski (1864-1920) démontra qu'une maladie contagieuse des végétaux décrite en 1886 par Adolf Mayer, la mosaïque du tabac, pouvait être transmise de plante à plante, par des broyats de feuilles infectées, préalablement filtrés sur une bougie de porcelaine de porosité assez faible pour retenir toutes les bactéries visibles au microscope. Ivanovski attribua les résultats observés sur la plante à un poison ou à une toxine qui aurait été sécrétée par la plante malade. Quelques années plus tard, en 1898, le hollandais Martinus Willem Beijerinck, qualifiait cet agent de « principe infectieux fluide » (*contagium vivum fluidum*), est, à ce titre, considéré comme le fondateur de la virologie conceptuelle. En 1898, Freiderich Loeffler et Paul Frosch montraient que l'agent de la fièvre aphteuse était un agent filtrant. Cette découverte fut majeure pour le développement de la Virologie, car la fièvre aphteuse faisait des ravages dans les troupeaux de veaux.

Au cours des 30 prochaines années, de nombreuses maladies et infections se sont avérées être causées par ces "virus filtrables". Lorsque le virologiste américain Thomas M. Rivers a publié le premier manuel de virologie en 1928, les bactériophages avaient été découverts, tout comme les virus causaient de nombreuses maladies humaines, notamment la rougeole, les oreillons et la rubéole, la grippe, la variole, l'herpès, la rage et la polio et pourtant, personne n'avait pu visualiser ces agents pathogènes. L'invention du microscope électronique a finalement permis au monde de voir à quoi ressemble un virus (figure 2).



**Figure 2.** Observations au microscope électronique (A) bactériophage T4, (B) virus de la mosaïque du tabac. (C) virus de la stomatite vésiculaire rhabdovirus (D) rotavirus humain.

## 2. Généralités sur les virus

Il y a cent ans, les chercheurs ne pouvaient pas évoquer des particules submicroscopiques, alors ils ont décrit l'agent infectieux comme *Contagium vivum fluidum* - un liquide contagieux. Dans les années 1930, les scientifiques avaient commencé à utiliser le mot "**virus**", le mot latin qui désigne **poison**, pour décrire ces agents filtrables. D'autre part, les virus nécessite une cellule hôte pour se multiplier, cependant, ces deux propriétés sont partagées par certaines petites bactéries, tels que rickettsies ([Tableau I](#)). Bien que la nature physique des virus n'ait pas été entièrement révélée qu'avec l'invention du microscope électronique, les infections qu'elles causent sont connues et redoutées.

**Tableau I :** Comparaison entre les bactéries et les virus

	Bactéries		Virus
	Bactéries Typique	Rickettsies/ Chlamydias	
<b>Parasite intracellulaire</b>	Non	Oui	Oui
<b>Membrane plasmique</b>	Oui	Oui	Non
<b>Division binaire</b>	Oui	Oui	Non
<b>Filtres bactériologiques</b>	Non	Non/Oui	Oui
<b>Posséder à la fois de l'ADN et de l'ARN</b>	Oui	Oui	Non
<b>Ribosome</b>	Oui	Oui	Non
<b>Sensible aux antibiotiques</b>	Oui	Oui	Non

## 2.1. Taille des virus

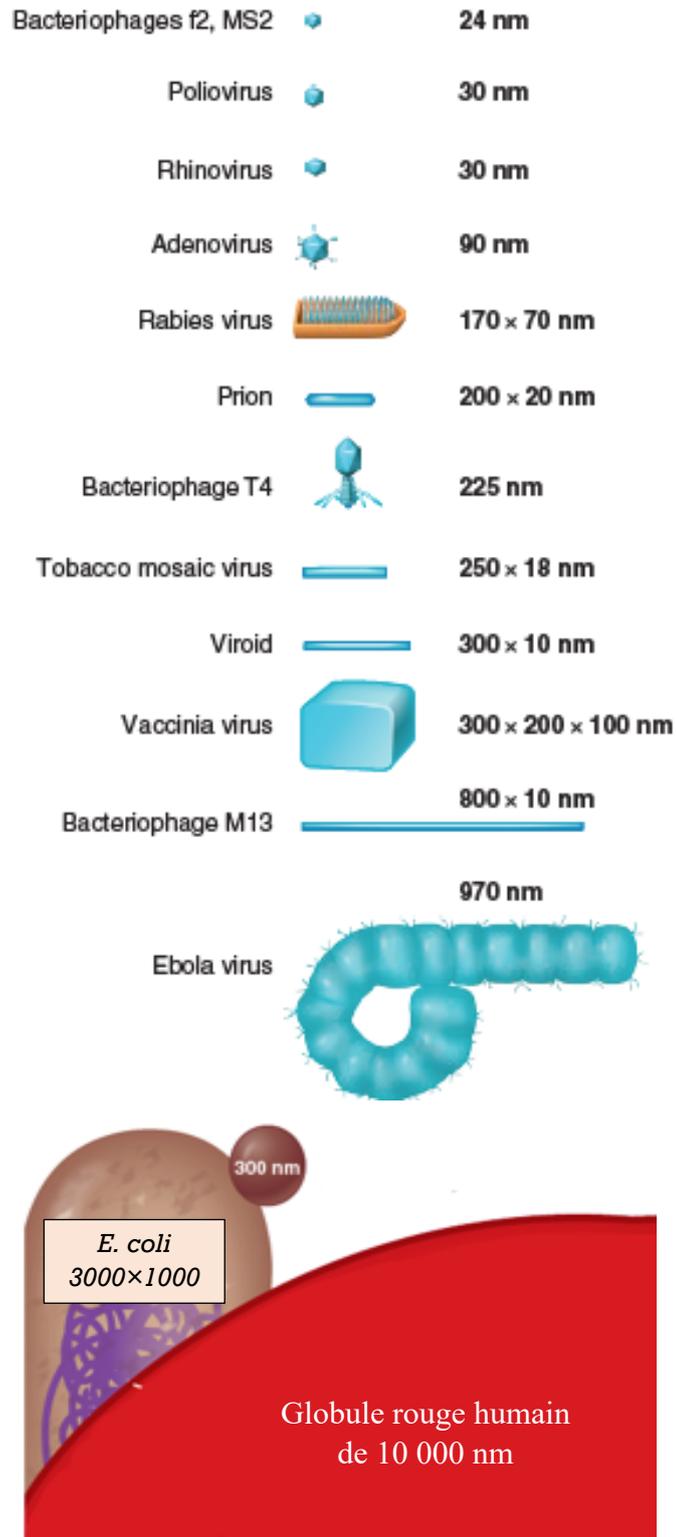
Les virus ont d'abord été décrits comme des "agents filtrables", leur petite taille leur permet de passer à travers des filtres Chamberland. Actuellement, la taille des virus est déterminée à l'aide d'un microscope électronique. Les plus petits des virus ont un diamètre d'environ 24 nm (100 à 1000 fois moins que les cellules qu'elles infectent). Cependant, certains virus sont beaucoup plus gros tels que la variole (400 nm) ou l'Ébola (950 nm). Une erreur courante consiste à considérer que les virus sont plus petits que les bactéries. Bien que cela soit vrai dans la plupart des cas mais certains grands virus (la vaccine) ont presque la même taille que certaines très petites bactéries comme les mycoplasmes, les rickettsies et les chlamydias. En générale, la taille des virus varie de 20 à 1000 nm. Les tailles comparatives de plusieurs virus et bactéries sont indiquées dans la [figure 3](#).

## 2.2. Définition d'un virus

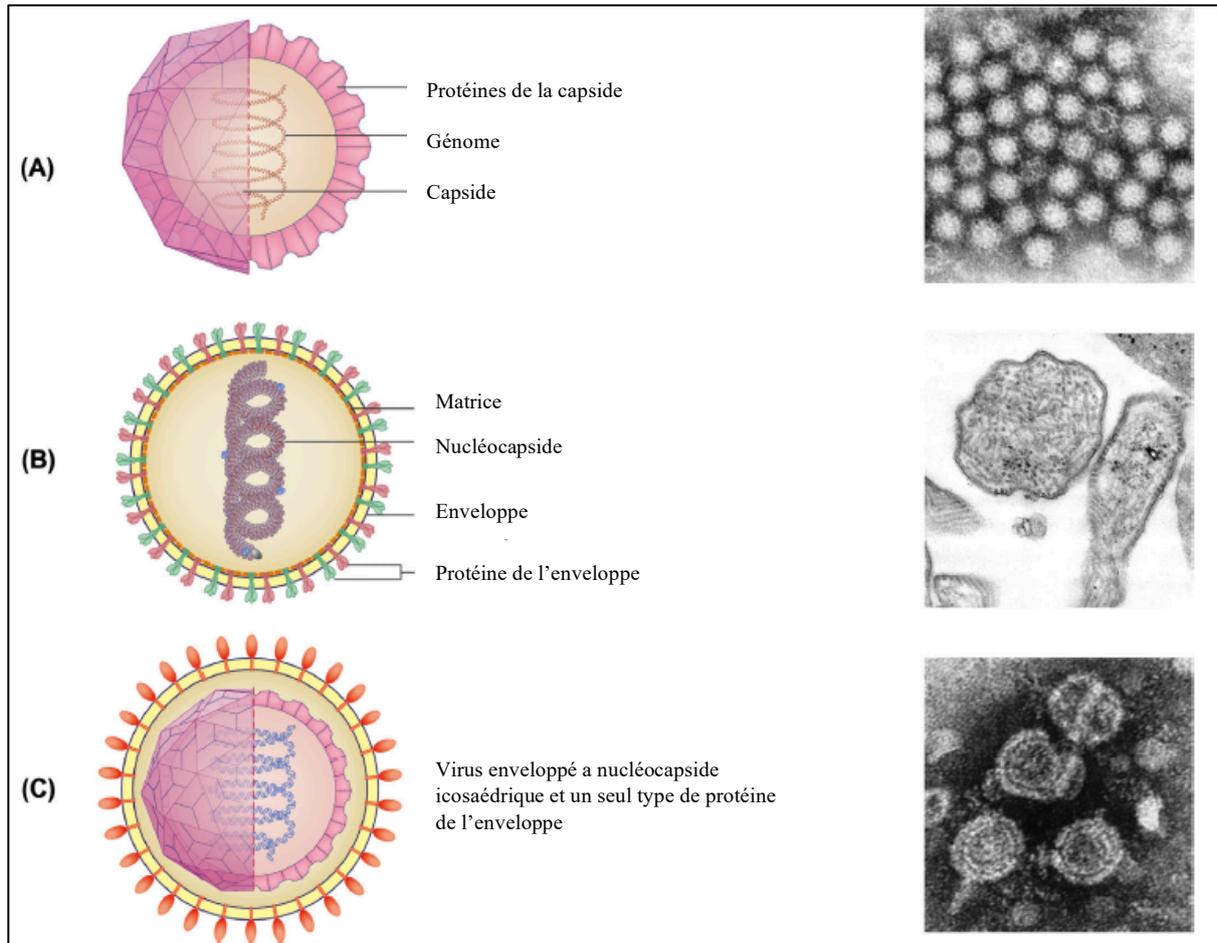
C'est quoi un Virus ? Les virus sont des agents biologiques et infectieux, petit de taille, ce sont des parasites intracellulaires obligatoires. Libres à l'extérieur d'une cellule, ils sont inertes et ont une structure propre appelée virion (ou particule virale). À l'intérieur d'une cellule, ils peuvent, à partir de leur génome, se multiplier, persister et parfois induire des perturbations responsables de maladies. Les virus les plus simples sont constitués d'un génome de désoxyribonucléique (ADN) ou l'acide ribonucléique (ARN) entouré d'une enveloppe protectrice de protéines (capside) et pour certains virus une membrane (enveloppe) ([Figure 4](#)). Les virus n'ont pas la capacité de produire de l'énergie, ne peuvent pas fabriquer leurs propres protéines, ni répliquer leur génome indépendamment de la cellule hôte. Pour utiliser la machinerie biosynthétique de la cellule, le virus doit s'adapté à la cellule hôte.

## 2.3. Les virus sont- ils des organismes vivants ?

La réponse ambiguë, la vie peut être définie comme un ensemble complexe de processus résultant de l'action de protéines synthétisées à partir des gènes. Comme les virus sont inertes en dehors des cellules hôtes, ils ne sont pas considérés comme des organismes vivants. Cependant, une fois que les virus pénètrent dans une cellule vivante, les acides nucléiques viraux deviennent actifs, et une multiplication virale s'ensuit. Ainsi, les virus sont vivants lorsqu'ils se multiplient dans les cellules hôtes qu'ils infectent. En outre, un virus peut être considéré comme une agrégation exceptionnellement complexe de cellules non vivantes



**Figure 3 :** Taille des virus comparée aux bactéries et globules rouge humain.



**Figure 4 :** Différentes formes de virus. **(A)** Virus nu à symétrie icosaédrique exemple d'un *Calcivirus* vu sous microscope électronique. **(B)** Virus enveloppé avec une nucléocapside hélicoïdale exemple virus de la rougeole vu sous microscope électronique. **(C)** Virus enveloppé avec une nucléocapside icosaédrique exemple hépadnavirus vu sous microscope électronique.

#### 2.4. Caractéristiques distinctives des virus

Les caractéristiques distinctives des virus sont désormais connues, ils sont liés à leur organisation structurelle simple et à leur mécanisme de multiplication. En conséquence, les virus sont des entités qui :

1. Contiennent un seul type d'acide nucléique, soit de l'ADN ou de l'ARN.
2. Contiennent une enveloppe protéique (parfois elle-même entourée d'une enveloppe de lipides, de protéines et de glucides) qui entoure l'acide nucléique.
3. Déclenchent la synthèse de structures spécialisées qui véhiculent l'acide nucléique viral vers d'autres cellules.
4. Ils se multiplient obligatoirement en intracellulaire et ne sont pas capables, par leurs propres moyens, de produire de l'énergie ou de synthétiser des protéines. Aucun virus

connu ne dispose de moyens biochimiques ou génétiques pour générer l'énergie nécessaire pour les processus biologiques. Ils dépendent absolument de leurs cellules hôtes pour cette fonction.

5. Les particules virales (virions) ne se développent pas et ne subissent pas de division. La multiplication virale se produit dans les cellules infectées, par élaboration des différents constituants viraux puis assemblage de ces composants, formant ainsi un virus complet. La formation de nouveaux virus vient donc des capacités de synthèse de la cellule hôte, qui réalise le programme génétique inscrit dans le patrimoine du virus

### Questions cours :

1. Pourquoi classe-t-on les virus comme des parasites intracellulaires obligatoires ?

2. Énumérer quatre propriétés qui définissent un virus.

3. Quelle est la différence entre virus et virion ?

4. Le virus de la mosaïque du tabac était appelé "agent infectieux filtrable" vu sa petite taille. Peut-on considérer la taille d'un virus comme critère distinctif des autres microorganismes.



# II.

## Bases de la virologie : structure et classification

### CONTENU

#### 1/ Structure des virus

##### 1.1/ Génome

##### 1.2/Capsides

##### 1.3/ Enveloppe virale

#### 2/Taxonomie et nomenclature des virus

- Questions cours

### 1. STRUCTURE DES VIRUS

En dehors de leurs cellules hôtes, les virus survivent sous forme de particules virales, appelées **virions**. Le virion est un système de livraison de gènes. Le génome est conditionné dans une structure protéique appelée **capside**. De nombreux virus ont également une composante lipidique, généralement présente à la surface du virion formant une **enveloppe** (Quelques virus forment des corps protecteurs d'occlusion de protéines autour de leurs virions) (Figure 5). Les structures qui entourent l'acide nucléique protègent l'information génétique du virus, permettent aux virus de se fixer sur un récepteur cellulaire, c'est contre ces structures qu'est dirigée la réponse immunitaire. Les virus forment un groupe unique d'agents infectieux dont le caractère distinctif est l'organisation simple. Ils sont composés de deux éléments constants : Un acide nucléique et une capsid, l'association des 2 éléments constitue **la nucléocapside**. Une troisième structure entourant la capsid appelée enveloppe ou peplos est présente chez certains virus. D'un point de vue biochimique, les virus se composent d'acides nucléiques, de protéines, d'hydrates de carbone, pour les virus avec enveloppe, on compte également des lipides (Tableau II).

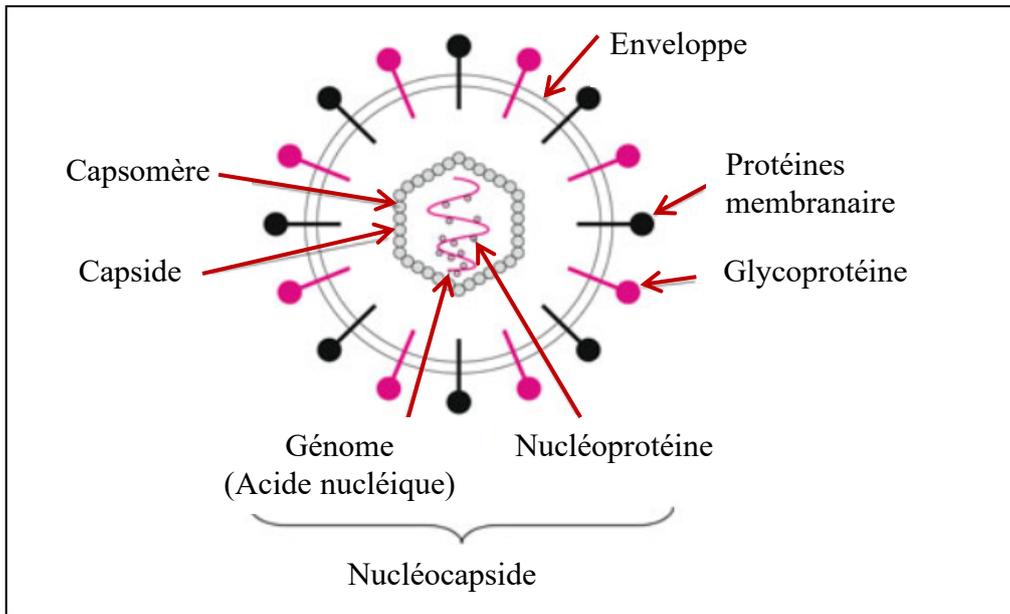


Figure 5. Structure générale d'un virus

Tableau II. Composition d'une particule virale (virion)

Constituants	Composition chimique	Présence
<b>Matériel génétique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ADN ou ARN</li> <li>• Mono ou double brin</li> <li>• Un ou plusieurs éléments (Segmentés)</li> <li>• Linéaire ou circulaire</li> </ul>	Obligatoire
<b>Éléments structurels</b>		
Capside	Protéines	Obligatoire
Enveloppe	Protéines Glycolipides	Facultatif
<b>Éléments fonctionnels (Enzymes)</b>	Protéines Glycolipides	Facultatif

### 1.1. Génome

Un virion contient le génome sous la forme d'une ou plusieurs molécules d'acide nucléique. Le génome viral est composé d'ARN ou d'ADN. Il se trouve soit simple brin (sb) ou double brin (db), donnant quatre catégories de génome : dbDNA, sbDNA, dbRNA et sbRNA. L'acide nucléique viral peut être sous forme linéaire, avec les extrémités 5' et 3' libres, ou circulaires. Certaines molécules linéaires peuvent être dans une conformation circulaire en raison des séquences complémentaires à leurs extrémités (hépadnavirus)

Le poids moléculaire et la taille du génome viral sont variables. Celui des ADN (virus à ADN) varie de  $2 \cdot 10^6$  à  $1,5 \cdot 10^8$  Dalton, alors que celui des ARN (virus à ARN) varie de  $2 \cdot 10^6$  à  $1,5 \cdot 10^7$  Dalton cela correspond à une taille qui varie entre 3500 nt à 560000 nt (Tableau III). Les plus petits virus ne peuvent coder que deux gènes seulement pour diriger la synthèse de quelques protéines. Ces séquences nucléotidiques doivent pouvoir être décodées par la cellule hôte et par conséquent, les signaux de contrôle doivent être reconnus par les facteurs de l'hôte, généralement associés à des protéines virales. En raison de leur petite taille, les génomes viraux ont évolué pour augmenter et optimiser leur potentiel codant grâce à l'épissage alternatif.

**Tableau III.** Comparaison des génomes des différents organismes

Organisme	Taille du génome	Nombre de gènes
<b>Hépatite B</b>	3 200 pb	4
<b>SV40</b>	5 200 pb	6
<b>Herpes simplex</b>	152 000 pb	77
<i>Echerichia coli</i>	4 600 000 pb	3 200
<b>Levure</b>	12 100 000 pb	6 000
<b>Drosophile</b>	137 000 000 pb	13 000
<b>Humain</b>	3200Mbp	25 000

Le matériel génétique de la majorité des virus à ARN est de l'ARN simple brin. La séquence peut être identique à celle de l'ARNm viral ; dans ce cas, l'ARN viral est appelé **positif ou plus**. En revanche, si l'ARN viral contient une séquence complémentaire de celle de l'ARNm viral, la chaîne est dite **négative ou moins**. Ce brin négatif doit d'abord être transcrit en ARNm, dans la cellule infectée, avant qu'ait lieu une synthèse. Ceci est réalisé par une ARN polymérase dépendante de l'ARN, propre au virus, présente dans la particule virale, qui est introduite dans

la cellule hôte. Il existe des génomes à ARN segmenté, c'est-à-dire qu'ils sont divisés en fragments séparés, chaque segment code pour une protéine.

Le génome de certains virus à ADN et de nombreux virus à ARN sont modifiés à une ou aux deux extrémités (Tableau IV). Certains génomes ont une protéine liée par liaison covalente à l'extrémité 5'. Chez les adénovirus, cette protéine sert d'amorce pour l'initiation de la synthèse du génome. L'appariement intramoléculaire des bases donne des régions de structure secondaire (boucles de tige) ou tertiaires qui forment des assemblages distinctifs, ces régions sont très importantes lors de la réplication du virus. Par exemple l'extrémité caractéristique de l'ARN du poliovirus permet l'entrée du ribosome afin d'amorcer la traduction.

## 1.2. Capsides

Les capsides sphériques possèdent une forme icosaédrique, tandis que les capsides hélicoïdales possèdent une forme allongée. Les capsides sont constituées de nombreuses sous-unités, chaque sous-unité est constituée d'une (unité multimériques) ou plusieurs molécules de protéines structurelles (complexes hétéromères). Les sous-unités de protéines de capsidite peuvent s'agréger en sous-unités formant les **capsomères**.

La capsidite virale remplit des fonctions essentielles. Parmi celles-ci, la protection de l'acide nucléique du milieu extérieur, et joue un rôle dans l'infection de la cellule hôte (partie III). Les protéines de la capsidite déterminent, chez les virus sans enveloppe, la spécificité de l'hôte et le tropisme cellulaire. Elles portent des déterminants antigéniques qui sont importants pour la protection immunitaire et la classification antigénique des virus.

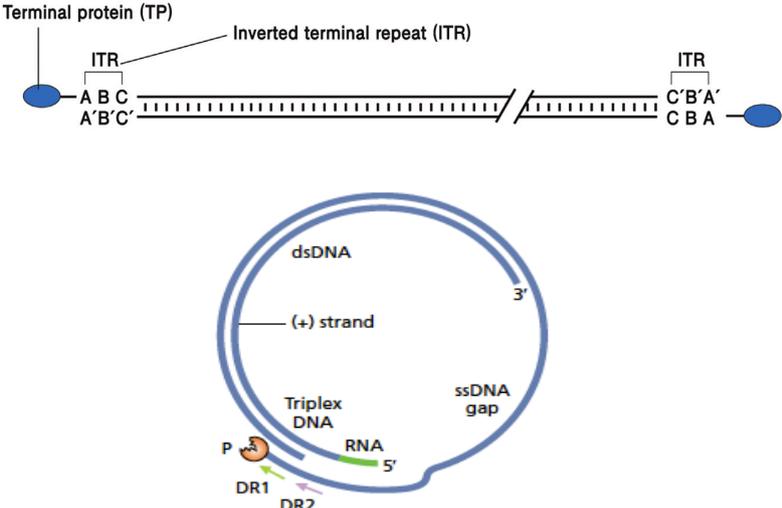
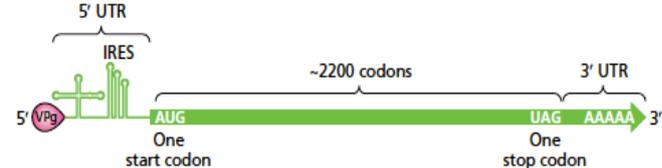
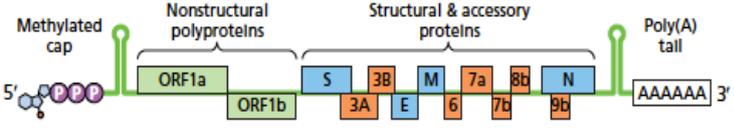
Il existe trois grands types de structure de capsidite caractérisés par des symétries différentes d'assemblage des capsomères. Ces symétries sont dites hélicoïdale, icosaédrique et enfin complexe

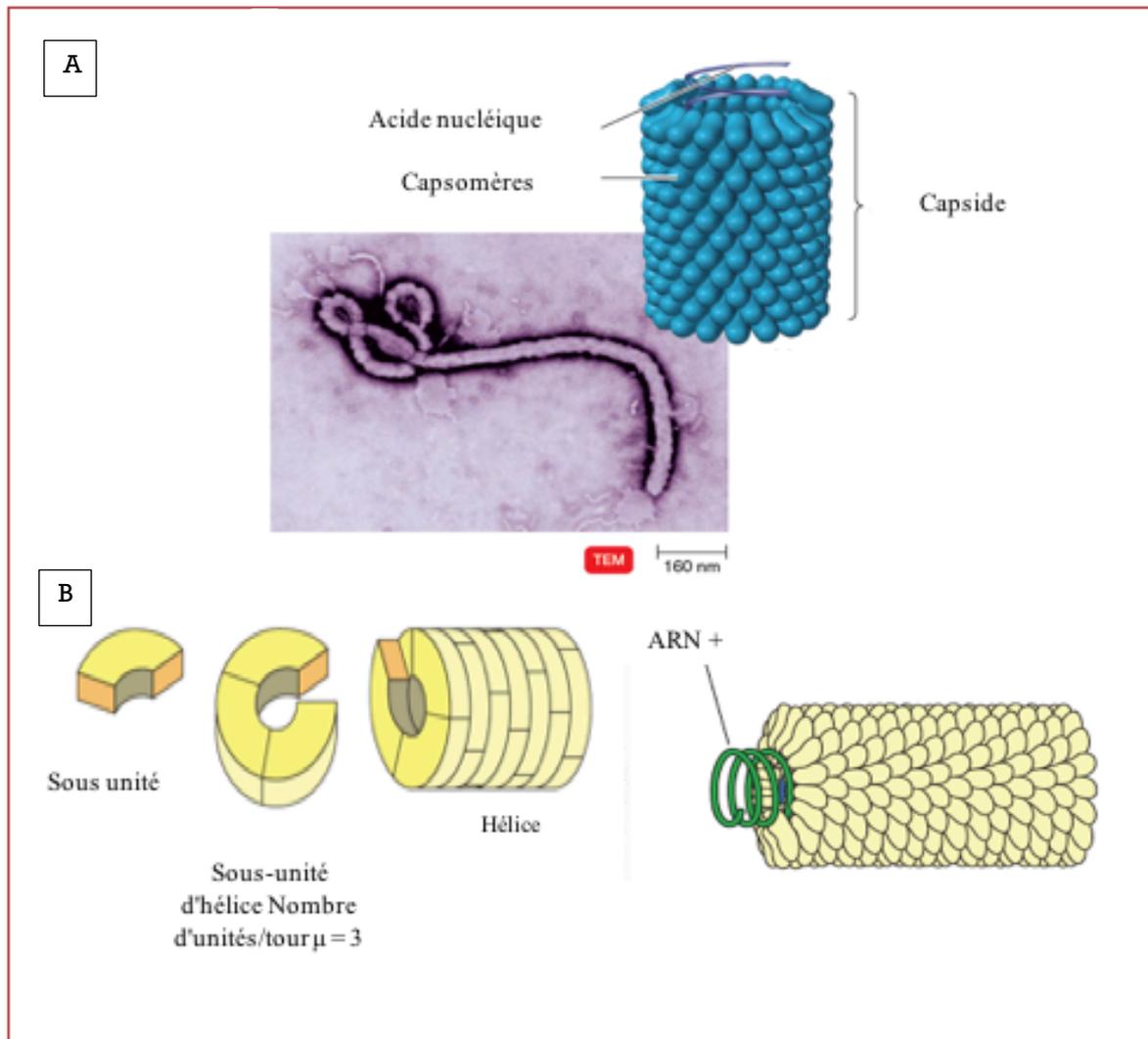
### A. Capsidite à symétrie hélicoïdale

De nombreux virus à ARN ont une symétrie hélicoïdale ; l'ARN est enroulé sous la forme d'une hélice et de nombreuses copies de protéines sont disposées autour (Figure 6) ce qui forme une structure allongée.

Le meilleur exemple de ce type de structure est le Virus Mosaïque de Tabac (VMT), avec l'agencement de plusieurs sous-unités protéiques identiques autour d'une hélice, le génome est recouvert par une coquille protéique formant un cylindre creux. La liaison coopérative des sous-unités de capsidite à l'ARN forme une nucléocapsidite hélicoïdale.

Tableau IV. Exemples de structures des génomes viraux

Nature du génome	Structure du génome	Exemple
ADNdb	 <p>Terminal protein (TP)</p> <p>ITR</p> <p>Inverted terminal repeat (ITR)</p> <p>A B C</p> <p>A' B' C'</p> <p>C' B' A'</p> <p>C B A</p> <p>dsDNA</p> <p>(+) strand</p> <p>3'</p> <p>ssDNA gap</p> <p>Triplex DNA</p> <p>RNA</p> <p>5'</p> <p>P</p> <p>DR1</p> <p>DR2</p>	Adénovirus  Virus hépatite B
ADN sb	 <p>Left hairpin</p> <p>5'</p> <p>Nonstructural proteins</p> <p>Structural proteins</p> <p>3'</p> <p>Right hairpin</p>	Parvovirus
ARN +	 <p>5' UTR</p> <p>IRES</p> <p>5' VPg</p> <p>AUG</p> <p>One start codon</p> <p>~2200 codons</p> <p>UAG</p> <p>One stop codon</p> <p>3' UTR</p> <p>AAAAA</p> <p>3'</p>  <p>Methylated cap</p> <p>Nonstructural polyproteins</p> <p>Structural &amp; accessory proteins</p> <p>Poly(A) tail</p> <p>5'</p> <p>ORF1a</p> <p>ORF1b</p> <p>S</p> <p>3B</p> <p>M</p> <p>7a</p> <p>8b</p> <p>N</p> <p>AAAAAA</p> <p>3'</p> <p>3A</p> <p>E</p> <p>6</p> <p>7b</p> <p>8a</p> <p>9b</p>	Poliovirus  SARS-cov
Rétrovirus	 <p>5' cap</p> <p>PBS</p> <p>R</p> <p>U5</p> <p>UTR</p> <p>PPT</p> <p>U3</p> <p>R</p> <p>Poly(A) tail</p> <p>AAAAAA</p> <p>3'</p> <p>UTR</p>	VIH



**Figure 6.** Différentes structures d'une capsid hélicoïdale virale, (A) virus Ebola sous microscope électronique, un filovirus, montrant la forme hélicoïdale (B) illustration schématique d'une particule hélicoïdale, indiquant les sous-unités individuelles, et formation d'hélice,

### B. Capside à symétrie icosaédrique

La capsid virale peut être organisée en sous-unités protéiques sous une forme creuse quasi sphérique, enfermant le génome à l'intérieur. Les règles d'agencement des sous-unités sont un peu plus complexes que la capsid hélicoïdale. En théorie, un certain nombre de formes peuvent être construites à partir de sous-unités répétées, par exemple, un tétraèdre (quatre faces triangulaires), un cube (six faces carrées), un octaèdre (huit faces triangulaires), un dodécaèdre (12 faces pentagonales), et un icosaèdre, une forme solide composée de 20 faces qui sont des triangles équilatéraux.

Un icosaèdre est formé de 20 faces (un triangle équilatéral), 12 sommets (où les sommets de cinq triangles se rencontrent), 30 bords (bord de deux triangles adjacent). Un icosaèdre présente trois axes de rotation (Figure 7) ce qui engendre des symétries d'ordre 5 (passe par le sommet), ordre 3 (situés au centre du triangle), ordre 2 (passe par le milieu des arêtes).

Une face est formée d'au moins trois sous-unités de protéines structurelle, celles-ci peuvent être du même ou différents types protéiques. Les sous-unités qui forment l'ensemble s'appelle l'unité structurelle. L'unité structurale se répète pour former la capsid du virion.

Comme le montre la figure 8, la capsid icosaédrique la plus simple contiendrait 60 protéines (20 faces triangulaires, chacune ayant trois protéines). Cette structure représente une capsid T = 1, dont T est le nombre de triangulation T a été décrit pour la première fois par **Caspar et Klug en 1962** afin d'expliquer la structure de la capsid icosaèdre, ils ont proposé que l'icosaèdre puisse s'auto-assembler par liaisons quasi-équivalentes entre sous unités capsidiales. On peut projeter l'icosaèdre sur une surface qui comporte 20 triangles équilatéraux. Un icosaèdre T = 1 est un assemblage de 20 faces triangulaires, un icosaèdre T = 3 à  $3 \times 20$  ou 60 faces triangulaires, un icosaèdre T = 4 à  $4 \times 20$  ou 80 faces triangulaires et ainsi de suite. Si chaque face triangulaire est construite à partir de trois protéines de capsid, un virus T = 1 (parvovirus) la capsid est constituée de 60 protéines. Les calicivirus ont T = 3, alors on compte 180 ( $3 \times 60$ ) protéine de capsid et les Togavirus ont T = 4 capsides possèdent 240 ( $3 \times 80$ ) protéine de capsid

### C. Capsid à symétrie complexe

La majorité des capsides virales peuvent être sous forme hélicoïdale ou structure icosaédrique. Quelques virus, cependant, ont une architecture complexe. Les poxvirus, géminivirus ainsi que de nombreux bactériophages (Figure 9). Les poxvirus, sont des particules en forme de brique de 200-400 nm de long. À l'intérieur du complexe virion, un noyau qui renferme l'ADN viral et est entouré de deux "corps latéraux".

Les bactériophages, également appelés les virus des procaryotes, sont des virus qui infectent et se répliquent dans les bactéries. De nombreux bactériophages ont également une structure complexe. Ils sont constitués d'une tête icosaédrique, contenant l'acide nucléique, attachée à une gaine de queue cylindriques qui permet la fixation du bactériophage à la cellule bactérienne.

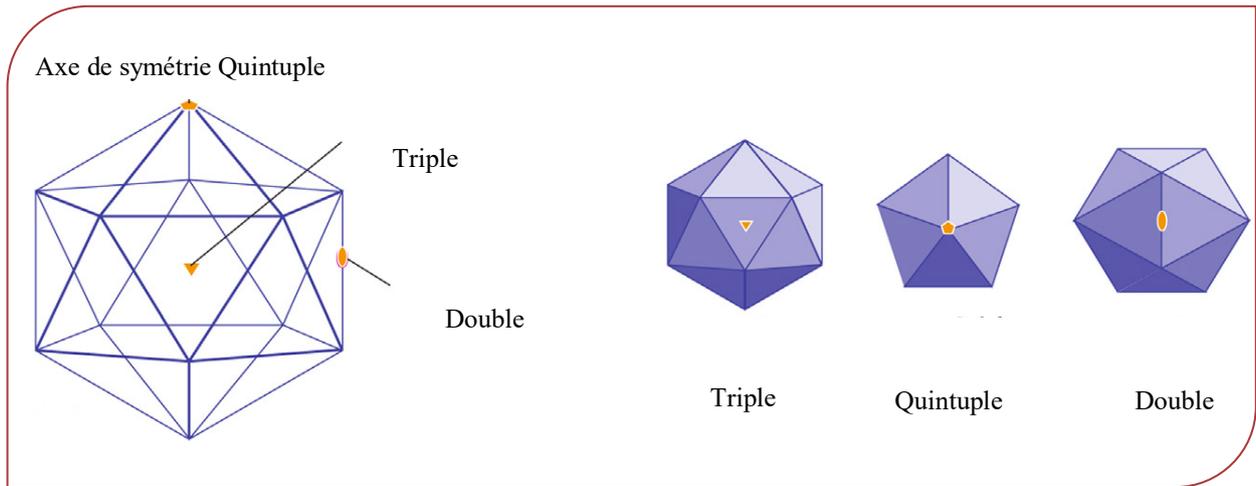


Figure 7. Structure d'une capsidie icosaédrique virale

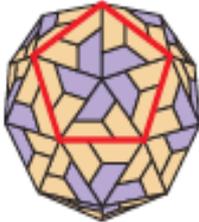
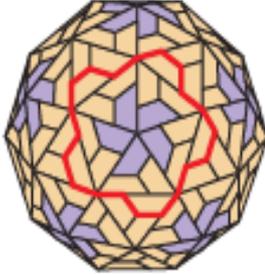
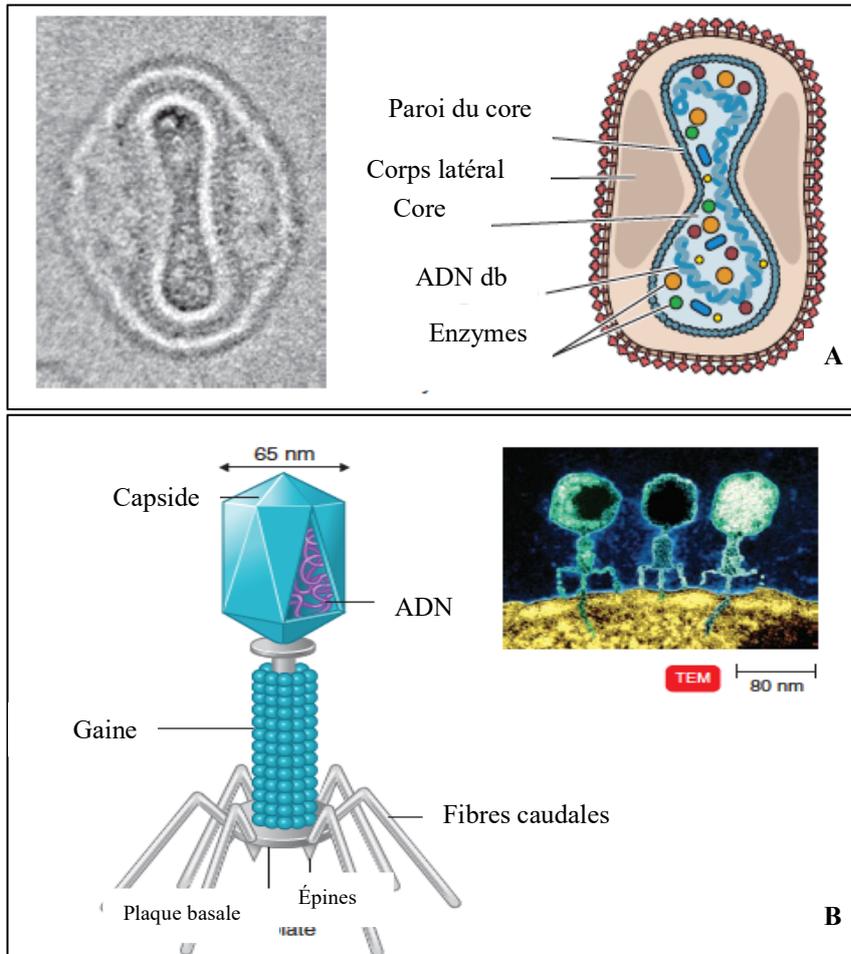
Unité structurale	Organisation selon cinq axes	Capsidie	Nombre de sous-unités
		 $T = 1$	60
 x60	 x12	 $T = 3$	180
 x60	 x12	 $T = 4$	240

Figure 8. Principe de triangulation, formation de la capsidie a symétrie icosaédrique.



**Figure 9.** Structure d'un virus complexe (A) Virus de la vaccine (poxvirus), (B) Bactériophage

### II.1.3. Enveloppe virale

De nombreux virus contiennent des éléments structurels en plus de la capsid décrite précédemment, c'est une bicouche lipidique appelée « enveloppe ». La plupart des virus enveloppés acquièrent leur bicouche lipidique par bourgeonnement à travers une membrane cellulaire (la membrane plasmique, le réticulum endoplasmique, Golgi ou les membranes nucléaires). La figure suivante montre les différents sites de bourgeonnement de divers virus enveloppés. Les virus qui bourgeonnent à partir des surfaces apicales sont en mesure de se répandre dans les sécrétions respiratoires ou génitales ou dans le contenu intestinal. Les virus qui bourgeonnent à partir des surfaces basales sont en mesure de se propager par le sang (virémie) ou la lymphe (figure 10). Cette enveloppe est marquée par la présence de protéines virales codées par le virus lui-même (gènes viraux), ils donnent parfois des projections ou des spicules. Celles-ci seraient impliquées dans la fixation et la pénétration du virus dans la cellule.

Ces activités peuvent être assurées par une seule protéine (virus de la grippe HA, virus de la rage G) ou par deux protéines distinctes (paramyxovirus).

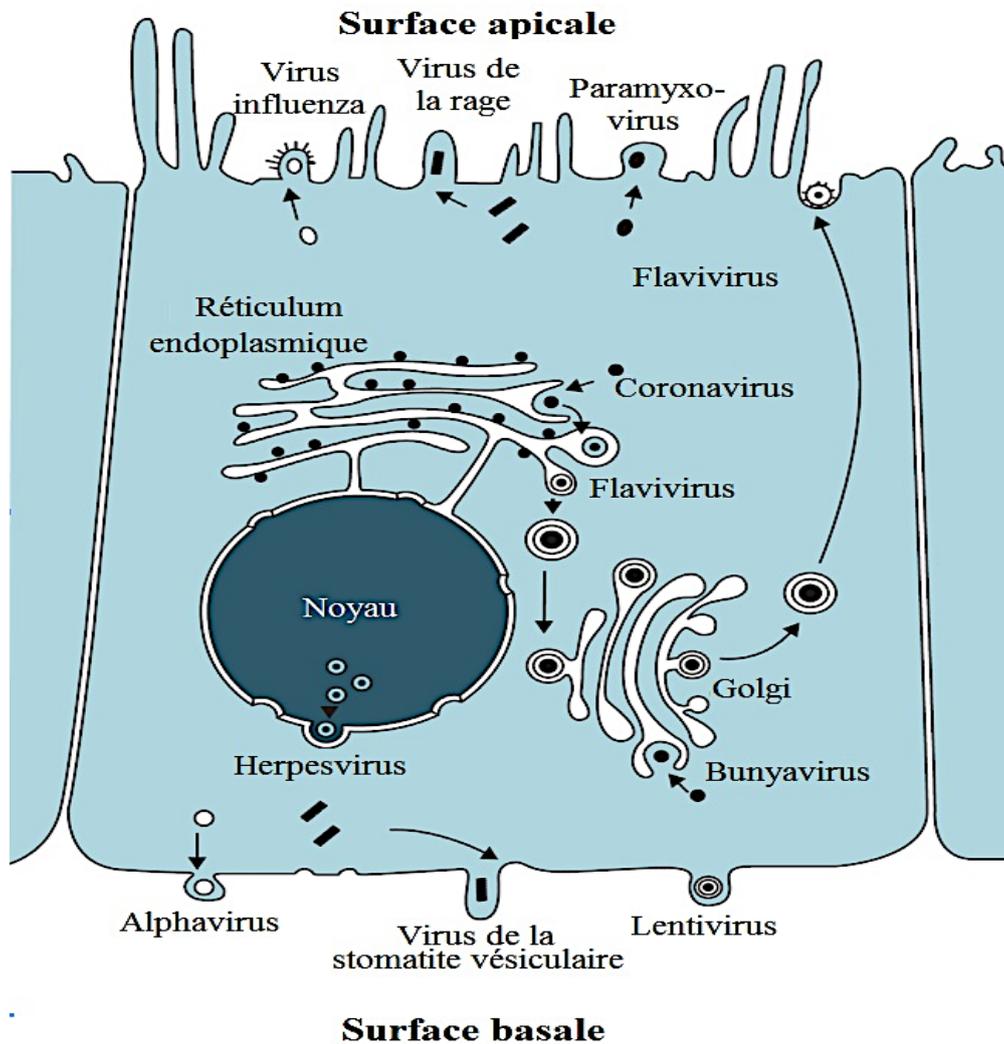
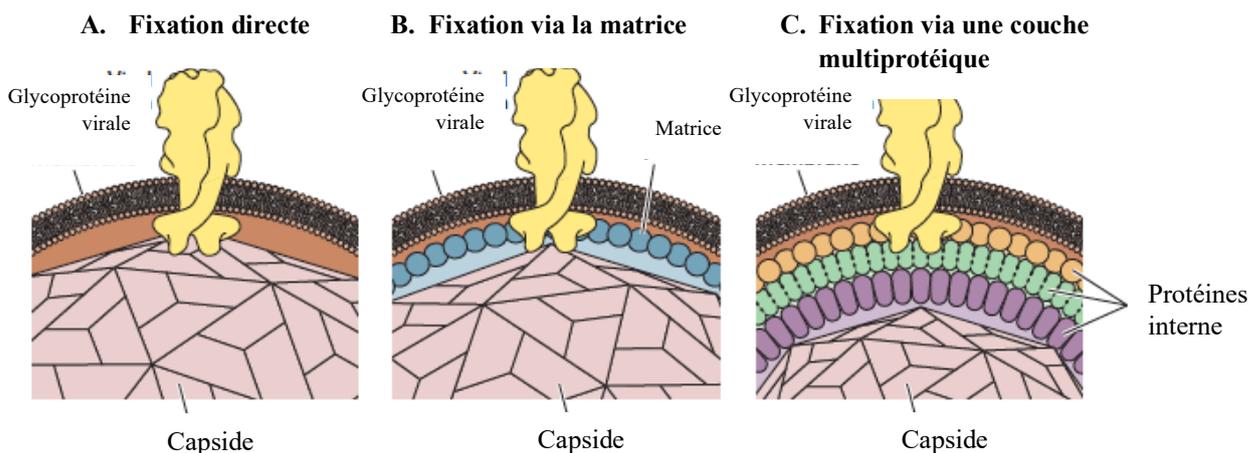


Figure 10. Sites de bourgeonnement de divers virus enveloppés.

- A. Protéines de matrice :** Ce sont des protéines de virion dont la fonction est de relier la nucléocapside à l'enveloppe. Elles sont abondantes et généralement pas glycosylées, par exemple, dans les rétrovirus, les protéines de matrice représentent environ 30% du poids total du virion. Certaines protéines sont transmembranaires, d'autres sont associées à la membrane par des interactions protéines-protéines avec des glycoprotéines d'enveloppe.
- B. Glycoprotéines :** Ces protéines liées aux glucides sont enchâssées dans l'enveloppe et peuvent être subdivisées en deux types :

- **Les glycoprotéines externes** sont attachées à l'enveloppe par un seul domaine transmembranaire. La majeure partie de la structure de la protéine se trouve à l'extérieur de la membrane. Souvent, les monomères glycoprotéiques individuels s'associent les uns aux autres pour former les "spicules" visibles à la surface de nombreux virus enveloppés. Ces protéines sont généralement glycosylées, N ou O- glycosyle. Les glycoprotéines externes sont généralement les principaux antigènes des virus enveloppés et assurent le contact avec l'environnement externe,
- **Les protéines transmembranaires** contiennent de multiples domaines hydrophobes qui peuvent former un canal doublé de protéines à travers l'enveloppe. Cela permet au virus de contrôler la perméabilité de la membrane (par exemple, les canaux ioniques). Ces protéines modifient l'environnement interne du virion, entraînant les changements nécessaires à la maturation de la particule et au développement de leur pathogénicité.

Il existe trois modes d'interaction des particules de l'enveloppe (protéine ou glycoprotéines) avec les composant interne des virions (figure 11)



**Figure 11.** Illustration des trois modes d'interaction de la capsid avec l'enveloppe virale.

## 2. Taxonomie et nomenclature des virus

La taxonomie est une discipline qui classe les organismes selon des propriétés communes et distinctives. Deux principaux systèmes de classification sont utilisés pour les virus : une taxonomie formelle développée au cours des 40 dernières années qui est le Comité International de la Taxonomie Virale (ICTV). Le deuxième système est développé par David Baltimore (le système de Baltimore) dans lequel les virus sont regroupés sur la base du type de génome ainsi que la stratégie de réplication (Partie III).

Le Comité International de la Taxonomie Virale (CITV) a été créé en 1966 pour établir un système universel de taxonomie des virus. Des sous-comités et des groupes d'étude se

réunissent périodiquement pour évaluer les nouvelles données soumises par les chercheurs afin d'affiner le système de classification. Une mise à jour de la ressource en ligne de l'ICTV (<http://www.ictvonline.org/index.asp>). La hiérarchie de la classification est illustrée dans le tableau suivant

**Tableau V : Nomenclature des virus**

Taxon	Suffixe	Exemple
<b>Ordre</b>	-virales	Picornavirales
<b>Famille</b>	-viridae	Picornaviridae
<b>Sous -famille</b>	-virinae	Picornavirinae
<b>Genre</b>	-virus	Enterovirus
<b>Espèce</b>	"nom commun" du virus	Rhinovirus A

Le rapport 2019 de l'ICTV recense 6590 espèces de virus et de viroïdes réparties entre 1421 genres, 103 sous-familles, 168 familles et 55 ordres. Pour faire partie des taxons supérieurs aux espèces, un virus doit avoir toutes les propriétés définissant la classification. C'est au cours du septième rapport de l'ICTV (2000) que le concept d'espèces de virus a été accepté. Les figures 12 et 13 illustrent des exemples de familles de virus infectant les animaux, regroupées en fonction de leurs propriétés communes. Les principaux critères utilisés pour la classification des virus sont les suivants :

- Le type d'acide nucléique (ADN ou ARN) ;
- La conformation de l'acide nucléique (linéaire, circulaire, segmenté);
- La polarité du génome pour les virus à ARN,
- La symétrie de la nucléocapside ;
- La présence ou l'absence d'une enveloppe lipidique

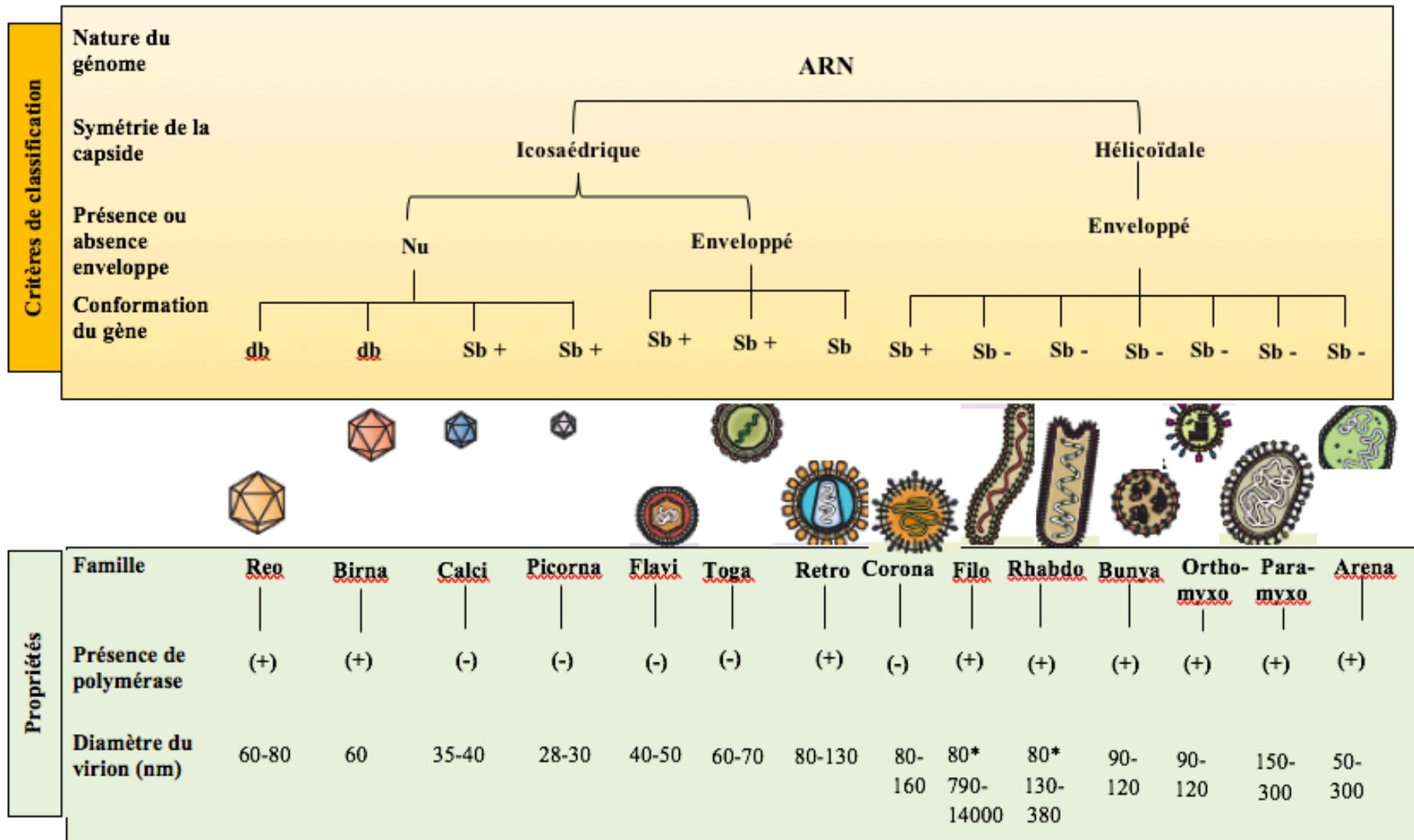


Figure 12 : Familles de virus à ARN qui infectent les animaux

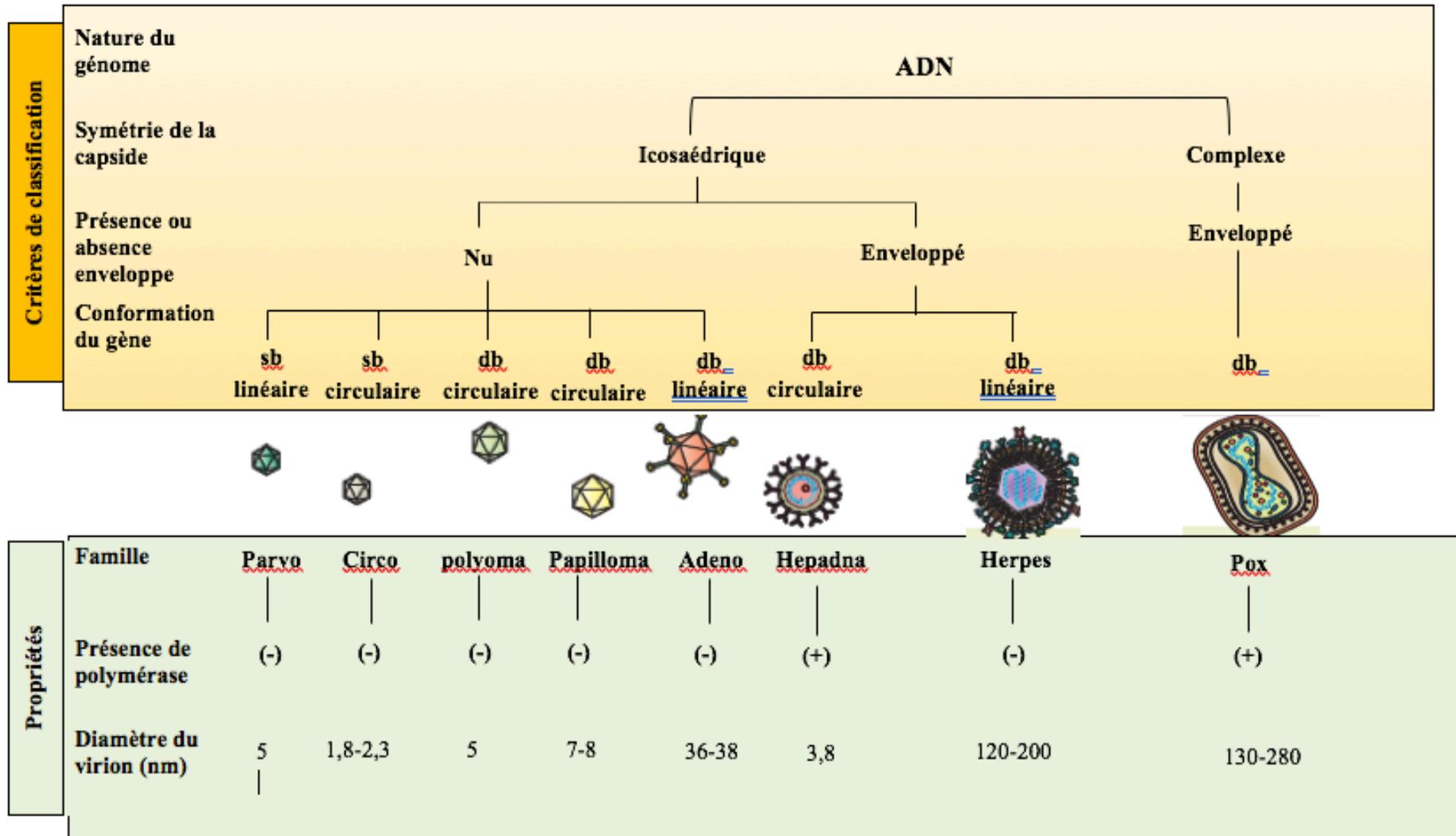


Figure 13 : Familles de virus à ADN qui infectent les animaux

### Questions cours

1. Pourquoi les virus sont-ils considérés comme des agents pathogènes intracellulaires obligatoires ?
2. Quelles sont les fonctions de la capsid ?
3. Il existe trois grands types de structure de capsid. Donner les différences entre les différentes catégories
4. Qu'est-ce qu'une unité structurelle ?
5. Quels sont les taxons utilisés pour classer les virus ?
6. Quelles sont les propriétés virales utilisées pour classifiées les virus ?
7. Quelle est la différence entre un virus nu et enveloppé ?
8. Quels sont les sites de bourgeonnement des virus enveloppés
9. Quelle est la composition d'une particule virale (virion) ?

# III.

## REPLICATION DES VIRUS

### CONTENU

#### 1/Cycle de réplication viral

##### 1.1/Attachement du virus à la cellule hôte

##### 1.2/Pénétration

##### 1.3/Cas de pénétration du génome viral dans le noyau

##### 1.4./Réplication transcription et traduction

##### 1.5/Assemblage

##### 1.6/ Libération des virions

- Questions cours

### 1. CYCLE DE REPLICATION VIRAL

Un virus doit se répliquer pour créer de nouveaux virions infectieux capables d'infecter d'autres cellules. Après avoir pénétré dans le corps, le virus s'attache à la cellule cible et le traverse membrane de la cellule cible. À l'intérieur, elle libère et réplique son génome tout en facilitant la fabrication de ses protéines. Les particules virales sont assemblées et libérées. Les molécules biologiques nouvellement synthétisées deviennent infectieuses virions. En général, le cycle de réplication d'un virus peut être divisé en sept étapes (figure 14):

1. Attachement du virus à la cellule hôte
2. Pénétration dans la cellule
3. Transcription des gènes viraux (formation d'ARN messenger (ARNm))
4. Traduction d'ARNm viraux en protéines virales
5. Réplication du génome
6. Assemblage des nouveaux virions
7. Libération des virions matures.

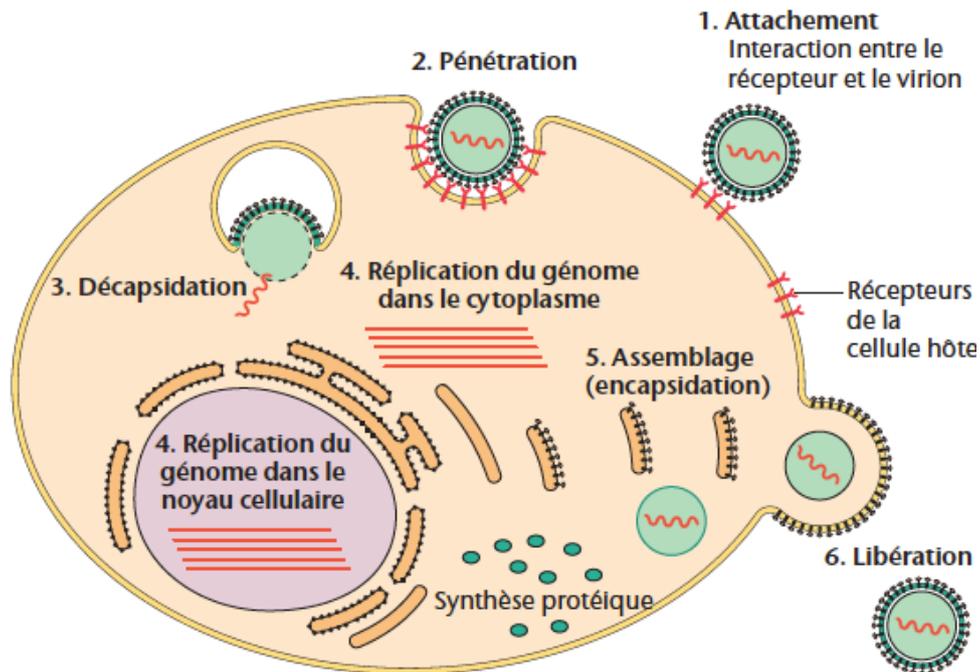


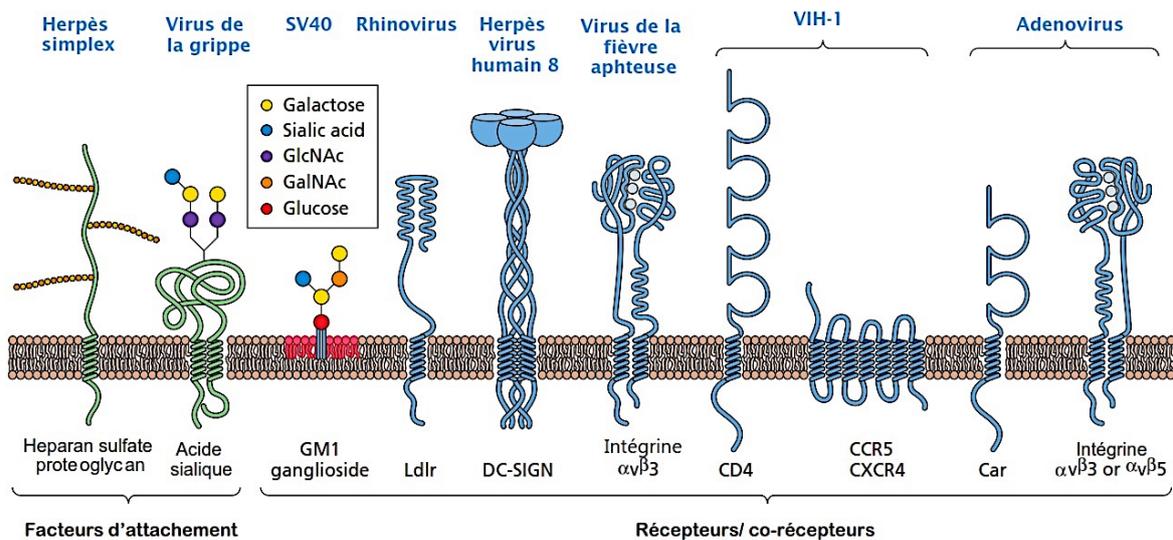
Figure 14. Cycle de reproduction du virus.

### 1.1. Attachement du virus à la cellule hôte

La première étape du cycle de réplication d'un virus est l'attachement aux molécules présentes dans la membrane plasmique. Le processus nécessite l'interaction entre les molécules réceptrices sur la cellule hôte et les protéines de fixation sur le virus. Un virion se fixe via une ou plusieurs protéines de surface à des molécules spécifiques de la membrane plasmique cellulaire. Ces molécules cellulaires sont appelées **récepteurs**, ils font partie de la membrane cellulaires, avec des rôles structurels ou fonctionnels essentiels dans la vie de l'organisme. Ils sont généralement de nature protéique ou glycoprotéique (figure 15). La reconnaissance des récepteurs par un virion est hautement spécifique mais plusieurs virus peuvent utiliser le même récepteur. L'exemple de l'acide N-acétyl-neuraminique (acide sialique) qui présente la fraction terminale des groupes glucidiques d'une glycoprotéine ou un glycolipide. La présence d'acide sialique sur la plupart des surfaces cellulaires explique la tendance des virus de la grippe à se fixer à de nombreux types de cellules.

Les interactions sont généralement de nature électrostatique, ils peuvent être affectés par le pH, la concentration en ions et les types d'ions dans l'espace extracellulaire. Le contact initial entre le virus et le récepteur est faible et réversible, mais dans le cas où plusieurs protéines virales interagissent avec plusieurs molécules réceptrices, la liaison devient forte et irréversible. La distribution des récepteurs au niveau tissulaire joue un rôle crucial dans la détermination du tropisme d'un virus

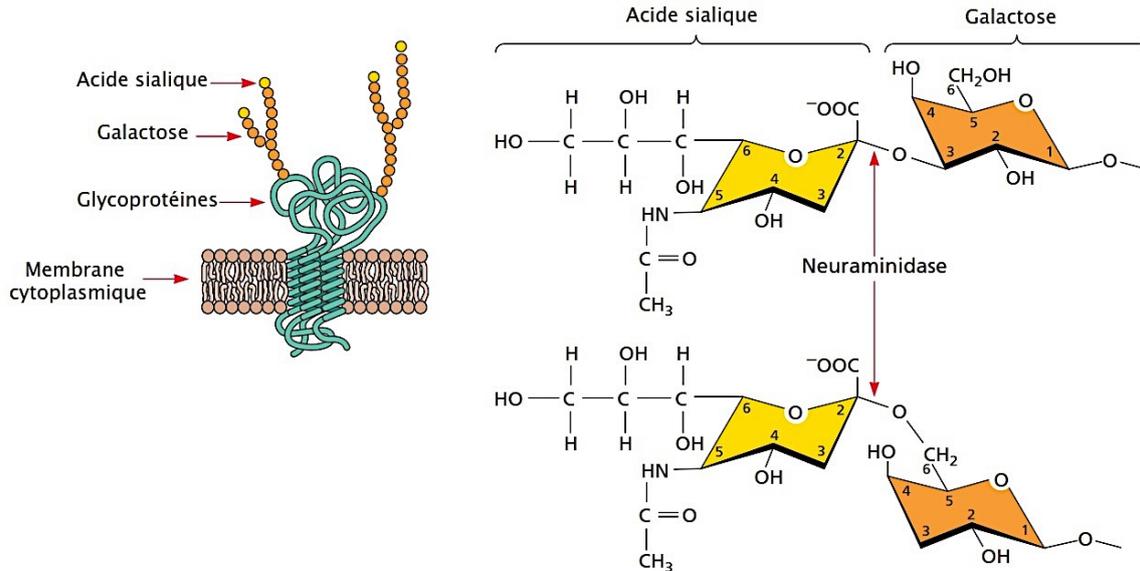
Certains virus doivent se lier à une deuxième molécule de surface cellulaire (**un co-récepteur**) afin d'infecter une cellule, la liaison provoque un changement conformationnel de la protéine virale qui lui permet de se lier au co-récepteur puis le déclenchement du processus d'entrée du virus dans la cellule. À titre d'exemple, le virus de VIH-1 se lie d'abord au récepteur primaire, CD4, puis à un co-récepteur CXCR4 ou CCR5, les récepteurs et les corécepteurs sont généralement des protéines ou glycoprotéines.



**Figure 15.** Récepteur et corécepteur cellulaire de quelque virus

Chez les virus enveloppés, les spicules présents à la surface sont responsables de la liaison avec les récepteurs. L'exemple le mieux étudié sur l'interaction récepteur-virus est celui du virus de la grippe (figure 16). Ce virus présente deux types de spicules ou glycoprotéines différents, les hémagglutinines et la neuraminidase, qui sont des trimères et tétramères respectivement.

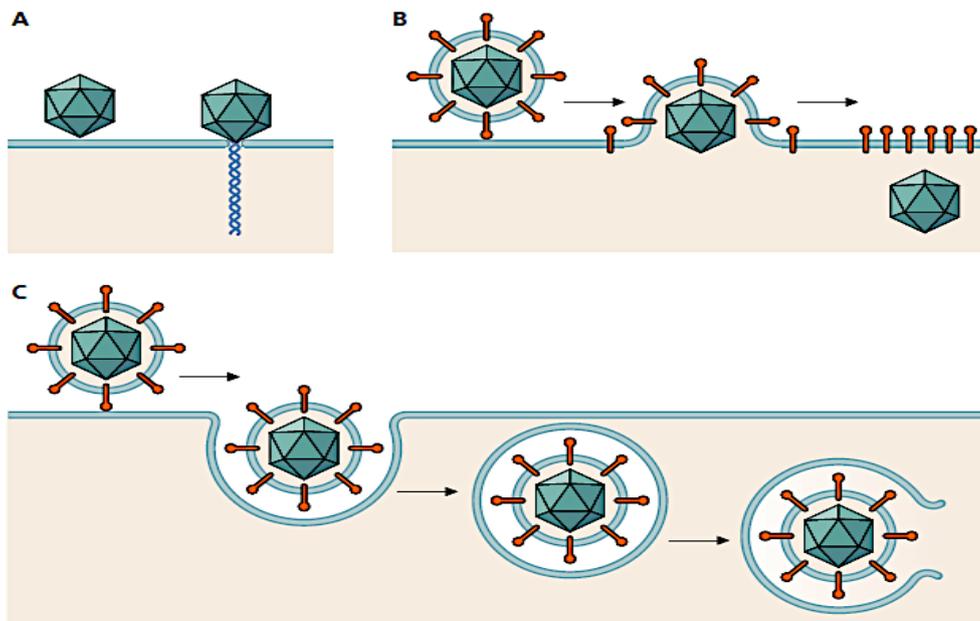
Hémagglutinine sont des trimères, responsables de la liaison au récepteur cellulaire, qui est l'acide sialique (acide N-acétyl neuraminique). Tandis que la neuraminidase clive les liaisons glycosidiques des acides sialiques (figure 16). Cette enzyme est nécessaire à la libération de particules virales liées à la surface des cellules infectées, facilitant la propagation du virus par les voies respiratoires



**Figure 16.** Étape attachement de l'acide sialique avec l'hémagglutinine des virus de la grippe.

### 1.2.Pénétration

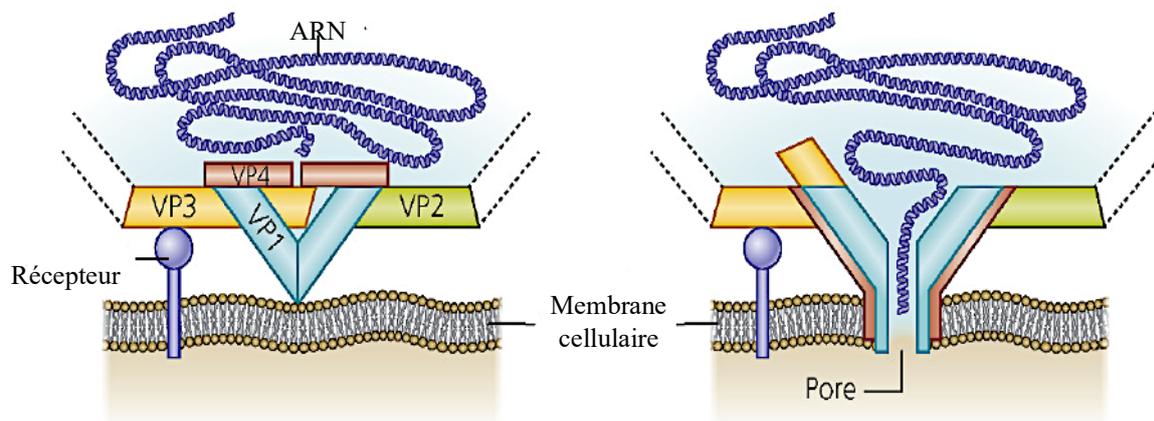
La pénétration dans la cellule cible se produit très peu de temps après la fixation du virus à son récepteur sur la membrane cellulaire. Contrairement à l'attachement, la pénétration cellulaire est un processus dépendant de l'énergie, c'est-à-dire que la cellule doit être métaboliquement active. Trois mécanismes principaux sont impliqués : Translocation, fusion et endocytose (figure 17).



**Figure 17 :** Principaux mécanismes de pénétration d'un virus dans la cellule. (A) Libération du génome viral dans le cytoplasme à travers un pore. (B) Fusion du virus enveloppé au niveau de la membrane plasmique, libérant la nucléocapside dans le cytoplasme. (C) Endocytose d'un virus suivie de la libération de la nucléocapside dans le cytoplasme.

**1.2.1. Translocation** de la particule virale à travers la membrane cytoplasmique de la cellule (figure 18). Ce processus est relativement rare parmi les virus et mal connu. Elle doit être initiée par des protéines de la capsid du virus et des récepteurs membranaires spécifiques.

Exemple du poliovirus qui interagit avec son récepteur, CD155, ce qui entraîne des changements de conformation de la particule. L'ARN viral est transloqué vers le cytoplasme de la cellule infectée grâce à la formation de pores transmembranaires engendrés par l'insertion des extrémités N de la protéine VP1, éventuellement de la protéine VP4, dans les membranes plasmique. L'entrée du génome du poliovirus est indépendante du pH, ce qui signifie qu'il ne nécessite pas la formation d'un endosome. Les détails des pores formés lors de l'entrée du génome du poliovirus sont comme le montre la figure 18.

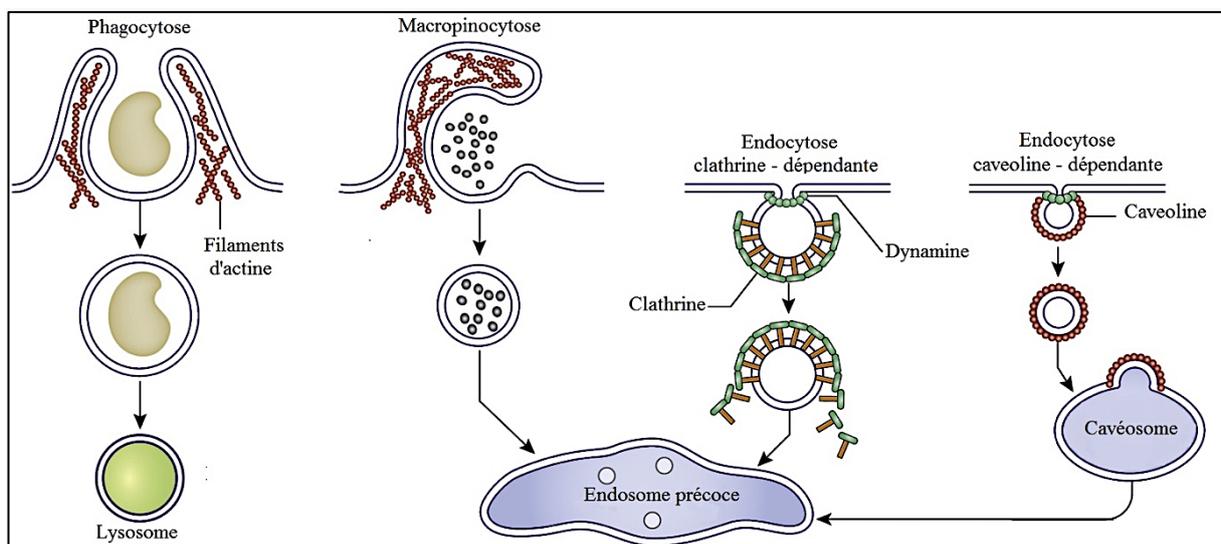


**Figure 18.** Translocation d'un poliovirus à travers la membrane cellulaire

**1.2.2. Endocytose** du virus et formation de vacuoles intracellulaires (figure 19). Il s'agit du mécanisme le plus courant d'incorporation du virus dans les cellules. Il ne nécessite pas de protéines virales spécifiques mais repose sur la formation et l'internalisation au niveau de la membrane cellulaire.

Parmi les voies les plus utilisées par les virus est l'**endocytose médiée par récepteur** dont on distingue l'endocytose clathrine-dépendante qui débute par des puits tapissés, qui sont des régions de la membrane étendues du côté cytoplasmique par une protéine la **clathrine**. Après formation des complexes récepteur-ligand, la cavité recouverte de clathrine s'invagine pour former une vésicule. En quelques secondes, la vésicule perd son revêtement en clathrine, et fusionnent avec des endosomes précoces qui sont légèrement acide (pH 6,5 à 6,0). Celle-ci évoluent en endosome tardif (plus acide pH=6,0 – 5,0) lesquels fusionnent avec les lysosomes.

Il existe une autre voie d'endocytose qui implique d'autres protéines c'est l'endocytose caveolé-dépendante fait intervenir les cavéoles de très petites invaginations de la membrane plasmiques enrichie d'une protéine membranaire qui est la **cavéoline**. Contrairement aux clathrines, les cavéoles sont présentes de façon variable en fonction des tissus et des types cellulaires. En effet, elles sont abondamment exprimées dans les tissus musculaires lisses, les pneumocytes 1, les fibroblastes et les cellules endothéliales, tandis qu'elles ne sont pas exprimées par les lymphocytes. Les vésicules formées par la cavéoline ne forment pas uniquement des endosomes mais peuvent former un **caveosome** qui libère les particules, dont les virus, dans le réticulum endoplasmique



**Figure 19.** Absorption cellulaire de macromolécules par différentes voies endocytiques.

Ces voies sont l'**endocytose médiée par récepteur** permettent l'entrée sélective de nombreux facteurs de croissance (hormones) et nutriments. Certains virus n'entrent pas par les mêmes voies, après l'internalisation, le virus entre dans la voie endocytique, afin de libérer la nucléocapside ou bien le génome viral dans le cytoplasme, l'endosome doit être désagrégé. Pour les virus enveloppés, la fusion membranaire entre l'enveloppe virale et la membrane endosomale, est déclenchée par le pH acide ce qui provoque la dégradation de l'endosome. Pour les virus nus, la lyse de l'endosome est induite par une des protéines de la capsid.

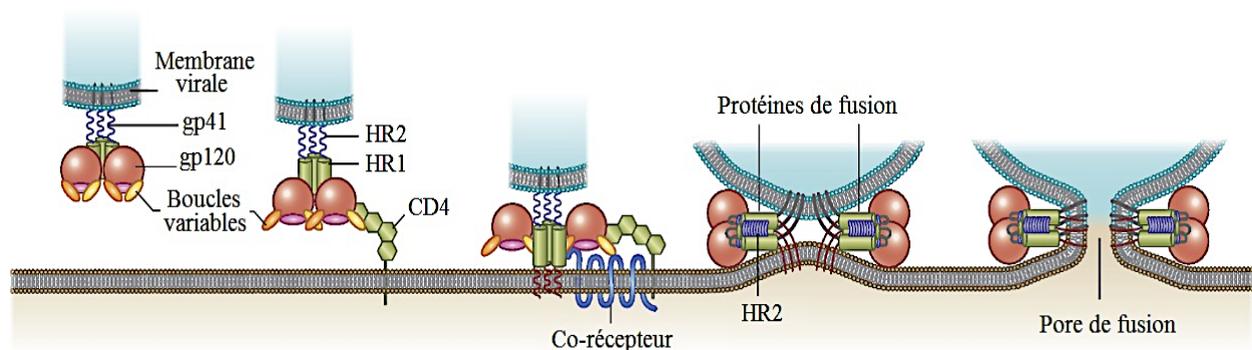
**La macropinocytose** est responsable de l'absorption non spécifique de liquide, de solutés, de ligands et de plus petites particules fixées à la membrane plasmique. La formation de ce type de vésicules endocytiques se produit en réponse à une stimulation cellulaire, C'est un mécanisme actine-dépendant dans lequel la cellule forme des prolongements membranaires

pour séquestrer des éléments présents dans son milieu extracellulaire dans une vésicule appelée macropinosomes

De nombreux virus exploitent cette voie d'entrée non spécifique, en se fixant à la surface des cellules et en déclenchant un signal macropinocytaire. L'absorption des macropinosomes se produit alors à des endroits arbitraires de la surface cellulaire. Comme la plupart des vésicules de pinocytose, les macropinosomes fusionnent avec les endosomes précoces.

**1.2.3. Fusion** de l'enveloppe virale (uniquement pour les virus enveloppés) avec la membrane cellulaire, soit directement à la surface cellulaire soit après endocytose dans une vésicule cytoplasmique (figure 20), ce qui nécessite la présence d'une protéine de fusion spécifique dans l'enveloppe du virus, par exemple l'hémagglutinine grippale ou les glycoprotéines retrovirus TM. Ces protéines favorisent la jonction des membranes cellulaires et virales, ce qui entraîne l'incorporation de la nucléocapside dans le cytoplasme. Il existe deux types de fusion membranaire induite par un virus : dépendant et indépendant du pH.

La fusion membranaire doit être agencée afin de maintenir l'intégrité de la cellule et de ses compartiments intracellulaires. Par conséquent, la fusion membranaire ne se produit pas spontanément, mais fait appel à des mécanismes spécialisés dont le contrôle est assuré par des protéines. Lors de l'entrée des virus enveloppés, le virus et les membranes cellulaires sont mis en contact étroit par l'interaction d'une glycoprotéine virale avec un récepteur cellulaire. L'étape suivante, la fusion, nécessite un rapprochement plus étroit des membranes, à 1,5 nm de près. L'action des protéines de fusion entraîne la formation d'une ouverture appelée pore de fusion, permettant l'échange de matière à travers les membranes. La glycoprotéine virale liée à un récepteur cellulaire, catalyse alors la fusion des membranes juxtaposées.

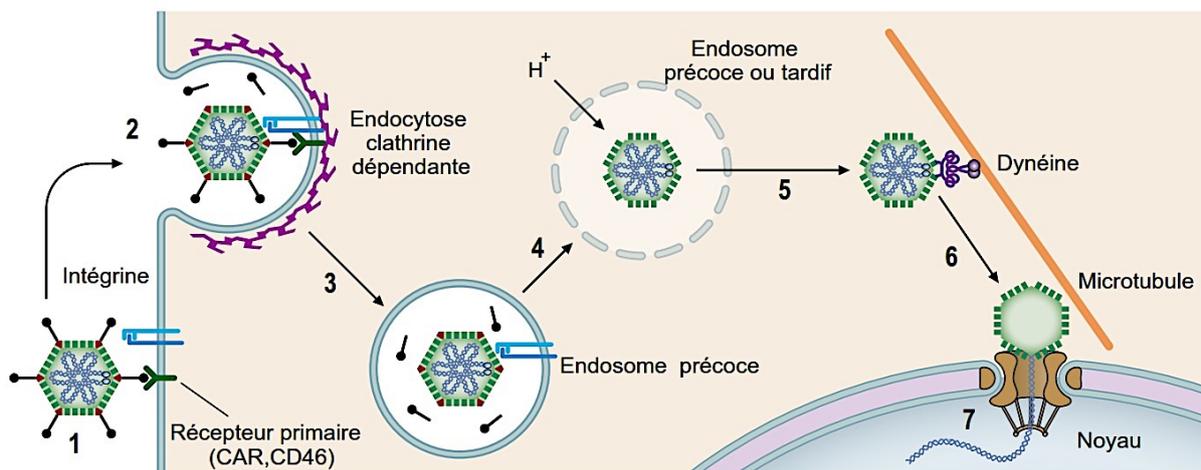


**Figure 20.** Pénétration par fusion du virus VIH

### 1.3. Cas de pénétration du génome viral dans le noyau

De nombreux virus à animaux se répliquent dans le cytoplasme, le génome doit être libéré dans le cytoplasme tels que les virus à ARN (l'exception des orthomyxovirus (grippe) et des rétrovirus (VIH), ainsi que les poxvirus). D'autres virus, en revanche, doivent exprimer et répliquer leurs génomes dans le noyau dans ce cas-là, le virus ou bien la nucléocapside doit être acheminer vers les pores nucléaires en utilisant les microtubules.

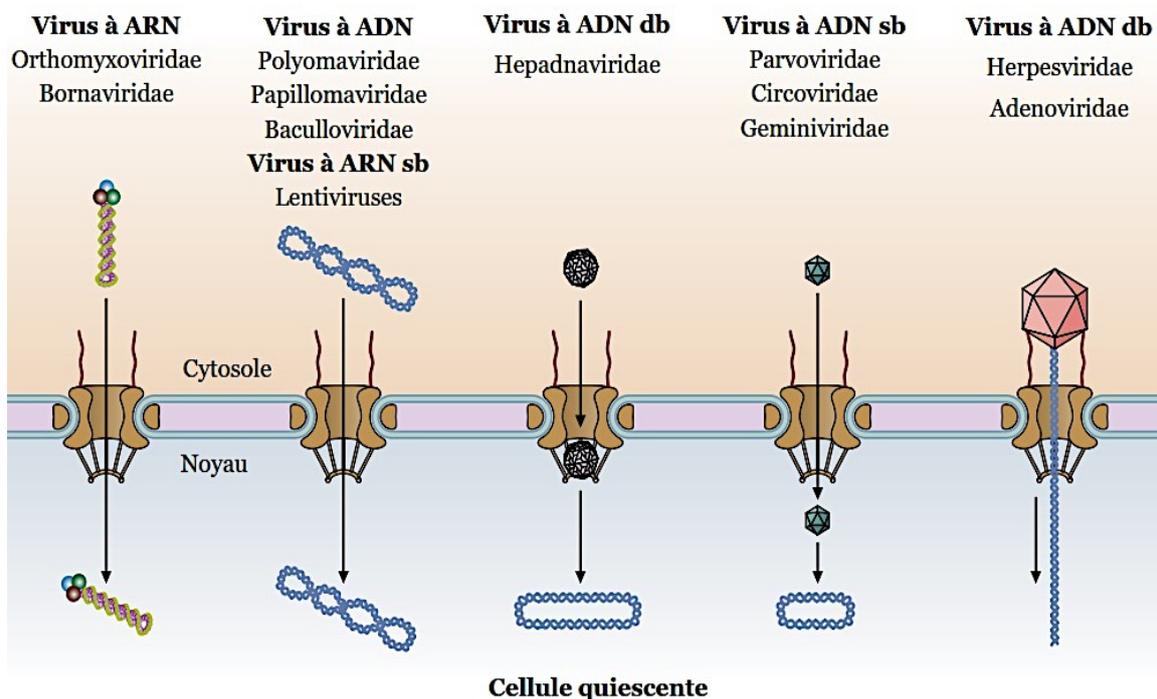
Exemple les adénovirus (figure 21), ce sont des virus nus, après la fixation, le virus est internalisé par des puits de clathrine et pénètre dans le système endosomique. Le nucléocapside se déplace le long du cytosquelette microtubulaire, en utilisant le transport médié par la dyneine, pour atteindre finalement un complexe de pores nucléaires la dernière étape consiste à injecter le génome dans le noyau. Les virus introduisent leurs génomes dans le noyau par divers moyens (figure 22)



**Figure 21. Étapes de pénétration des Adénovirus.** Le virion est fixé à son récepteur primaire (1) Endocytose (2) Formation d'endosome précoce (3) Formation d'un endosome tardif par activation de protéases virales (4) Lyse de la membrane endosomale, libération de la capsid dans le cytoplasme (5) La capsid est transportée vers le noyau le long d'un microtubule, en utilisant la dyneine (6) Après s'être fixé sur le pore nucléaire, le génome est libéré dans le nucléoplasme, et élimination de la capsid (7).

Au cours de la décapsidation, les parvovirus (<26 nm) se réorganisent, dévoilant des signaux de localisation nucléaires qui permettent le transport de la totalité de la capsid dans le nucléoplasme, où le génome est libéré. Le génome des polyomavirus nus traverse les pores

nucléaires après décapsidation dans le réticulum endoplasmique. Les segments d'ARNs des orthomyxovirus (grippe) sont liés aux protéines, formant des complexes ribonucléoprotéiques viraux (vRNP) distincts. Ces vRNPs possèdent des signaux de localisation nucléaire qui entraînent leur importation à travers les pores nucléaires. Les virions de l'hépadnavirus avec leurs diamètres plus élevés entrent partiellement à travers les pores nucléaires, un changement de conformation provoque la décapsidation induisant la libération du génome dans le nucléoplasme.



**Figure 22.** Les différentes stratégies d'entrée du virus dans le noyau

#### 1.4. Réplication transcription et traduction

Le parasitisme viral va s'exercer systématiquement sur l'appareil de traduction de la cellule mais aussi sur celui de transcription et de maturation des ARNm et plus rarement sur le système de réplication du génome de la cellule. Un blocage de la transcription cellulaire est souvent induit par les virus. Certains virus à ADN ont une réplication strictement cytoplasmique grâce à des enzymes virales mais la plupart d'entre eux ont une réplication et une transcription nucléaire complexes. Cette dernière peut être régulée par différents facteurs cellulaires, utiliser une ARN polymérase ADN-dépendante virale ou cellulaire, comporter plusieurs niveaux

séquentiels de transcription en fonction du stade du cycle de réplication virale et enfin utiliser les systèmes cellulaires de maturation et d'exportation vers le cytoplasme. L'organisation des ARNm viraux est très proche de celle des ARNm cellulaires avec une coiffe et une queue poly-A, ce qui leur permet d'être traités comme des ARNm cellulaire.

Les virus à ARN ont surtout une transcription cytoplasmique catalysée par les ARN polymérase ARN dépendante virales. Les régulations sont assez peu développées et la traduction peut être directe via un site de reconnaissance des ARNm. Pour les virus à ARN<sup>+</sup> simples, il n'existe qu'un seul cadre de lecteur ORF conduisant à la formation d'une seule polyprotéine.

## 1.5. Assemblage

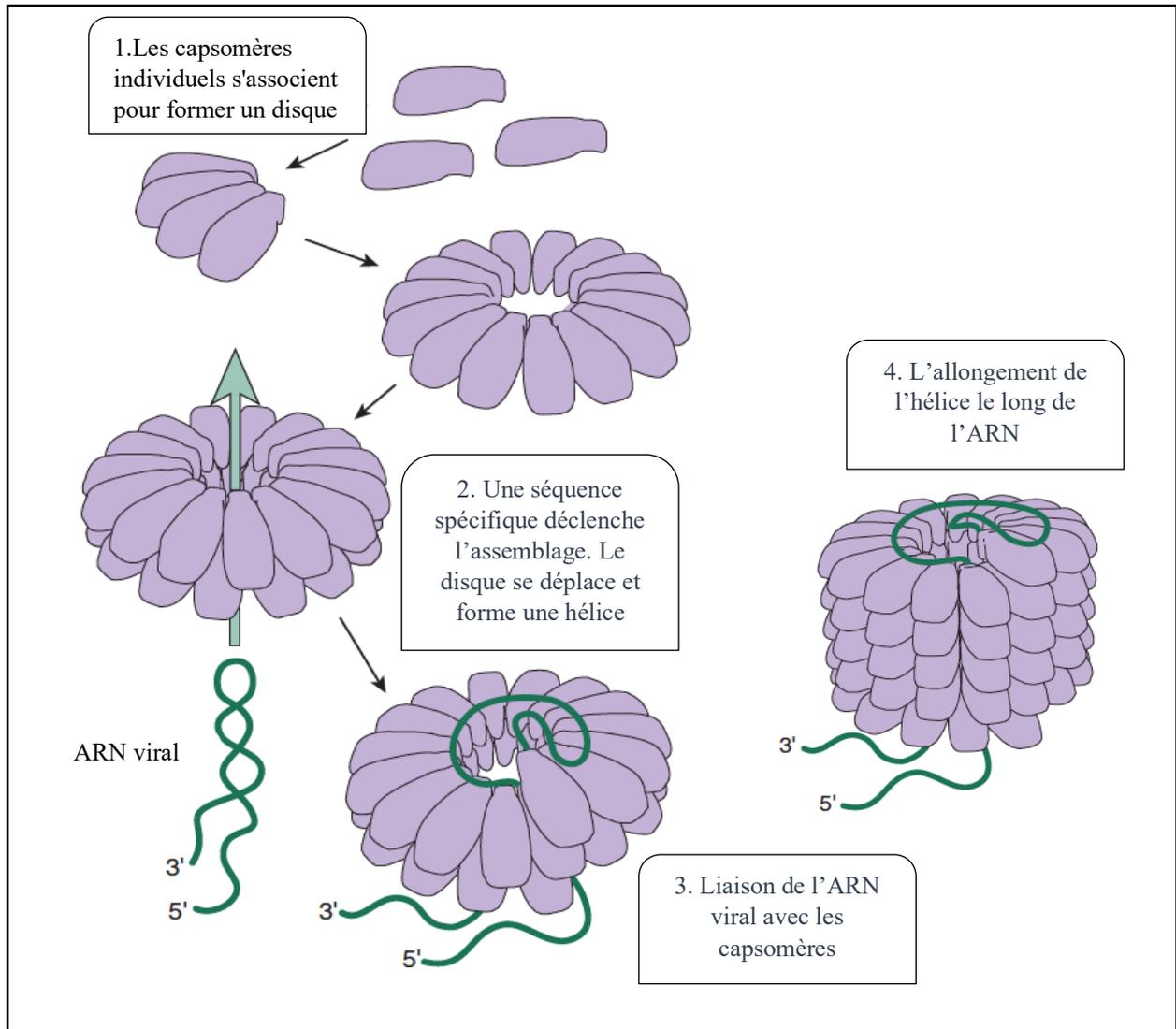
Une fois que les génomes viraux et les protéines structurales se sont accumulées dans les cellules, l'étape d'assemblage des virions peut commencer. Le processus implique la collecte de tous les composants nécessaires pour la formation du virion mature. Le site d'assemblage dépend du lieu de réplication du virus au sein de la cellule hôte ainsi que le mécanisme de sa libération. Par exemple les picornavirus, les poxvirus et les réovirus, l'assemblage se fait dans le cytoplasme alors que chez les adénovirus, les polyomavirus et les parvovirus, il se produit dans le noyau.

Les gènes tardifs dirigent la synthèse des protéines capsidiales, la capside se forme par auto-assemblage spontané comme dans le cas de morphogénèse. Le processus d'auto-assemblage a été démontré, l'addition d'un ARN de poliovirus à un extrait de cellule humaine non infectées (HeLa) donne naissance à de nouvelles molécules infectieuses.

Un autre processus d'assemblage existe chez certains virus qui exige un signal d'encapsidation présent dans le génome viral, Après l'initiation, l'encapsidation se poursuit par le recrutement de molécules de protéines de structure jusqu'à ce que la structure hélicoïdale ou icosaédrique complète ait été assemblée. Quelques exemples de protéines médiatrices d'assemblage sont rapportés dans le tableau suivant. Ainsi, le conditionnement du génome viral coïncide avec l'assemblage du virion ou de la nucléocapside dans le cas des virus enveloppés.

**1.5.1. Assemblage des capsides hélicoïdale** Lors de la formation de la nucléocapside hélicoïdale, les protéines de la capside enveloppent le long du génome. En revanche, chez certains virus icosaédriques l'assemblage de leurs capsides s'achève avant que l'acide nucléique ne soit inséré. L'assemblage de la capside hélicoïdale et l'acide nucléique de VMT (Virus Mosaïque de Tabac) est illustré dans la [figure 23](#) Les capsomères s'assemblent pour former des disques, ils interagissent avec une séquence spécifique du génome appelée *pac*

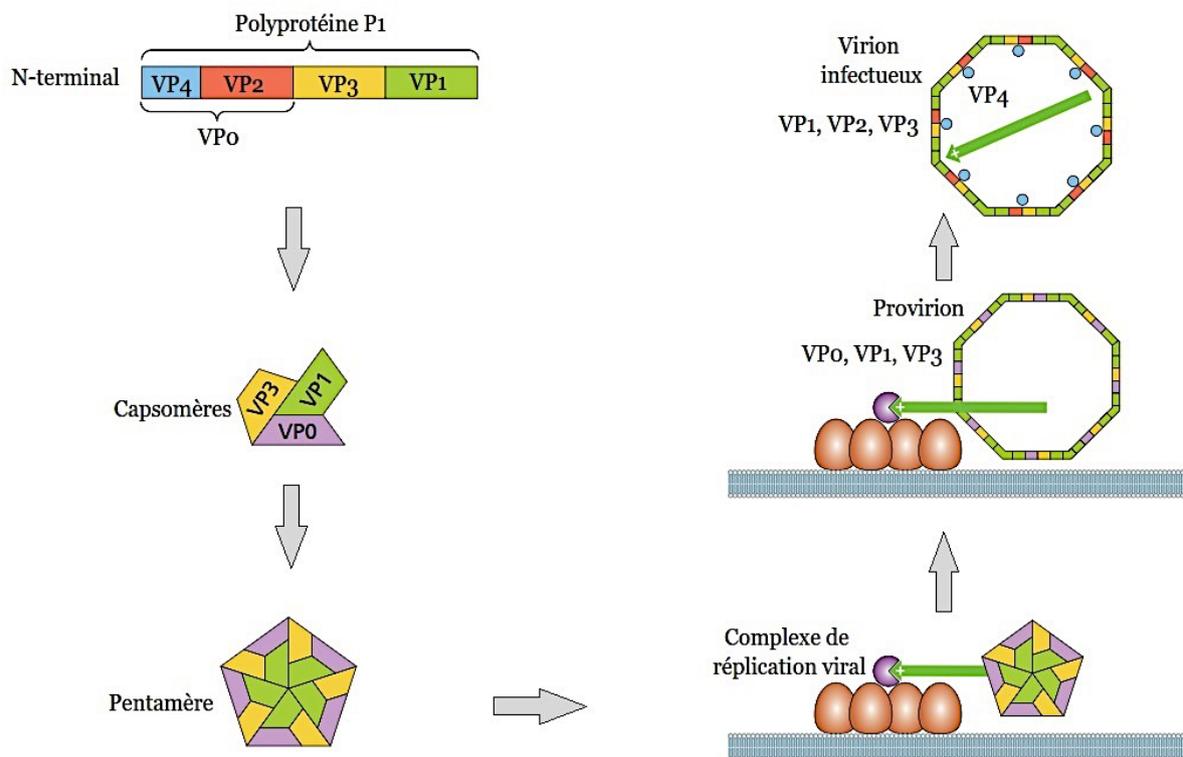
(packaging signal). Les disques s'assemblent en continu avec l'association de l'ARN génomique sur une matrice hélicoïdale croissante pour former la capsid complète.



**Figure 23** : Étapes d'assemblage du virus hélicoïdal mosaïque du tabac (VMT).

**1.5.2. Assemblage des capsides icosaédrique et complexe** en général, les virus icosaédriques ont tendance à utiliser l'assemblage séquentiel en formant des procapsides et en introduisant ensuite le génome. La maturation de la capsid icosaédrique implique un clivage protéolytique spécifique d'une ou plusieurs protéines de la procapsid (capsid immature). Ce clivage entraîne des changements de la stabilité de la capsid, et s'accompagne souvent de l'inclusion du génome viral.

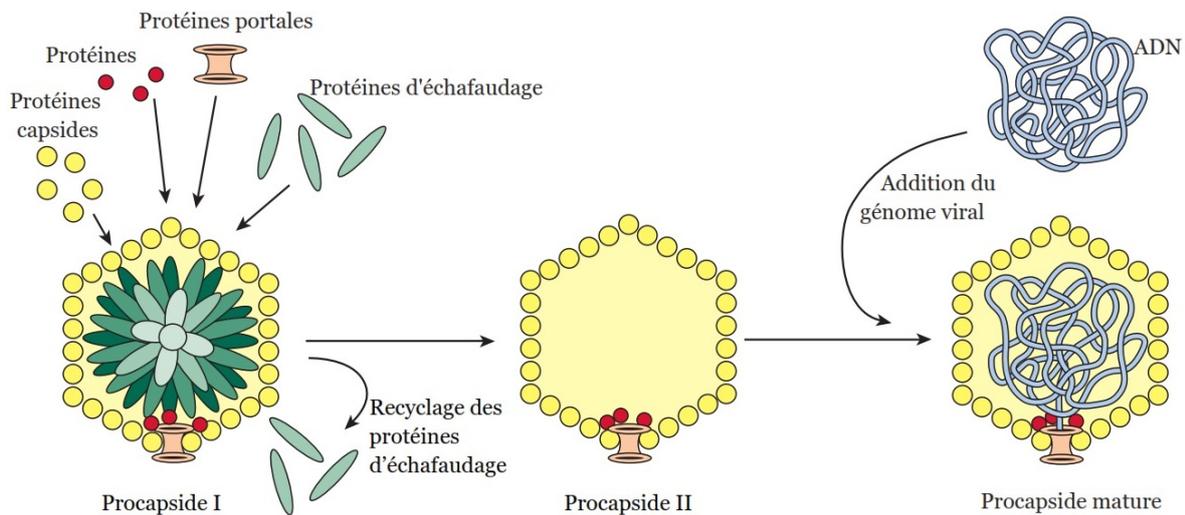
Les picornavirus tels que le poliovirus, synthétisent des polyprotéines après expression de ses gènes. La polyprotéine P1 libèrent les protéines structurales VP1, VP3 et VP0 après action des lipases, elles s'associent ensuite pour former un protomère, puis un pentamère (5 protomères), la liaison à l'ARN génomique nouvellement répliqué, forment des procapsides icosaédriques non infectieuses. Une protéolyse pour la maturation se produit, ce qui entraîne la formation de VP1, VP3, VP2 et VP4, qui se réarrangent ensuite, formant un virion infectieux mature (Figure 24)



**Figure 24.** Étapes d'assemblage chez les Picornavirus.

Dans le cas des phages, tels que le phage  $\lambda$ , qui a une structure complexe consistant en une tête icosaédrique attachée à une queue hélicoïdale. La structure de la tête icosaédrique du phage  $\lambda$  est similaire à celle des l'adénovirus et acquiert le génome de l'ADN après assemblage de la capsid. Une structure de tête, appelée procapside I, est produite en présence des protéines d'échafaudage. La procapside est formée par la présence d'un complexe protéique portal (Figure 25). Pendant l'assemblage de la procapside une protéine, nommée portale, forme un sommet spécialisé appelé aussi le « sommet portal »

Les protéines d'échafaudage sont éliminées, ce qui entraîne un changement de conformation et formation d'une procapside II. Une protéine de la tête du phage procapside II reconnaît une séquence *cos* dans l'ADN concatémérique, la translocation de l'ADN à l'intérieur de la procapside a lieu à travers le canal portal, l'encapsidation de l'ADN commence.



**Figure 25 :** Assemblage et maturation de la capsid du phage P22

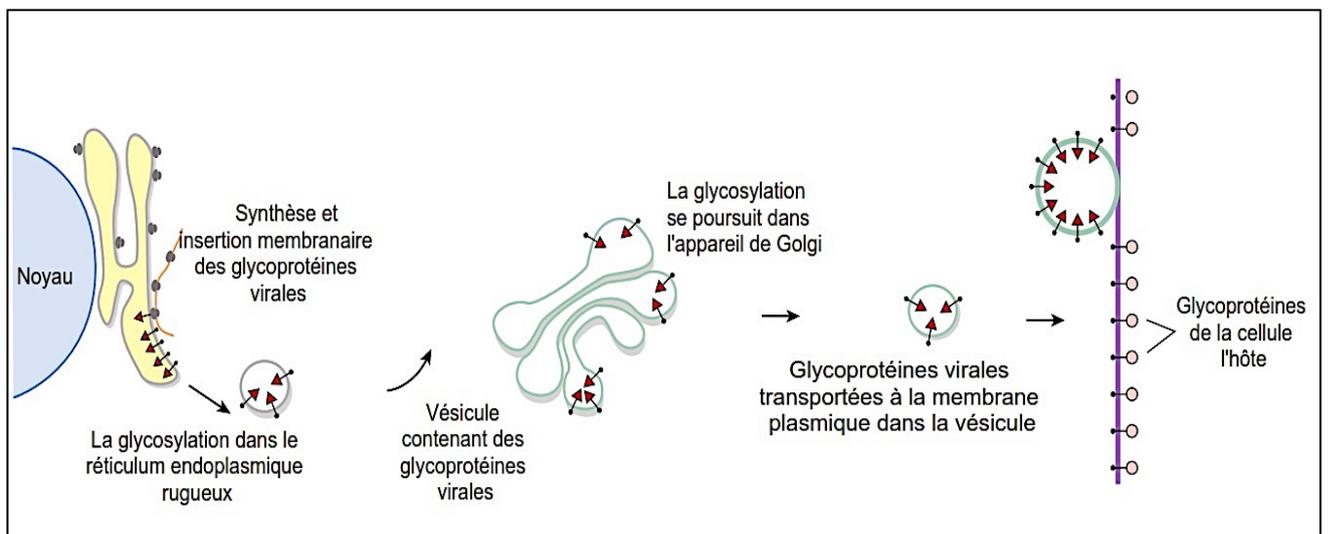
### 1.6. Libération des virions

Dans le cas des virus nus, les particules virales sont libérées par la lyse cellulaire par exemples les polyomavirus (SV40) et des adénovirus. En revanche, les virus enveloppés peuvent acquérir leur enveloppe par bourgeonnement à partir d'une des différentes membranes cellulaires puis être libérés par exocytose. Un bourgeonnement à partir de la membrane cytoplasmique permet la libération directe des virions enveloppés. Les particules virales complètes et matures libérées vont devoir trouver une cellule hôte dans le même organisme ou un nouveau différent pour se perpétuer par un nouveau cycle.

La plupart des virus non enveloppés s'accumulent dans le cytoplasme ou le noyau, ils sont libérés qu'avec la lyse cellulaire. La libération peut se faire de plusieurs systèmes différents, selon le virus.

Les virus qui obtiennent leur enveloppe de la membrane cellulaire s'assemblent généralement à la face intérieure, la synthèse des glycoprotéines virales a lieu dans le réticulum endoplasmique qui se fait en parallèle avec les glycoprotéines cellulaires suivie d'une

glycosylation dans l'appareil de Golgi. Les glycoprotéines virales sont transportées par les vésicules vers la membrane cellulaire où elles sont insérées (figure 26). Lorsque les protéines de la capsid virale interagissent avec les protéines virales associées à la membrane, cette dernière, commence à se courber autour de la capsid. Cela continue jusqu'à ce que la membrane plasmique soit complètement enroulée autour du virus, qui quitte la cellule, ce processus est connu sous le nom de bourgeonnement. Les virus peuvent bourgeonner à partir de différents systèmes membranaires de la cellule, réticulum endoplasmique, l'appareil de Golgi ou même l'enveloppe nucléaire. Dans ce cas, les virions sont libérés par exocytose.

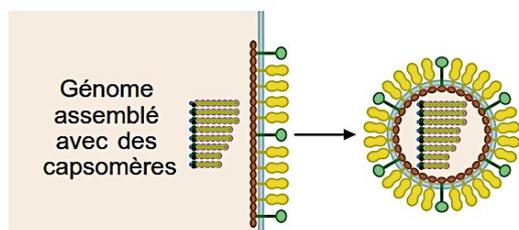


**Figure 26.** Insertion de glycoprotéines dans les membranes de la cellule hôte et formation de l'enveloppe virale

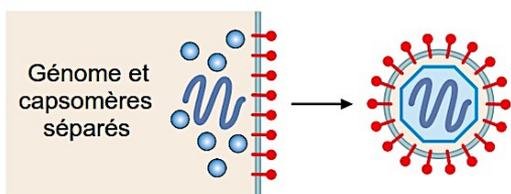
Il existe deux stratégies différentes par lesquelles les virus enveloppés acquièrent des enveloppes. La première consiste à l'acquisition de l'enveloppe de manière séquentielle après que l'assemblage de la capsid et du génome soit terminé (figure 27).

**A. Virus de la grippe**

Membrane avec spicules



**B. Virus VIH**



**Figure 27.** Acquisition d'une enveloppe virale. (A) Virus de la grippe. (B) Virus du VIH.

La capside assemblée interagit avec une membrane cellulaire qui contient également des spicules (virus de la grippe). Contrairement aux virus VIH qui acquièrent l'enveloppe et assemblent simultanément les capsomères avec le génome (deuxième stratégie).

### Questions cours

1. Décrire brièvement deux modes d'entrer des virus enveloppés dans les cellules hôtes.
2. Comment les virus non enveloppés (nus) pénètrent-ils dans les cellules hôtes ? Décrivez un exemple.
3. Il existe deux types de dispositions structurelles dans les capsides virales : hélicoïdale et icosaédrique. Quels sont les éléments clés dans l'assemblage de ces deux types de particules ?
4. Comment les virus enveloppés acquièrent-ils leur membrane dans les cellules animales ?
5. Le génome viral doit atteindre le noyau pour certain virus. La nucléocapside doit passer par deux barrières (la membrane plasmique et la membrane nucléaire). Comparer les mécanismes par lesquels les virus pénètrent dans les deux membranes.
6. Qu'elle est la différence entre un récepteur et co-récepteur
7. Décrire les étapes d'acquisition de l'enveloppe virale

# IV.

## Stratégies de réplication virale

### CONTENU

#### 1/Classification de Baltimore

#### 2/ Expression des gènes et réplication du génome chez les virus à ADN

#### 3/Expression des gènes et Réplication du génome chez les Virus à ARN

#### 4/ Virus à ARN intermédiaire ADN

#### 5/ Virus à ADN intermédiaire ARN

- Questions cours

### 1. Classification de Baltimore

L'objectif de la réplication virale est de permettre la production et la survie du virus, en générant plusieurs copies de ses génomes et l'élaboration des virions. Tous les virus doivent donc exprimer leurs gènes sous la forme d'ARNm fonctionnels dès le début de l'infection afin de synthétiser des protéines virales. Les voies menant du génome vers l'ARNm varient selon les différents virus. Les génomes viraux sont très différents des génomes cellulaires, qui se composent uniformément de l'ADNdb, ils fournissent des exemples de toutes les variations structurelles imaginables.

Un système de classification a été élaboré dans les années 1970 par David Baltimore (prix Nobel). Le système de classification de Baltimore catégorise les virus en fonction du type du génome, l'acide nucléique ainsi que la stratégie de réplication du virus ([Tableau IV](#)). Le système scinde également le génome à ARN simple brin en ceux positifs (+) et négatifs (-). Le brin positif est capable d'être immédiatement traduit en protéines ; équivalent d'un ARN messager (ARNm) de la cellule. L'ARN - doit d'abord être transcrit en ARN à brin positif.

Tableau VI : Les stratégies de réplication des virus selon la classification de Baltimore.

Classe I ADNdb	Classe II ADNsb	Classe III ARNdb	Classe IV ARNsb+	Classe V ARNsb-	Classe VI Virus à ARN intermédiaire ADN	Classe VII Virus à ADN intermédiaire ARN
<p><b>ADNdb</b></p> <p>↓ Réplication</p> <p>↓ Transcription</p> <p><b>ARNm</b></p> <p>↓ Traduction</p> <p><b>ADNdb</b>    <b>Protéine</b></p> <p>Assemblage</p>	<p><b>ADNsb</b></p> <p>↓ Réplication</p> <p>↓ Transcription</p> <p><b>ADNsb</b></p> <p>↓ Traduction</p> <p><b>ARNm</b></p> <p>↓ Traduction</p> <p><b>ADNdb</b>    <b>Protéine</b></p> <p>Assemblage</p>	<p><b>ARNdb</b></p> <p>↓ RdRp Réplication</p> <p>↓ Transcription</p> <p><b>ARNm</b></p> <p>↓ Traduction</p> <p><b>ADNdb</b>    <b>Protéine</b></p> <p>Assemblage avec RdRp</p>	<p><b>ARNsb+</b></p> <p>↓ RdRp</p> <p><b>Protéine (RdRp)</b></p> <p>↓ RdRp</p> <p><b>ARN sb -</b></p> <p>↓ Traduction</p> <p><b>ARN sb -</b>    <b>Protéines</b></p> <p>Assemblage</p>	<p><b>ARNsb-</b></p> <p>↓ RdRp</p> <p><b>ARN sb+</b>    <b>ARNm</b></p> <p>↓ RdRp</p> <p><b>ARNsb -</b>    <b>Protéines</b></p> <p>Assemblage</p>	<p><b>ARNsb+</b></p> <p>↓ RT</p> <p><b>ADN</b></p> <p>↓ Intégrase</p> <p><b>ADN provial</b></p> <p>↓ Transcription</p> <p><b>ARN sb (+) Protéines</b></p> <p>↓ Transcription</p> <p><b>ARNm</b></p> <p>↓ Traduction</p> <p><b>ARNpg</b>    <b>Protéines</b></p> <p>Assemblage dans la capside</p>	<p><b>ADN sb/db</b></p> <p>↓ Transcription</p> <p><b>ADN</b></p> <p>↓ Transcription</p> <p><b>ARNm</b></p> <p>↓ Traduction</p> <p><b>Protéines</b></p> <p>Assemblage dans la capside</p>

Baltimore a pris également en compte dans sa classification les virus capables de synthétiser de l'ADN à partir d'un modèle d'ARN. Ensemble sont classés en sept familles :

- **Classe I** : virus à ADN double brin
- **Classe II** : virus à ADN simple brin
- **Classe III** : virus à ARN double brin
- **Classe IV** : virus à ARN, simple brin polarité positif
- **Classe V** : virus à ARN, simple brin polarité négatif
- **Classe VI** : les virus à ARN qui se répliquent via un intermédiaire ADN
- **Classe VII** : les virus à ADN qui se répliquent via un intermédiaire ARN

## 2. Expression des gènes et Réplication du génome chez les Virus à ADN

---

### 2.1 Propriétés des virus ADN

Les virus à ADN peuvent être divisés en deux classes : les virus à ADN simple brin et les virus à ADN double brin. Parmi les virus animaux, les parvovirus sont la seule famille de virus dont le génome est à ADN simple brin. En revanche, les virus à ADN double brin peuvent être subdivisés en trois groupes : (1) ceux qui ont un génome à ADN de petite taille (10 kb), comme les polyomavirus et les papillomavirus ; (2) ceux qui ont un génome à ADN de taille moyenne (environ 35 kb), comme les adénovirus ; et (3) ceux qui ont un génome à ADN de grande taille (environ 150 250 kb), comme les herpesvirus. Les virus à ADN possèdent des génomes (ADN) qui sont répliqués par des ADN polymérases codées par l'hôte ou par des virus.

Les virus à ADN présente une caractéristique commune : l'expression des gènes en deux phases, l'une précoce et l'autre tardive. La transcription précoce intervient avant la synthèse de l'ADN pour fournir les produits protéiques nécessaires à la réplication de l'ADN. On les appelle généralement "gènes précoces". Après la réplication de l'ADN, c'est au tour de la synthèse des protéines structurelles nécessaires pour l'encapsidation de l'ADN et forment des virions. On les appelle généralement "gènes tardifs".

Les génomes des virus à ADN sont très variables, tant par leur structure que par leur taille (chapitre II). La structure et réplication du génome sont liées, c'est pourquoi les virus à ADN emploient une gamme de stratégies de réplication. Généralement les petits virus à ADN dépendent entièrement de la machinerie de réplication de la cellule hôte, tandis ceux qui possèdent un grand génome codent en grande partie leur propre enzymes de réplication (réplication dans le cytoplasme) (tableau VII).

**Tableau VII:** Virus à ADN qui infectent les animaux

Famille	Génome	Taille du génome (Kb)	Morphologie du virus	Source de l'ADN polymérase	Source de l'ARN polymérase	Site de réplication
<i>Parvoviridae</i>	sb linéaire	4-6	Icosaédrique, nu	Hôte	Hôte	Noyau
<i>Circoviridae</i>	sb circulaire	1,8-3,8	Icosaédrique, nu	Hôte	Hôte	Noyau
<i>Anelloviridae</i>	sb circulaire	3,8	Icosaédrique, nu	Hôte	Hôte	Noyau
<i>Polyomaviridae</i>	db circulaire	5	Icosaédrique, nu	Hôte	Hôte	Noyau
<i>Papillomaviridae</i>	db circulaire	8	Icosaédrique, nu	Hôte	Hôte	Noyau
<i>Adenoviridae</i>	db linéaire	35-36	Icosaédrique, nu	Virale	Hôte	Noyau
<i>Herpesviridae</i>	db linéaire	120-240	Icosaédrique, enveloppé	Virale	Hôte	Noyau
<i>Poxviridae</i>	db linéaire	130-375	Icosaédrique, complexe	Virale	Virale	Cytoplasme
<i>Asfariviridae</i>	db linéaire	170-190	Icosaédrique, enveloppé	Virale	Virale	Cytoplasme

sb : simple brin, db : double brin

Les adénovirus et les herpèsvirus synthétise leurs propres ADN polymérase mais se répliquent également dans le noyau car ils ne codent pas pour une ARN polymérase ADN-dépendante. Les poxvirus et les asfarivirus ont de grands génomes et codent pour les ADN et ARN polymérase, ils répliquent et transcrivent leurs génomes dans le cytoplasme : outre les polymérase, ils codent pour des topoisomérase, des facteurs de transcription ainsi que facteurs de processivité utilisés lors de la réplication.

## 2.2. Virus à ADN double brin

### 2.2.1. Polyomavirus

Le terme Polyomavirus, du grec ancien poly (plusieurs) et oma (tumeur), ce nom a été adopté vu que le premier polyomavirus (polyomavirus murin) a été isolé à partir de souris

présentant de multiples tumeurs. Le virus simien 40 (SV40), maintenant appelé Macaca mulatta polyomavirus qui a été découvert comme un contaminant des cultures cellulaires utilisées afin de fabriquer les vaccins humains (de 1955 à 1963 environ). Les polyomavirus ont été étudiés comme des modèles productifs et perspicaces pour comprendre les processus de réplication de l'ADN, le contrôle du cycle cellulaire et transformation cellulaire.

### A. Structure du virion

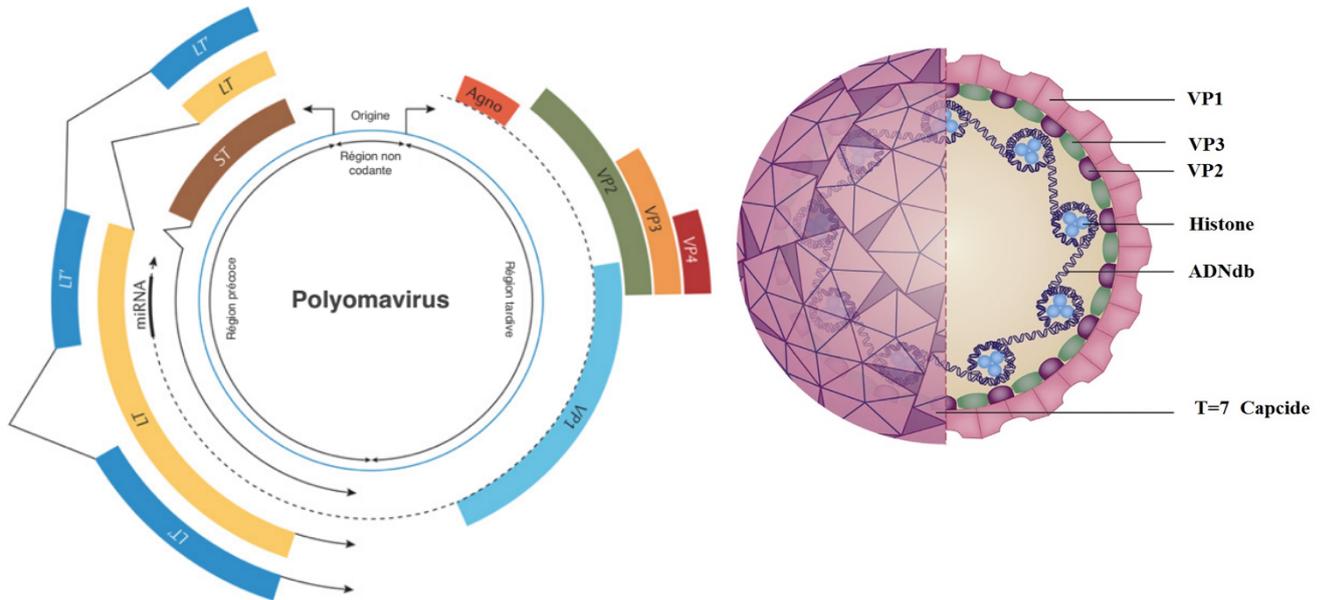
Les polyomavirus sont de petits virus nus à capsidie icosaédrique avec un diamètre d'environ 45 nm. La capsidie est constituée de trois protéines de structure, VP1, VP2 et VP3, dont le VP1 est majoritaire (360 protéines majeures disposées sur 72 pentamères) (Figure 28).

### B. Organisation génomique des polyomavirus

Les polyomavirus sont des petits virus à ADN (environ 5200 pb), double brin et circulaires. Les génomes des polyomavirus sont souvent appelés "minichromosomes" en raison de leur structure similaire avec les chromosomes eucaryotes. Ils sont associés à des histones cellulaires (H2A, H2B, H3 et H4).

Le génome de polyomavirus est divisé en trois régions fonctionnelles, une région régulatrice non codante (NCCR, non coding control region), une région codante précoce et une région codante tardive.

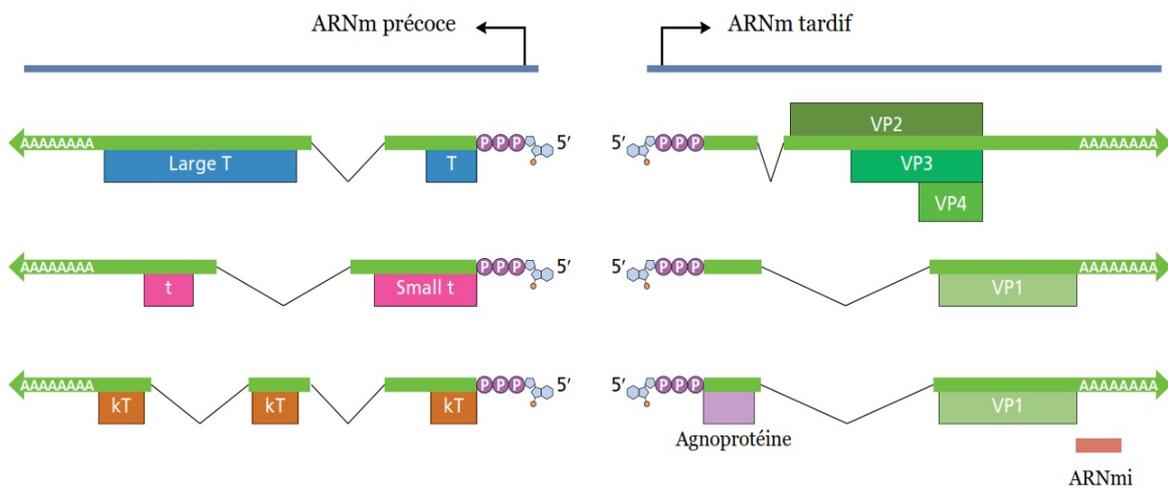
- I. Région de contrôle non codante La région de contrôle non codante NCCR contient l'origine de réplication virale ainsi que les promoteurs bi-directionnels des régions précoces et tardives du génome.
- II. Région précoce la région précoce du génome des polyomavirus (early region) code les oncogènes grand T (LT) et petit T (sT) (Figure 2). Ces deux protéines sont présentes chez tous les polyomavirus. Elles partagent une partie N terminale commune et résultent de l'épissage alternatif du transcrit de la région précoce.
- III. Région tardive la région tardive (late region) code les protéines structurales de la capsidie : VP1 la protéine majeure et VP2/3/4 les protéines mineures. Chez certains polyomavirus tels que le BKPyV et le JCPyV cette région code également une agnoprotéine qui pourrait être impliquée dans la maturation des virions. Plusieurs polyomavirus codent dans la région tardive des micro ARNs (miARN) qui réguleraient l'expression des gènes précoces durant la phase tardive de l'infection.



**Figure 28.** Structure et organisation générale du génome des polyomavirus

### C. Stratégie de réplication

Après attachement et fixation du virus, le génome est libéré dans le cytoplasme puis transféré vers le noyau où la réplication se déroule. Les polyomavirus sont des petits virus qui dépendent de la machinerie de réplication de la cellule hôte. Le cycle de vie du SV40 peut être divisé en deux phases, l'une précoce et l'autre tardive (figure 29).



**Figure 29.** Transcrits précoces et tardifs lors de la réplication d'un polyomavirus

#### ➤ Transcription des protéines précoces

L'expression des gènes précoces débute lorsque les facteurs de transcription et l'ARN polymérase II de la cellule hôte interagissent avec le promoteur du génome viral. Le NCCR

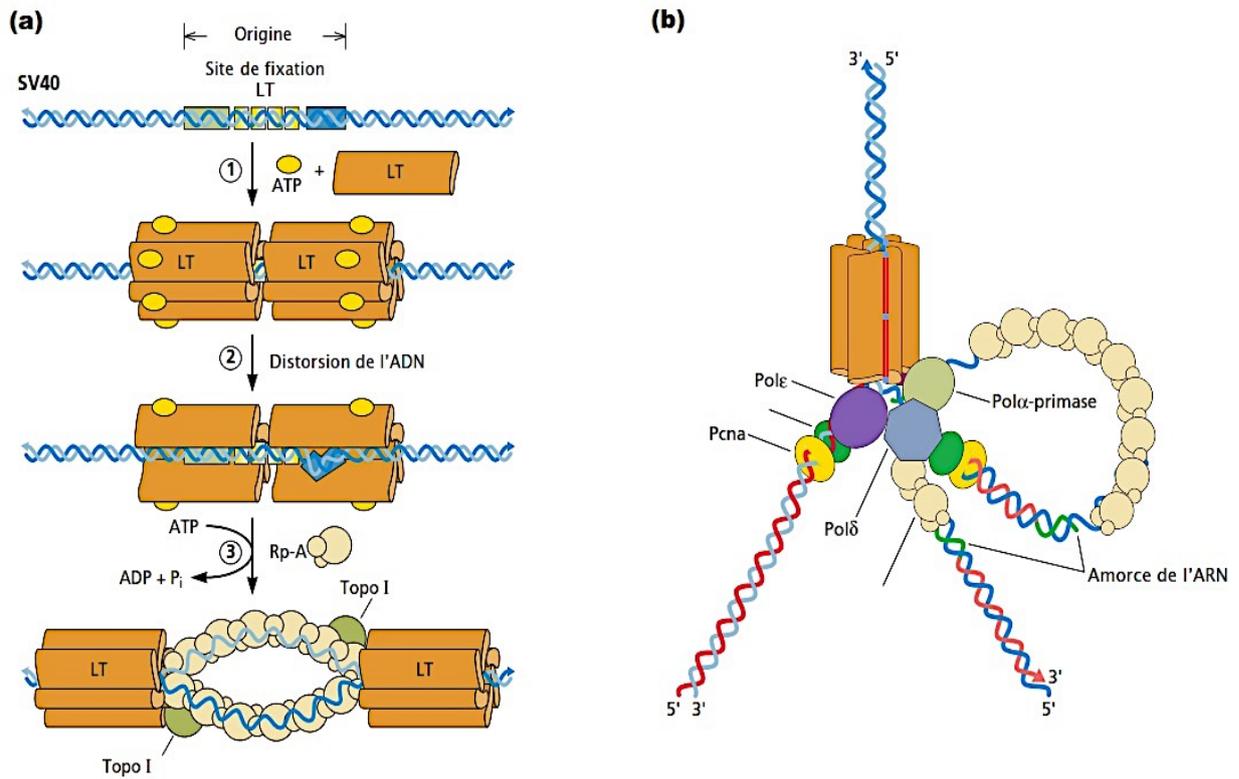
contient également des séquences riches en GC et AT (boîtes TATA) qui dirigent l'ARN polymérase II vers le site d'initiation de la transcription, afin de produire un transcrit unique. L'épissage alternatif de ce dernier est à l'origine des différents antigènes viraux (grand T et petit T).

Une fois que les ARNm matures sont traduits en protéines dans le cytoplasme, les antigènes entrent dans le noyau grâce à leur NLS (signal de localisation nucléaire). Le grand T est une protéine multifonctionnelle, parmi ses activités :

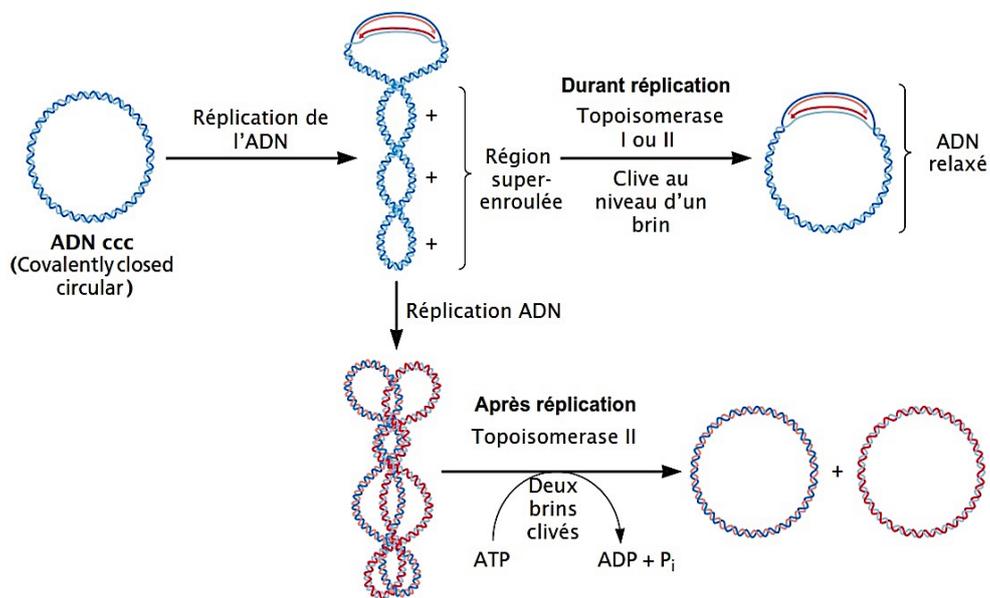
1. Fixation sur l'origine de réplication virale
2. Possède une activité d'ATPase et d'hélicase et sépare les brins d'ADN
3. Recrute des protéines cellulaires (la protéine A (RPA), l'ADN polymérase/primase, et topoisomérases I et II).
4. Induit les cellules quiescentes à entrer en phase S.
5. Empêche les réponses apoptotiques de la cellule hôte (en liant p53).
6. Elle intervient dans la régulation de la transcription des gènes précoces.

#### ➤ **Réplication du génome**

Le processus de réplication du génome des polyomavirus commence par la liaison de grand T sur l'origine de réplication présente dans la région NCCR (figure 30). Chaque molécule recrute cinq autres supplémentaires de large T pour former deux hexamères qui entourent l'origine de la réplication. Le grand T recrute également l'ADN polymérase alpha ou primase, la protéine de réplication A (RPA) et la topoisomérase I pour l'initiation de la réplication. L'activité hélicase de l'Ag-LT permet d'ouvrir l'ADN bicaténaire pour initier une fourche de réplication bidirectionnelle, la protéine de réplication A (RPA) fixe et stabilise l'ADN simple brin, et l'ADN polymérase  $\alpha$  ( $\alpha$  primase) synthétise les amorces ARN. L'élongation de la fourche de réplication continue grâce à l'activité hélicase de l'Ag-LT et au recrutement des facteur de réplication C (RCF) et l'antigène nucléaire de prolifération cellulaire (PCNA). Le recrutement de l'ADN polymérase  $\delta$  (Pol  $\delta$ ) synthétise le nouveau brin d'ADN à partir des amorces ARN. Lors de l'étape de terminaison de la synthèse de l'ADN, la RNase H élimine les amorces. Les lacunes sont comblées puis liées par la ligase. La réplication engendre la formation de deux génomes viraux néo-synthétisés par action d'une topoisomérase II (figure 31).



**Figure 30 :** Réplication chez Simian virus 40 (a) initiation de la réplication (b) fourche de réplication



**Figure 31 :** Action des topoisomérases sur Simian virus 40 durant la réplication.

➤ **Transcription des protéines tardives**

Les transcrits proviennent d'un deuxième promoteur du NCCR, la transcription est dirigée dans le sens des aiguilles d'une montre, en effet, les gènes précoces et tardifs sont transcrits dans la direction opposée, comme indiquée par les flèches.

Au fur et à mesure que grand L s'accumule dans le noyau. La liaison de l'antigène T au génome viral déclenche la suppression de la transcription des gènes précoces et initiation de la phase tardive. Cette suppression est également appelée "autorégulation", car l'antigène T régule sa propre expression. Cette liaison active la transcription à partir du promoteur tardif, un processus également appelé "transactivation".

Les ARNm provenant de la transcription des gènes tardifs codent les protéines de structure VP1, VP2 et VP3. Certains polyomavirus produisent une protéine non structurale appelée agnoprotéine. Le SV40 code également une protéine VP4 (une viroporine) provenant de la transcription tardive. Certains virus peuvent utiliser des codons initiateurs internes à l'ORF VP2 pour générer les protéines virales VP3 et VP4

### **2.3.ADN simple brin**

Les virus à génome ADNs infectent principalement les bactéries et les plantes, bien que deux familles, *Anelloviridae* et *Parvoviridae*, infectent l'Homme. Ces virus sont parmi les plus petits virus connus, avec des capsides icosaédriques non enveloppées de 18 à 30 nm de diamètre, et des génomes correspondants de 4000 à 6000 nucléotides. Comme ils ne codent que quelques gènes, ils dépendent entièrement des enzymes de la cellule hôte pour la réplication et la transcription du génome.

#### **2.3.1. Les parvovirus**

Les parvovirus sont de petits virus à ADN simple brin (sb) linéaires, non enveloppés. La famille *Parvoviridae* contient deux sous-familles, *Parvovirinae* et *Densovirinae*. La sous-famille *Parvovirinae* compte huit genres nommés, dont l'*Erythroparvovirus* (parvovirus B19 humain), le *Dependovirus* (virus adéno-associés (AAV)) et le *Protoparvovirus* (virus de la panleucopénie féline (FPV) et le parvovirus canin). Les parvovirus ne partagent pas les mêmes propriétés des virus à ADN de stimuler les cellules au repos à entrer en division cellulaire pour synthétiser de l'ADN, c'est pourquoi les parvovirus infectent des tissus en division mitotique active comme l'embryons, le fœtus, l'épithélium intestinal. Bien que la petite taille des génomes des parvovirus soit quelque peu limitante, les virions des parvovirus sont extrêmement stables dans

l'environnement. Ils résistent à la fois aux pH élevés et faibles et sont stables pendant une heure à 56°C.

Le parvovirus B19 humain (B19V) infecte les enfants cause de l'érythème infectieux ou cinquième maladie (cinquième sur une liste de six maladies infantiles provoquant des éruptions). Il est également appelé maladie des joues giflées en raison de l'éruption rouge vif sur le visage qui est un symptôme courant. La maladie débute par des symptômes généraux tels que la congestion ou l'écoulement nasal, des maux de tête et une légère fièvre. Une éruption cutanée apparaît, généralement sur le visage, puis s'étend au cou, aux bras et aux jambes.

### A. Structure du virion

Les parvovirus sont de petits virus non enveloppés avec capsid e à symétrie icosaédrique (T=1) (figure 32). Les virions présentent un diamètre d'environ 25 nm de diamètre avec des spicules. Les capsides sont constituées de deux à quatre types de VP. Les AAV s'assemblent à partir de trois protéines de capsid e qui partagent un l'extrémité carboxyle commune. La capsid e du parvovirus humain B19 est assemblée à partir de deux protéines de capsid e.

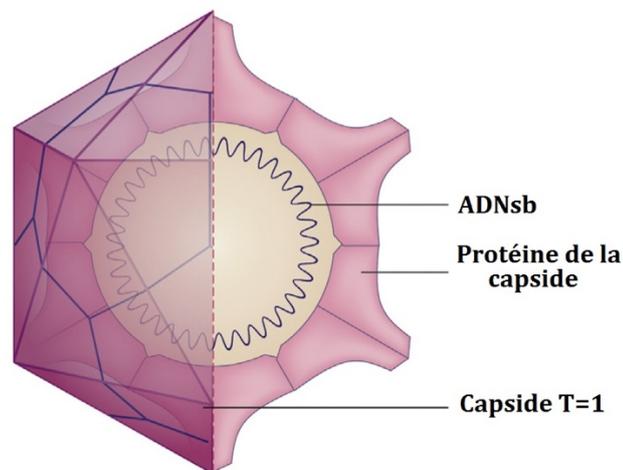
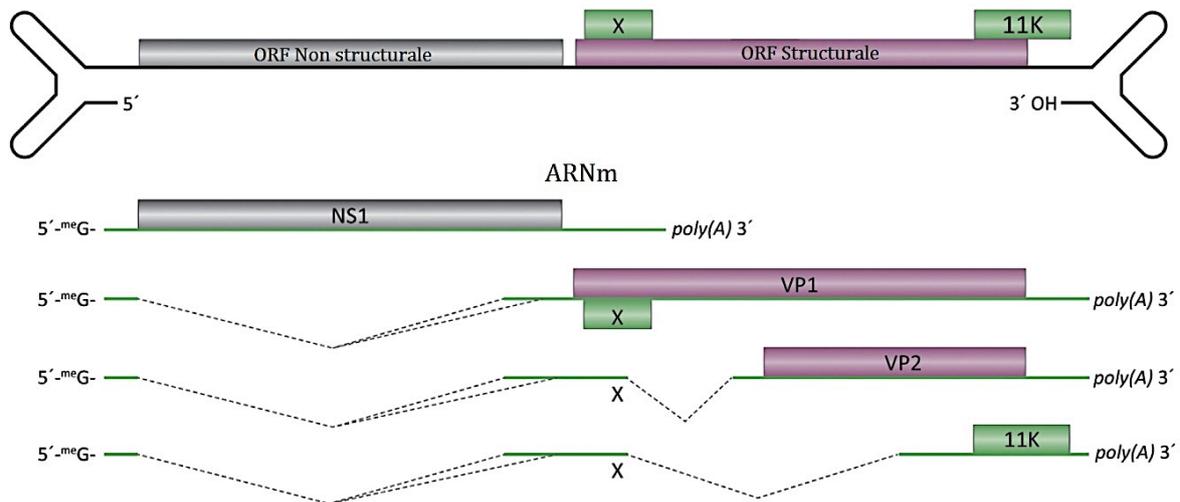


Figure 32 : Représentation schématique des parvovirus

### B. Organisation génomique des parvovirus

Les génomes des parvovirus sont une molécule d'ADNsb linéaire d'environ 5000 nt. À chaque extrémité du génome se trouvent des régions non codantes qui forment des épingles à cheveux stables. Ces structures en épingle à cheveux sont essentielles pour la réplication du génome, elles servent d'amorces pour la réplication de l'ADN (figure 33). Deux grands cadres de lecture ouverts (ORF) codent une protéine non structurale (NS ou REP) et une protéine structurale

(VP ou C). D'autres ORFs peuvent également être présents. Le nombre et position des promoteurs de transcription varient également selon les genres.



**Figure 33 :** Organisation génomique des parvovirus.

### C. Stratégie de réplication

#### ➤ Réplication du génome

Les génomes des parvovirus sont répliqués par les polymérases de l'ADN de la cellule hôte. L'ADN polymérase cellulaire reconnaît l'extrémité de 3' OH libre et synthétise l'ADN (unidirectionnel), formant un duplex linéaire (figure 34). Cette forme répliquative est utilisée pour l'expression des gènes, ce qui entraîne la production de NS1 viral, nécessaire à la réplication du génome.

Le NS1 est la protéine clé de la réplication de l'ADN, avec son activité endonucléasique elle coupe le duplex linéaire déjà formé (figure 34) et se lie de manière covalente à l'extrémité 5' de l'ADN viral. La synthèse de l'ADN se poursuit à partir de la nouvelle extrémité 3' OH libérée. NS1 est la principale protéine de régulation du parvovirus et est une hélicase et une adénosine triphosphatase (ATPase). L'assemblage est réalisé de manière à ce que chaque virion obtienne un seul génome complet avec les extrémités en épingle à cheveux.

#### ➤ Transcription et traduction

Les transcrits et les protéines apparaissent tôt au cours de l'infection. La plupart utilisent deux promoteurs et un ou deux signaux de polyadénylation. Le parvovirus humain B19V utilise un seul promoteur. Il existe également un nombre variable des sites d'épissage ce qui génère une variété d'ARNm.

Tous les parvovirus codent pour une protéine NS. La protéine NS est importante à la fois pour la réplication de l'ADN et la régulation de la transcription. La NS est une phosphoprotéine de - 77 kDa qui a des activités d'endonucléase et d'hélicase. Elle est localisée dans le noyau des cellules infectées, où ses activités d'endonucléase et d'hélicase sont essentielles à la réplication du génome. Le NS B19V inhibe également la transcription de la cellule hôte et induit l'apoptose dans certains types de cellules.

Les ARNm répliqués sont utilisés pour exprimer les protéines structurales du parvovirus (VP1 et VP2). VP1 et VP2 partagent une extrémité carboxyle commune ; VP1 de B19V (84 000 kDa) tandis que VP2 est (58 000 kDa). La majorité de la capside B19V est construite à partir de VP2. Le VP1 du B19V contient une activité phospholipase essentielle à l'entrée du virus dans les cellules.

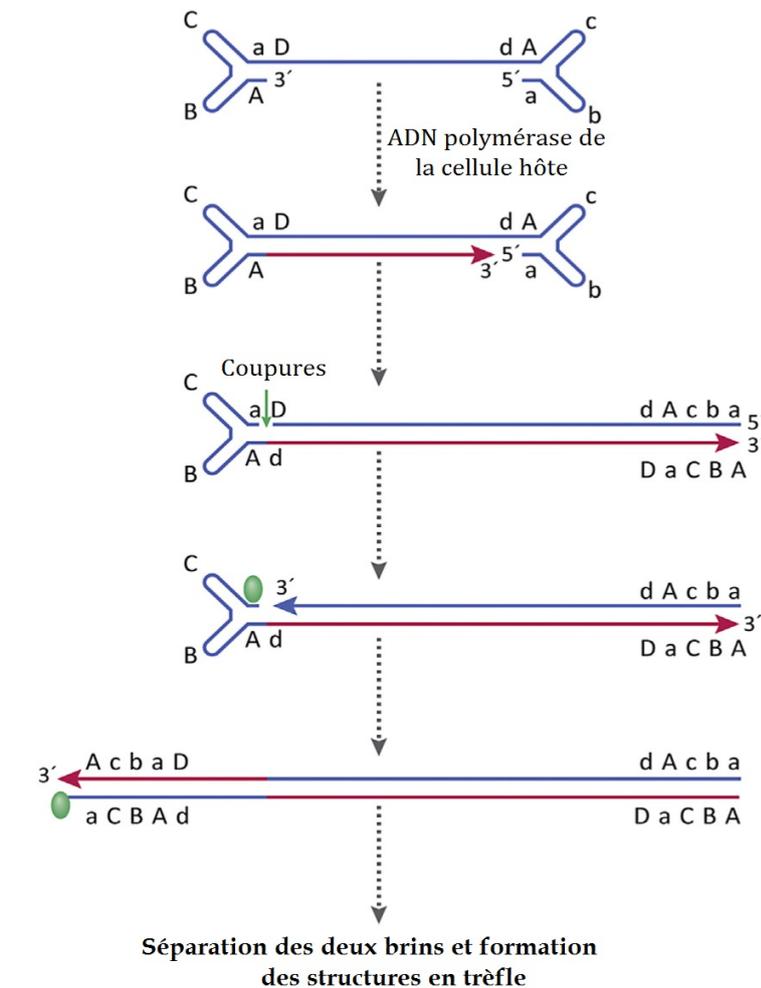


Figure 34. Réplication du génome chez les parvovirus

## 2.4 Virus à ADN et oncogenèse

Les virus à ADN assurent la réplication de leur génome par différentes méthodes soit :

1. Ils infectent que les cellules mitotiquement actives.
2. Ils incitent les cellules non divisées à entrer dans le cycle cellulaire en utilisant des protéines virales.
3. Synthétisent la plupart ou la totalité des enzymes nécessaires à la réplication de l'ADN.

Les plus petits virus à ADN (circovirus et parvovirus) infectent que les cellules dans la phase S (stade de divisions). Les plus grands virus à ADN (polyomavirus, papillomavirus, adénovirus et herpèsvirus) codent pour des protéines qui induisent les cellules au repos à devenir actives. Même les plus gros poxvirus, qui codent une grande partie de la machinerie enzymatique nécessaire à la synthèse de l'ADN, ont tendance à stimuler la prolifération cellulaire.

Plusieurs familles de virus à ADN sont associées à la transformation cellulaire et à l'oncogenèse. Les polyomavirus, papillomavirus et adénovirus utilisent la stratégie similaire. Toutes codent pour des protéines qui modifient le cycle cellulaire et inhibent l'apoptose ([Tableau VIII](#)).

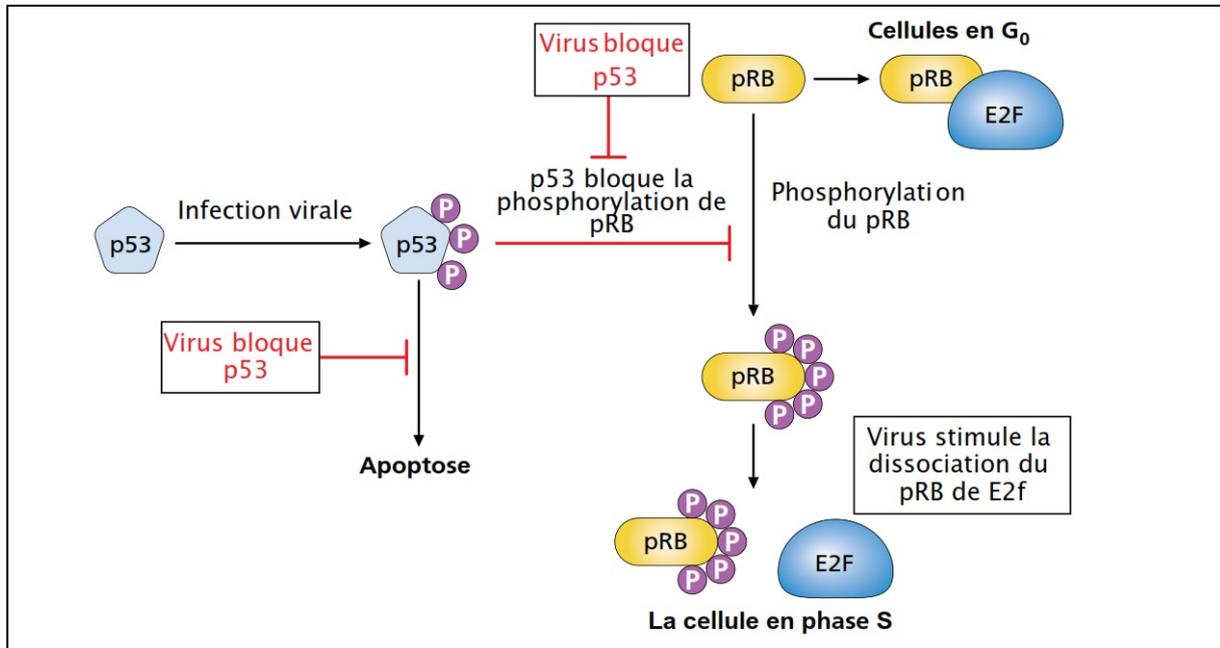
Tableau VIII: Exemples de familles de virus à ADN qui affectent le cycle cellulaire.

Famille	Protéines qui interagissent avec pRB	Protéines qui interagissent avec p53
<i>Polyomaviridae</i>	Large T	Large T
<i>Papillomaviridae</i>	E7	E6
<i>Adenoviridae</i>	E1A	E1B

Les cibles cellulaires communes sont les protéines du rétinoblastome (pRB) et p53. pRB et les protéines apparentées contrôlent étroitement cycle cellulaire en bloquant le facteur de transcription E2F. E2F active la transcription d'un ensemble de gènes de l'hôte qui entraînent la réplication de l'ADN et la mitose. En inactivant le pRB, les polyomavirus, les papillomavirus et les adénovirus induisent la synthèse de l'ADN de la cellule hôte ([Figure 35](#)).

Les cellules eucaryotes ont également des mécanismes qui permettant de détecter les dommages causés à l'ADN, elle réagit immédiatement de deux manières : soit par arrêt du cycle cellulaire, soit par activation des voies apoptotiques. Un régulateur clé de ces processus est la protéine p53. Afin de compléter leurs cycles de réplication, encore une fois les virus synthétisent des protéines qui inactivent p53.

Certains papillomavirus contribuent à la formation de tumeurs. Les plus étudiés sont les papillomavirus humains (HPV) associés aux cancers du col de l'utérus. Les papillomavirus peuvent être oncogènes dans leurs hôtes naturels, les virus ne sont produits que dans des cellules épithéliales différenciées.



**Figure 35.** Modifications du cycle cellulaire par virus à ADN (Polyomavirus, les Papillomavirus et les Adénovirus)

Cependant, l'ADN viral se réplique de façon considérable, sans production de virions, dans des cellules épithéliales non différenciées ou la transformation peut se produire. Les tumeurs initiées par une infection à papillomavirus, sont monoclonales (dérivées d'un seul précurseur) et contiennent une partie du génome d'un papillomavirus intégré dans l'ADN de l'hôte.

# 3. Expression des gènes et Réplication du génome chez les Virus à ARN

Les virus à ARN sont exceptionnels, leur information génétique est synthétisée par une matrice d'ARN et non d'ADN. Les virus dont les génomes d'ARNsb peuvent agir directement comme des ARNm, cette catégorie est connue sous le nom de virus à ARN de sens positif (+ ARNsb). De même, les virus à ARNsb dont les génomes ne peuvent pas être traduits immédiatement par les ribosomes sont nommés virus à ARN de sens négatif (-ARNsb). Le brin d'ARN de sens négatif doit être répliqué au sens positif par un RdRp (ARN polymérase ARN dépendante) viral avant de pouvoir être traduit par les ribosomes.

## 3.1. Virus à ARN positif

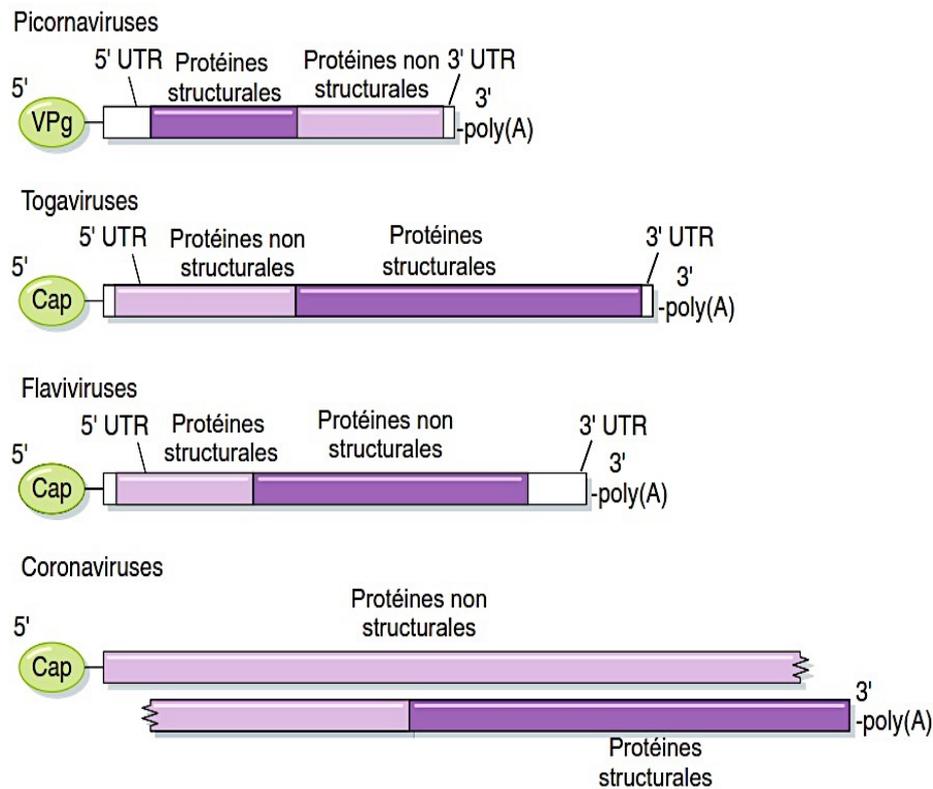
### 3.1.1. Propriétés des virus à ARN positif

Les virus à ARNsb+ sont les plus abondants et infectent un nombre important d'espèces. Ils comprennent différentes familles de virus humains, dont les coronavirus, les flavivirus et les picornavirus, qui engendrent des maladies significatives chez l'homme (tableau IX). Leur abondance indique que les virus à + ARNsb présentent une évolution rapide.

Tableau IX : Virus à ARN positif qui infectent les animaux

Famille	Morphologie du virion	Type du génome
<i>Arteriviridae</i>	Enveloppés, hélicoïdale	Non segmentés
<i>Astroviridae</i>	Non enveloppés, icosaédriques	Non segmentés
<i>Caliciviridae</i>	Non enveloppés, icosaédriques	Non segmentés
<i>Coronaviridae</i>	Enveloppés, hélicoïdale	Non segmentés
<i>Flaviviridae</i>	Enveloppés, icosaédriques	Non segmentés
<i>Hepeviridae</i>	Non enveloppés, icosaédriques	Non segmentés
<i>Nodaviridae</i>	Non enveloppés, icosaédriques	Ambisens
<i>Picornaviridae</i>	Non enveloppés, icosaédriques	Non segmentés
<i>Togaviridae</i>	Enveloppés, icosaédriques	Non segmentés

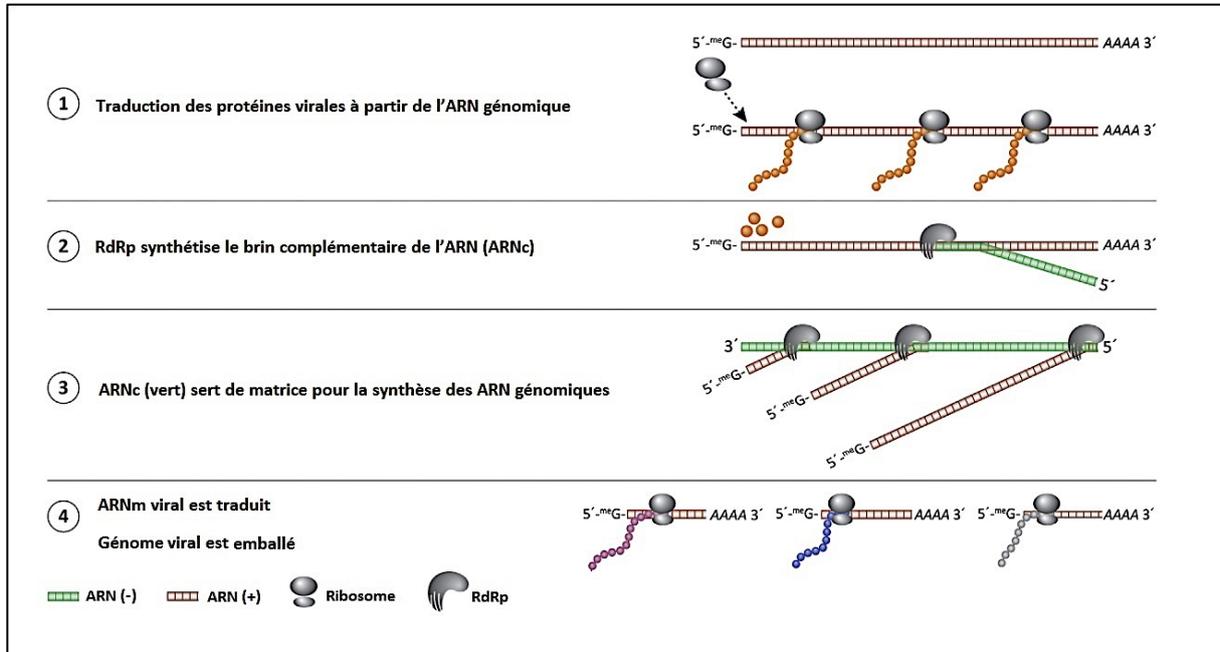
Le génome renferme à l'extrémité 5' une coiffe (ou des protéines qui agissent de manière similaire à une 5'-cap) et présente généralement une queue poly(A) à l'extrémité 3' (figure 36). La présence du génome dans le cytoplasme entraîne la formation de nouveaux virions, il est traduit par les ribosomes de la cellule l'hôte. Celui-ci produit toutes les protéines virales nécessaires à l'accomplissement du cycle de réplication.



**Figure 36.** Organisation génomique des virus à ARN (+)

Les familles de virus animaux à ARN (+) partagent un schéma général pour assurer la production des RdRp (ARN polymérase ARN dépendante), protéines non structurales, protéines de structure et la synthèse de nouveaux génomes (figure 37). Après décapsulation, l'ARN du brin (+) est utilisé comme ARNm et les protéines virales sont traduites, y compris la RdRp. La RdRp s'assemble avec les protéines du virus et de l'hôte sur une membrane spécifique formant un complexe de réplication ou réplisome. Ce dernier peut contenir des ARN-hélicases (pour dérouler les régions du génome double brin) et des ATPases (pour fournir l'énergie au processus de polymérisation). Le brin (+) est utilisé comme modèle pour synthétiser par complémentarité le brin antiparallèle.

Ainsi, l'ARNdb (double brin) intermédiaire, appelé forme répllicative est utilisé comme modèle pour la synthèse de nombreuses autres molécules d'ARN de brin (+), qui peuvent être utilisées comme ARNm ou peuvent devenir de nouveaux génomes lors de l'étape d'assemblage.



**Figure 37.** Représentation schématique de la réplication des virus à ARN positif

Contrairement à l'ARNm eucaryote les virus à + ARNsb codent pour une seule polyprotéine, qui est ensuite clivée en plusieurs protéines individuelles. Exemple du cas des picornavirus, ARN à brin positif traduit, puis clivé sous action d'enzymes protéolytiques.

### 3.1.2. Picornaviridae

Pendant de nombreux siècles, la poliomyélite paralytique, était une maladie relativement rare. Cependant, la situation a changé au début du XXe siècle avec les grandes épidémies qui ont débuté en Europe. En 1910, les épidémies de poliomyélite paralytique sont envahies le monde, y compris les États-Unis. Dans les années 1940 et 1950, la polio tuait ou paralysait plus d'un demi-million de personnes par an. Aux États-Unis, le président Franklin Roosevelt (un survivant de la polio) a poussé à la création de la Fondation nationale pour Paralyse infantile.

### A. Structure du virion

Les virions des *picornaviridae* sont non enveloppés, l'icosaèdre. Les virions ont un diamètre d'environ 30 nm. Les virus sont assemblés à partir de 180 protéines de capsid : 60 copies de chacun des VP1, VP2, VP3 s'assemblent pour former le l'enveloppe extérieure. Une quatrième protéine de structure, VP4, se trouve à la face intérieure de la capsid (figure 38).

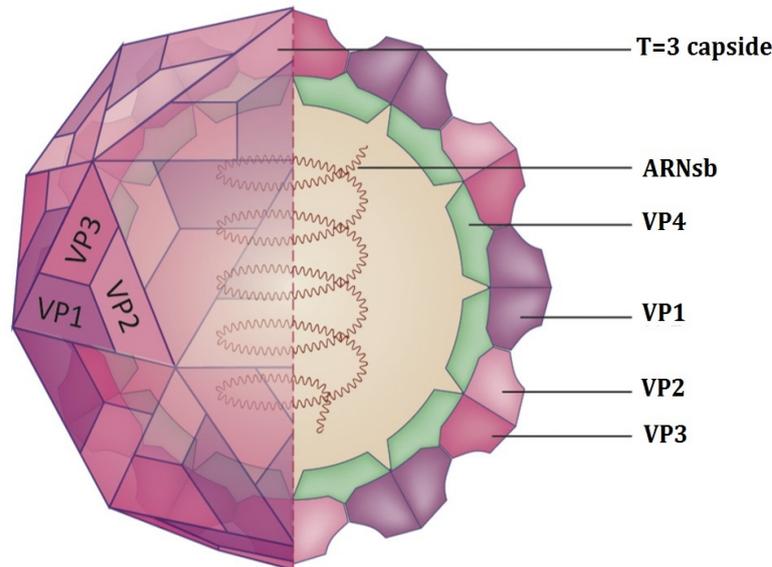


Figure 38. Structure des virus des picornavirus

### B. Organisation génomique des picornavirus

Les génomes des *picornaviridae* possèdent une molécule unique d'ARN simple brin à sens positif. Leurs tailles varient de 7500 à 9000 nucléotides (nt). L'extrémité 5' est liée de manière covalente à une protéine appelée VPg (Protéine Virale liée au génome) (figure 39). Le génome picornaviral possède une région (5'UTR) qui va de 600 à 1200 nt de longueur. Cette région se plie en structure boucle de tige fonctionnant comme un ribosome interne site d'entrée (IRES). Ce site sert pour l'assemblage des ribosomes. Il y a également une extrémité 3' UTR de génome (40330 nt). À la fin de cette extrémité se trouve un fragment de polyadénine (polyA) qui va de 35 à 100 nt. Une structure tige-boucle de 61nt nécessaire à la réplication du génome et appelée élément de réplication cis-acting se trouve dans la région codante du génome.



Figure 39. Organisation du génome des picornavirus

Entre les 5' et 3'UTR existe un seul cadre de lecture ouvert (ORF) qui code pour une polyprotéine (environ 2300 acides aminés). Cette région code pour les protéines de structure (capside), RdRp, protéases, les hélicases, et les ATPases. La stratégie d'expression des protéines des picornavirus est de générer toutes les protéines matures à partir d'un seul précurseur de polyprotéine, par une série d'étapes de clivages protéolytiques donnant naissance de 11 à 15 protéines.

### C. Stratégie de réplication

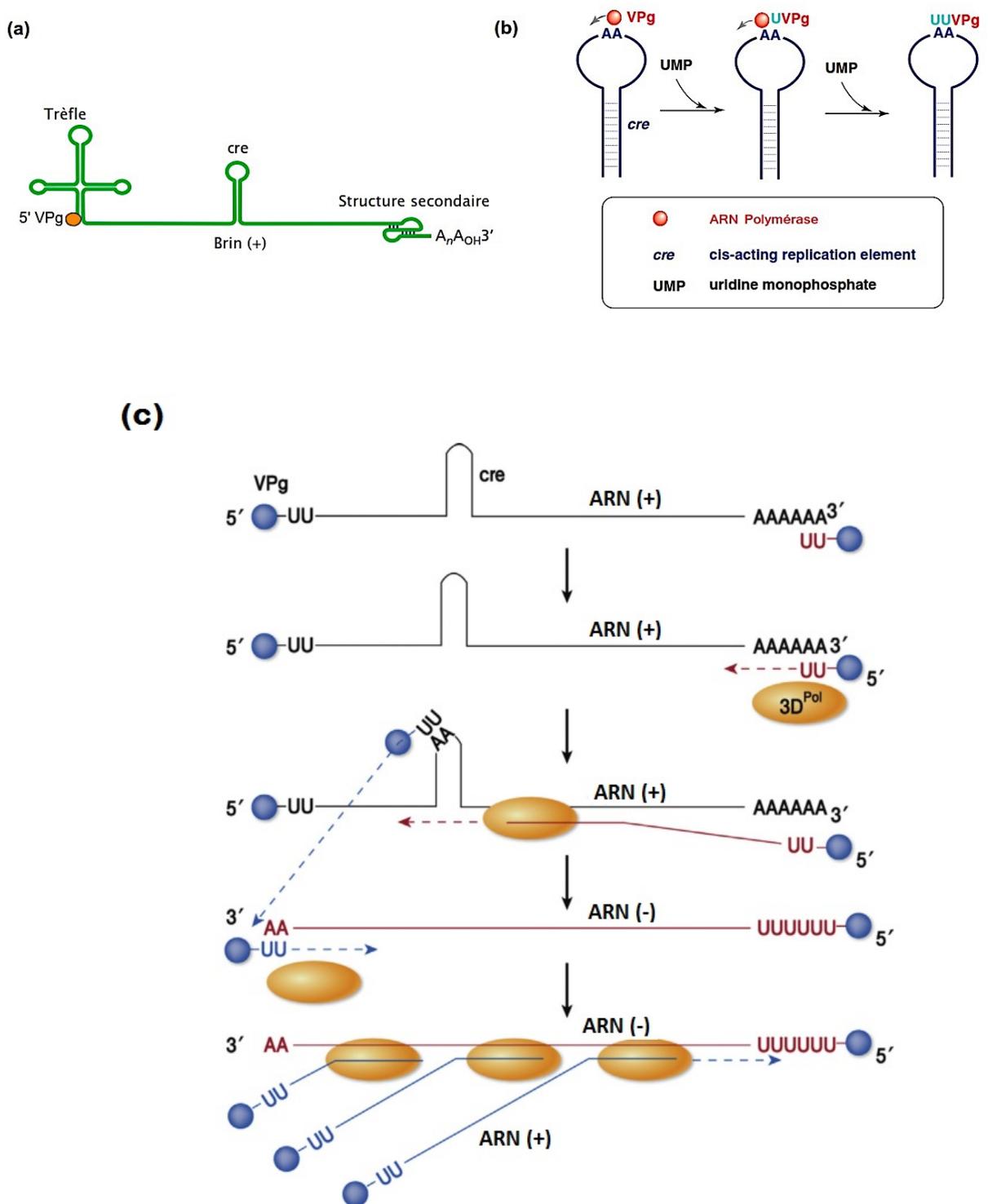
#### ➤ Traduction du génome

Une fois libre dans le cytoplasme, l'ARN de polarité positive, est directement traduit en protéines virales, après clivage de VPg par une protéase cellulaire. L'ARN viral n'étant pas coiffé à son extrémité 5', l'initiation de la traduction, est médiée par la fixation de la sous-unité 40S du ribosome à la structure IRES du virus. Le produit traduction du génome picornaviral est une seule polyprotéine. Cette dernière est rapidement clivée par action des protéase virale (2Apro) pour libérer la polyprotéine P1, une deuxième protéase (3Cpro) qui effectue des clivages supplémentaires.

#### ➤ Réplication du génome

L'ARN génomique sert non seulement d'ARNm pour la traduction virale mais également de matrice pour la synthèse de brins négatifs d'ARN lors de la réplication virale. L'ARN à brin négatif est synthétisé en utilisant l'ARNv comme modèle, l'ARN à brin négatif naissant sert de modèle pour la synthèse de l'ARN à brin positif. Des protéines traduites par le virus et celles de la cellule hôte sont nécessaires à la réplication du génome. La réplication se produit dans le cytoplasme en association avec les membranes cellulaires. Le Picornaviral RdRp (3Dpol) utilise une amorce protéique pour initier la synthèse de l'ARN.

VPg est une protéine (2224 acides aminés) liée de manière covalente aux extrémités 5' des ARN viraux nouvellement synthétisés. Pour servir d'amorce, VPg est d'abord uridylysé (ajout du l'uracile) par 3Dpol au niveau du *cre*, UMP est lié à VPg via le groupe hydroxyle d'une tyrosine (figure 40). Les résidus U supplémentaires sont alors ajoutés, ce qui génère le VPg uridylylé qui interagit avec la queue polyA à l'extrémité 3', pour initier la synthèse du brin "négatif". L'ARN négatif n'est pas traduit. Il sert de modèle pour la synthèse d'ARN+. La VPg uridylysée amorce la synthèse des tous les ARN des picornavirus, donc toutes les copies d'ARN viraux sont liées de façon covalente à une molécule de VPg.



**Figure 40 :** (a) Structure d'un ARN positif d'un picornavirus, (b) Uridylylation des VPg chez les poliovirus (c) Étapes de réplication des picornavirus

### 3.2. Virus à ARN négatif

#### 3.2.1. Propriétés des virus à ARN négatif

Contrairement aux virus à ARN +, les virus à ARN de sens négatif (virus à ARNss-) ne peuvent pas agir comme ARNm. Par conséquent, ils doivent véhiculer un RdRp à l'intérieur du virion dans la cellule. Il existe plusieurs familles de virus à ARNsb (tableau X) qui comprennent certains virus connus, dont le virus d'Ebola, rougeole, oreillons, la rage et le virus de la grippe. Ces virus ont des enveloppes hélicoïdales, leurs génomes peuvent être segmentés (grippe) ou non segmentés (la rage).

**Tableau X:** Virus à ARN négatif qui infectent les animaux

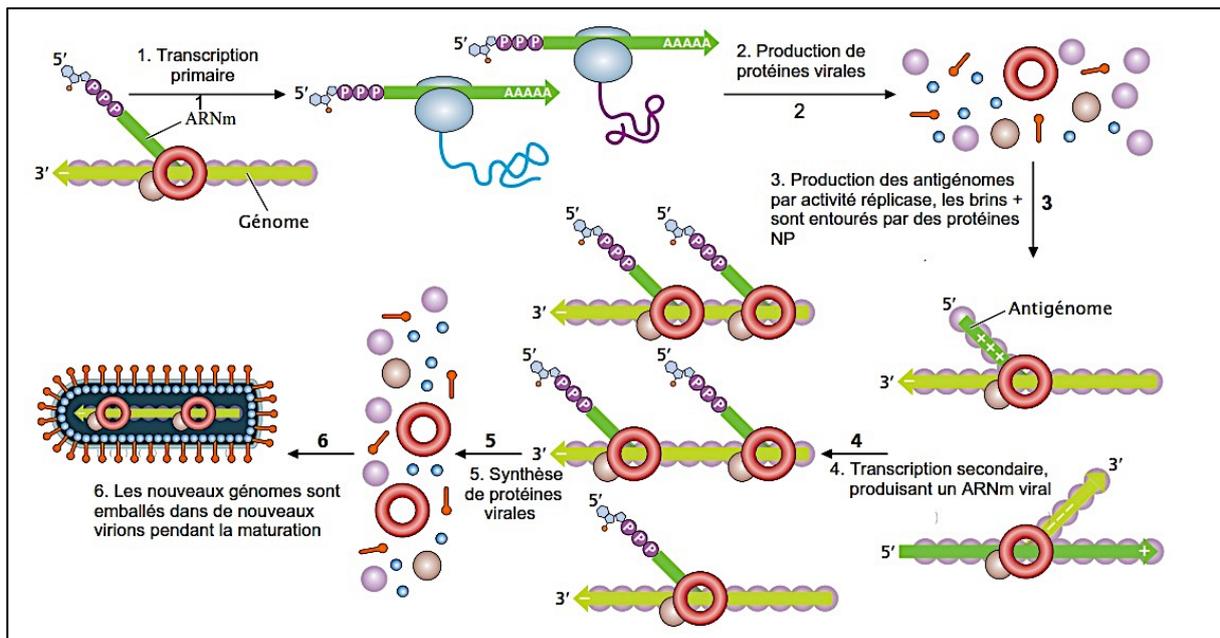
Famille	Morphologie du virion	Type du génome
<i>Arenaviridae</i>	Enveloppés, hélicoïdale	Segmentés
<i>Bornaviridae</i>	Enveloppés, hélicoïdale	Non segmentés
<i>Bunyaviridae</i>	Enveloppés, hélicoïdale	Segmentés
<i>Filoviridae</i>	Enveloppés, hélicoïdale	Non segmentés
<i>Nymaviridae</i>	Enveloppés, hélicoïdale	Non segmentés
<i>Orthomyxoviridae</i>	Enveloppés, hélicoïdale	Segmentés
<i>Paramyxoviridae</i>	Enveloppés, hélicoïdale	Non segmentés
<i>Pneumoviridae</i>	Enveloppés, hélicoïdale	Non segmentés
<i>Rhabdoviridae</i>	Enveloppés, hélicoïdale	Non segmentés

Les génomes ARNsb- ne possèdent pas de coiffés ni de queue poly(A). Le génome doit d'abord être transcrit par la RdRp virale en ARNm, qui est ensuite traduit. Les virus à ARNsb- ont des nucléocapsides hélicoïdales, où l'ARN viral est recouvert avec une protéine.

Pour ces groupes, le premier événement synthétique après la pénétration du génome est la transcription, celle-ci est réalisée par les protéines virales qui pénètrent dans la cellule avec le génome. Les complexes de transcription/réplication contiennent généralement entre deux et quatre protéines. Ils s'associent au génome par des interactions avec des nucléocapsides (N), par conséquent, l'ARN génomique nu (purifié de la protéine) n'est pas infectieux et sera éventuellement dégradé si la transcription est bloquée.

Plusieurs familles des ARN sb- se regroupent dans l'ordre *Mononegavirales*. Leur cycle de réplication présente plusieurs caractéristiques en commun. Après décapsidation, l'ARN (-) reste associé aux protéines des nucléocapsides (NP) et aux protéines virales, y compris une ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp) et les facteurs associés nécessaires à la synthèse de l'ARN formant un complexe ribonucléoprotéique viral.

Le RdRp devient actif (transcriptase) et utilise le génome infectieux comme modèle pour synthétiser de multiples ARNm viraux différents, avec des coiffes méthylés et les queues polyadénylées, ce processus est appelé transcription primaire (figure 41). Au cours de cette étape, les protéines virales synthétisées deviennent abondantes, lorsque leur niveau devient élevé (NP et RdRp) le virus débute la production d'antigénomes (Brin +) par l'activité réplacase, les brins néosynthétisés sont entourés par des protéines NP. Les antigénomes (+) sont très différents de l'ARNm, l'antigénome est une copie de l'ensemble du génome dépourvu de la cap 5' et la queue poly A 3'. Ils vont être utilisés comme matrice par la réplacase pour la synthèse du brin d'ARN sb-



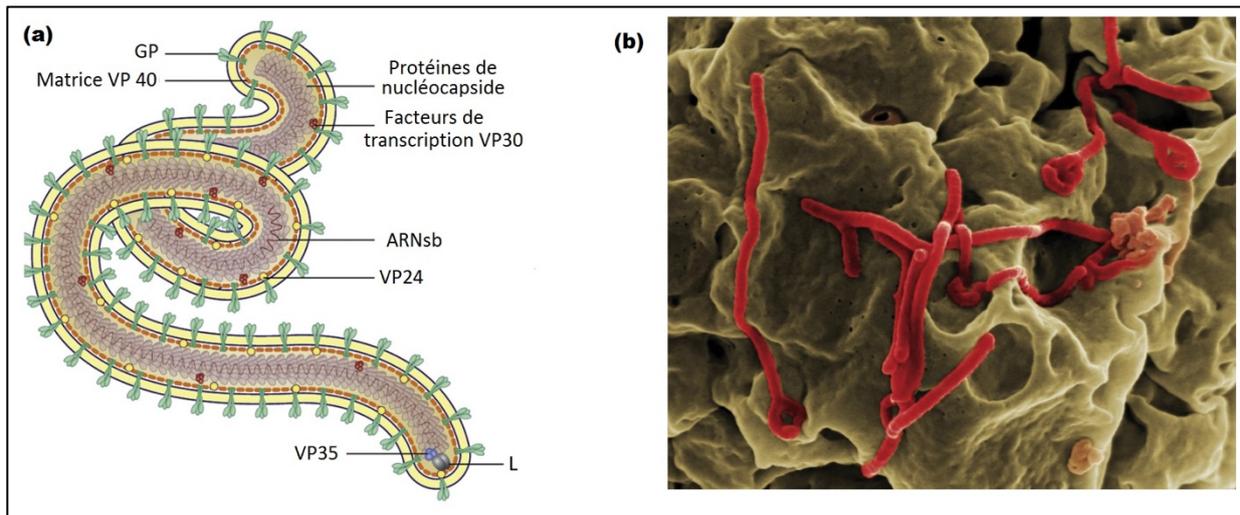
**Figure 41:** Étapes de réplication du génome des Mononégavirus.

### 3.2.2. *Filoviridae*

La famille des *Filoviridae* comprend les genres Ebolavirus (EBOV), Marburgvirus (MARV) et Cuevavirus. L'EBOV et le MARV provoquent une fièvre hémorragique grave, souvent mortelle, chez l'homme. Au cours des années 2013-16, une épidémie en Afrique de l'Ouest, les deux virus ont causés 28 000 infections, entraînant plus de 11 325 décès.

### A. Structure du virus

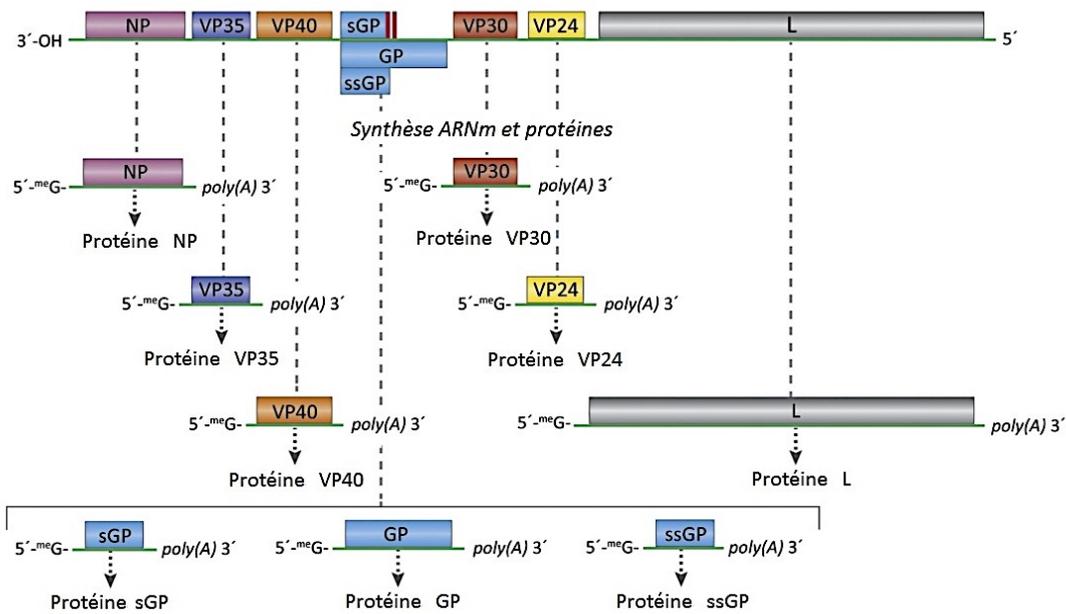
Les filovirus ont des virions enveloppés qui dont la taille est de 800 à 1200 nm de long et 80 nm de diamètre. Ils se distinguent par leurs formes filamenteuses caractéristique. Deux protéines de la nucléocapside (NP et VP30) se lient au génome, ainsi que les protéines (L et VP35) qui constituent le RdRp actif (figure 42). La glycoprotéine (GP) forme des spicules à la surface du virion alors que la protéine de la matrice (VP40) est associée au feuillet intérieur de l'enveloppe.



**Figure 42 :** (a) Structure du virus Ebola (b) Observation au microscope électronique à balayage

### B. Organisation génomique des filovirus

Les filovirus font partie de cinq familles dans l'ordre *Mononegavirales*, ce sont des virus à génomes d'ARN simple brin non segmentés, à polarité négative, la taille des génomes est d'environ 19Kb. L'organisation globale des génomes des filovirus est similaire à celle des autres ARN négatifs non segmentés (figure 43). La protéine (NP) est traduite à l'extrémité 3' du génome et la protéine L et RdRp, est traduite de l'extrémité 5' du génome représentant le virus Ebola (rouge) qui avaient bourgeonné à la surface d'une cellule VERO. Cependant, un ensemble d'ARNm de filovirus avec des coiffé en 5' et polyadénylés en 3' sont transcrit. Toutefois, les signaux de régulation de transcription de certains gènes se chevauchent. Les filovirus ont également des régions non codantes plus longues aux extrémités du génome comparés à des rhabdovirus et des paramyxovirus.



**Figure 43 :** Organisation du génome et stratégie d'expression des gènes d'un Filovirus.

### C. Stratégie de réplication

#### ➤ Transcription

Comme pour les autres mononegavirus, la transcription primaire se produit après la décapsidation. Les ARNm sont synthétisés dans le cytosol par le complexe transcriptase/réplacase viral qui consiste en protéines VP35 et L. Les ARNm sont coiffés et polyadénylés et la plupart sont monocistroniques. Comme pour les rhabdovirus et les paramyxovirus, la synthèse des ARNm est contrôlée par des séquences régulatrices. Le mécanisme de la transcriptase afin de débuter et arrêter la transcription n'est pas claire, certains gènes contiennent des sites de terminaison et d'initiation de la transcription qui se chevauchent.

#### ➤ Traduction

La nucléoprotéine phosphorylée, NP, est la principale protéine qui se lie aux ARN de la longueur du génome. La NP de l'ébolavirus s'oligomérisent en filaments hélicoïdaux, encapsule le génome de l'ARN viral et intervient dans l'assemblage de protéines virales supplémentaires à la nucléocapside virale. Comme pour les familles de l'ordre *Mononegavirales*, les NP solubles déclenchent le passage de la transcription à la réplication.

La VP35 est une phosphoprotéine de 35 KDa, elle se lie au NP et régule l'assemblage. VP35 interagit également avec la protéine L et sert de partie du complexe de la polymérase. VP40 est

une protéine de la matrice, c'est une protéine membranaire essentielle pour l'assemblage des virions. VP40 est la protéine la plus abondante dans le virion, elle est associée à la face intérieure de l'enveloppe du virion et joue un rôle dans le bourgeonnement. Le GP est la protéine d'enveloppe ancrée dans la membrane qui sert de médiateur à la fois d'attachement et de fusion. La protéine virale 30 (VP30), une phosphoprotéine de 30 kDa qui se lie à l'ARN génomique. C'est une nucléoprotéine mineure, elle interagit avec la protéine L. La protéine virale 24 (VP24), une phosphoprotéine de 24 kDa c'est une protéine mineure associée à la matrice. Le rôle exact de VP24 dans la réplication du filovirus n'est pas encore connu. La protéine L, la RdRp, est codée par le dernier tiers du génome.

### ➤ Réplication du génome

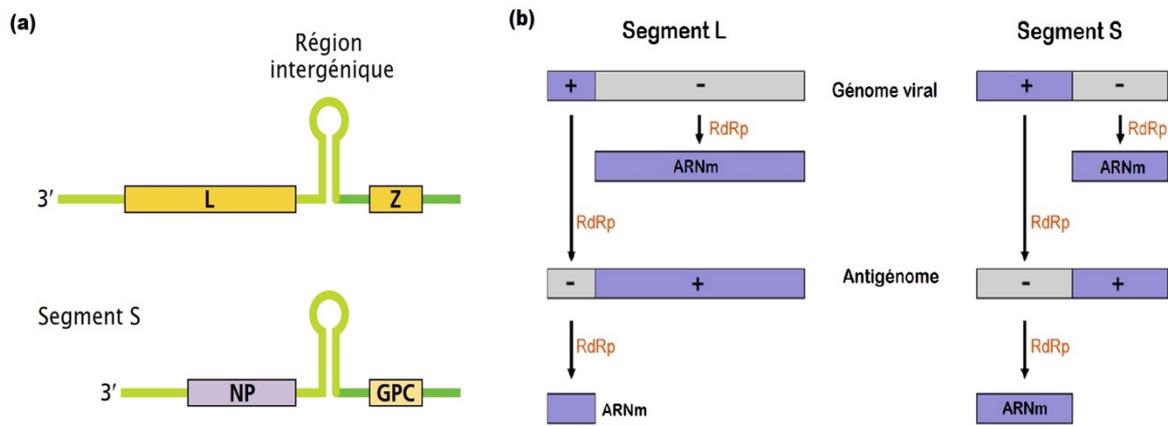
Lorsque les taux en protéines virales sont élevés, le génome peut être répliqué. En utilisant l'ARN sb (-) comme modèle. Un ARN sb (+) complet est synthétisé par une réplicase d'ARN viral et utilisé ensuite comme modèle pour la synthèse du nouveau génome, qui est rapidement encapsidé.

### 3.2.3. Autre virus ARNs négatifs

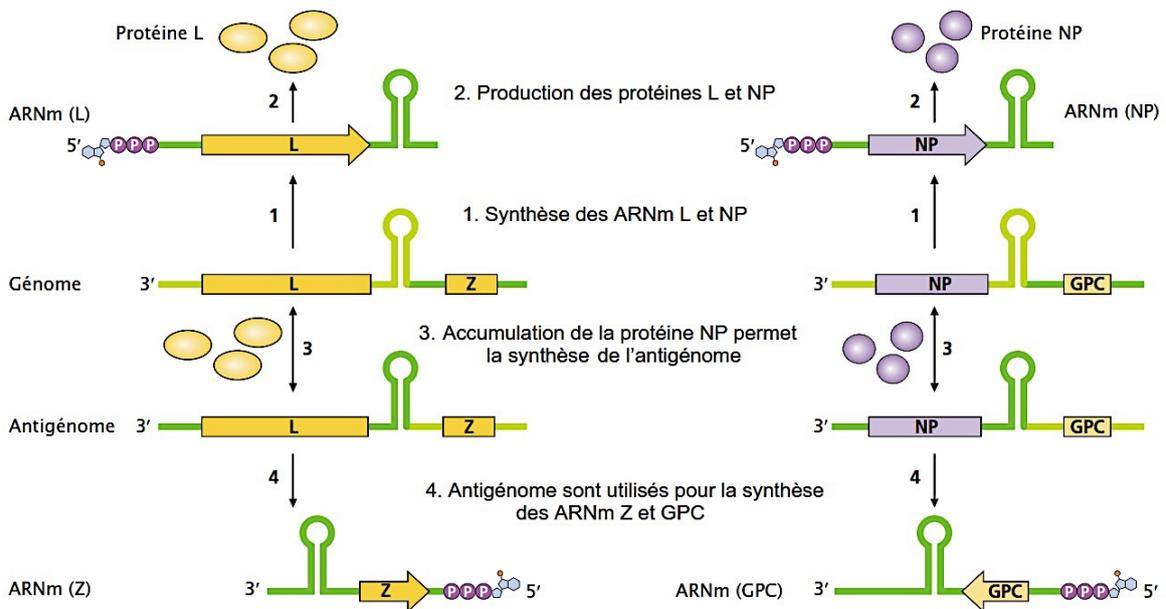
Certains virus à ARN, appelés virus ambisenses, ont des génomes qui sont en partie sens négatif et l'autre sens positif. Ils sont cependant, toujours considérés de la classe des virus à ARNs -, car la partie à polarité positive de leur génome n'est pas directement infectieuse. Exemple les arénavirus qui sont des virus ambisenses qui infectent les humains, ils comprennent le virus de la fièvre de Lassa, qui provoque une fièvre hémorragique avec un taux de mortalité de 20 % en Afrique.

Le génome des arénavirus est segmenté, deux segments sont désignés L pour grand et S pour petit (figure 44). L'ARN est entouré de NP (nucléocapside) et RdRp (L). Les segments du génome ont chacun une structure interne en tige-boucle appelée région intergénique ou IG. Le génome de l'arénavirus code pour quatre protéines. La protéine RdRp (L) et de matrice (Z) sont codées par le grand segment du génome (L). La petite partie du génome S code pour les protéines de nucléocapside NP ainsi que GPC (le précurseur des glycoprotéines formation des spicules).

Pour les virus ambisenses, les segments du génome et de l'antigénome sont utilisés comme des matrices pour synthétiser l'ARNm (Figure 45). Après décapsidation, la RdRp virale utilise l'extrémité 3' de chaque segment du génome pour synthétiser les ARNm renfermant une coiffe à l'extrémité 5. Ces ARNm vont être traduits en protéines L et NP.



**Figure 44. (a)** Structure du génome segmenté des Arénavirus, **(b)** Schemas de réplication des génomes ambisens



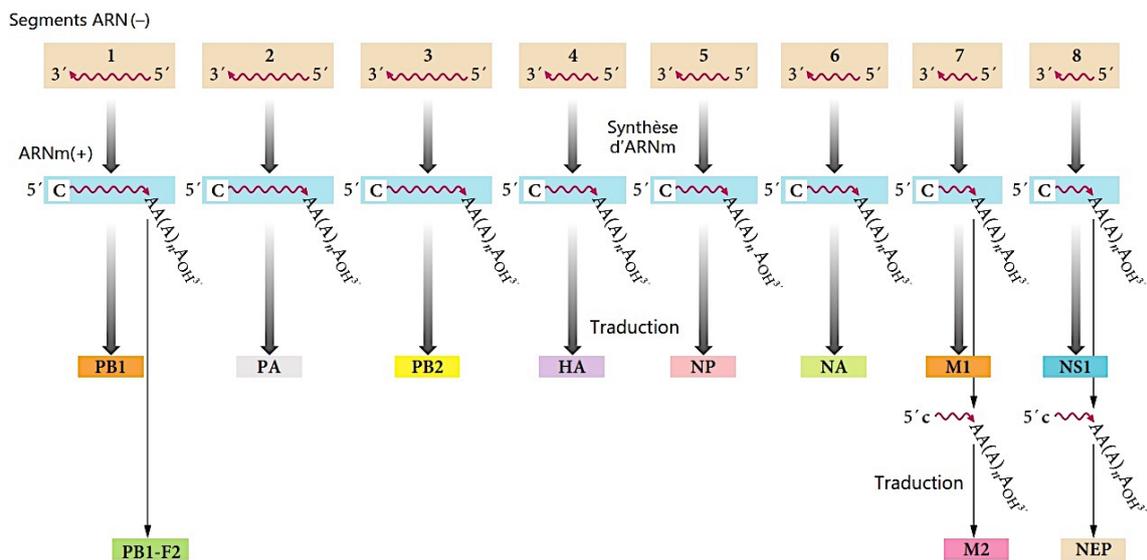
**Figure 45.** Réplication des génomes des Arénavirus

Les structures secondaires du génome sont responsables de la terminaison de la transcription. Une accumulation de protéine NP traduite est un signal pour que la RdRp passe de la synthèse d'ARNm à la synthèse d'antigénomes complets. La RdRp utilise les antigénomes comme modèle pour synthétiser l'ARNm coiffé, la transcription se termine à nouveau dans la région intragénique. Les nouveaux ARNm sont traduits en protéines Z et GPC. D'une autre part,

l'antigénome va servir pour la une synthèse de nouveaux génomes destinés a une encapsidation et formation de nouveaux virions.

Un groupe particulier des virus à ARN - sont les *Orthomyxovirus*, le meilleur exemple est le virus de la grippe, qui à contribuer au développement de la virologie moléculaire et cellulaire et reste un agent pathogène important à ce jour. En particulier, la grippe A qui est responsable des pandémies. La particularité de ce groupe réside dans la présence d'un génome segmenté, huit segments d'ARN (-) (figure 46), d'une taille totale d'environ 14 kb, pour les virus de la grippe A et B, tandis que la grippe C ne comporte que sept segments.

La synthèse des ARN du virus de la grippe se fait dans le noyau, contrairement à la plupart des virus à ARN. Chaque segment d'ARN code pour une protéine, à l'exception des segments M1 et NS1, qui codent pour deux protéines par épissage alternatif.

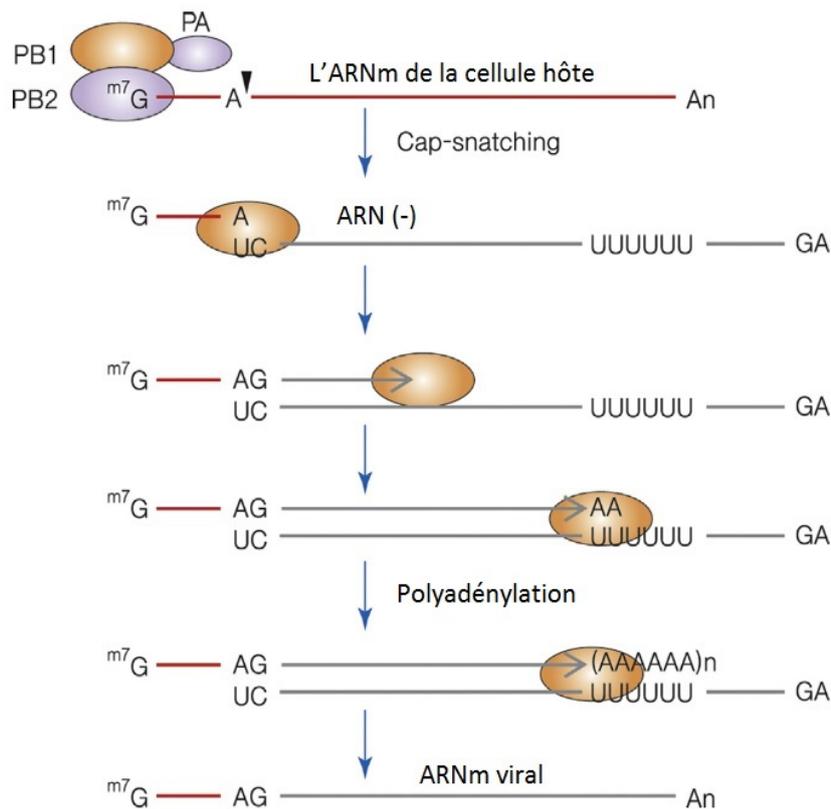


**Figure 46.** Organisation génomique du virus de la grippe

➤ **Transcription :** La plupart des ARN polymérases n'ont pas besoin d'une amorce d'ARN pour l'initiation de la transcription contrairement à la RdRp du virus de la grippe qui nécessite la présence d'une amorce (figure 47). La RdRp du virus de la grippe prend un fragment d'ARN coiffé des ARNm cellulaires et l'utilise comme amorce. Les RdRp virales sont composées de 3 sous-unités : PB1 agit comme une ARN polymérase, PB2 présente une capacité de liaison à la cap, et PA présente une activité endonucléase. L'activité endonucléasique de la PA clive un fragment d'ARN coiffé à partir de l'extrémité 5 des ARNm cellulaires, qui est ensuite utilisé comme amorce pour la transcription de l'ARNm viral. Ce processus est appelé "cap-satching".

La queue poly (A) est transcrite à partir de la matrice pendant la transcription. Une courte séquence de résidus U à l'extrémité 5 de l'ARNv sont copiés à plusieurs reprises pour former la queue (figure 47). Les ARNm viraux résultants sont exportés vers le cytoplasme et utilisés comme ARNm pour la synthèse de protéines virales.

La réplication du génome du virus de la grippe a lieu dans le noyau. Par conséquent, les protéines virales essentielles à la réplication doivent être importées au lieu de la replication. Il faut noter que deux ARN de sens positif (ARNm et ARNc) sont synthétisés en utilisant l'ARN de sens négatif comme modèle. La quantité de PN est le facteur déterminant de la régulation. Par exemple, lorsque le niveau de la protéine NP est faible la synthèse de l'ARNm viral prédomine dans la phase précoce de l'infection. Lorsque la PN s'accumule, la synthèse de l'ARNm est réprimée et la synthèse de l'ARNc est induite. La synthèse de l'ARNc ne nécessite pas d'amorce. L'ARNv naissant est encapsidé par le PN.



**Figure 47.** Transcription de l'ARNm viral via cap-schatching

### 3.3. Virus à ARN double brin

#### 3.3.1. Réovirus

La famille des *Réoviridae* est une grande famille de virus à ARN double brin (tableau XI). Les réovirus ont également des génomes segmentés, (11 à 12 segments), non enveloppés. Les particules sont constituées de deux ou trois couches de capsides icosaédriques. Les segments du génome se trouvent à l'intérieur de la coquille icosaédrique la plus interne. Une caractéristique du cycle de réplication des réovirus est que les segments du génome sont transcrits à partir de la capside. Les produits de l'ARNm quittent la capside par les pores situés aux sommets de la capside.

L'acronyme de réovirus (respiratory enteric orphan virus) a été proposé par Sabin en 1959 pour désigner un groupe de virus largement répandus mais ne pouvant être clairement associés à une pathologie. Ces virus ont été isolés chez des individus présentant des symptômes respiratoires ou entériques très modestes. Chez l'adulte, il est peu probable que les réovirus de mammifères soient pathogènes.

**Tableau XI : Virus à ARN double brin qui infectent les animaux**

Famille	Morphologie du virion	Type du génome
<i>Birnaviridae</i>	Icosaédrique, Nu	Segmenté
<i>Picobirnaviridae</i>	Icosaédrique, Nu	Segmenté
<i>Reoviridae</i>	Icosaédrique, Nu	Segmenté (10-12)

#### A. Structure du virus

Les réovirus tels que les rotavirus sont des virions sphériques nus comportant de nombreuses couches distinctes (figure 48). Le virion mature libéré par les cellules hôtes possède trois capsides concentriques. La couche externe est constituée des protéines VP7 et VP4 (VP4 sont des spicules dont le rôle est l'attachement à la cellule hôte). L'interaction avec les protéases de l'hôte pendant la fixation et la pénétration, libère les protéines externes, laissant derrière elle une DLP qui possède deux capsides concentriques. La couche externe de la DLP est la protéine de capsomère VP6. La DLP est la forme intracellulaire du rotavirus qui a la capacité de synthétiser des acides nucléiques. La libération de la couche VP6, entraîne la formation d'une particule centrale monocouche avec la protéine VP2. Les autres protéines présentes dans le noyau avec l'acide génomique sont VP1 et VP3, qui forment une structure interne qui se projette vers le centre de la particule et donne la forme d'une fleur.

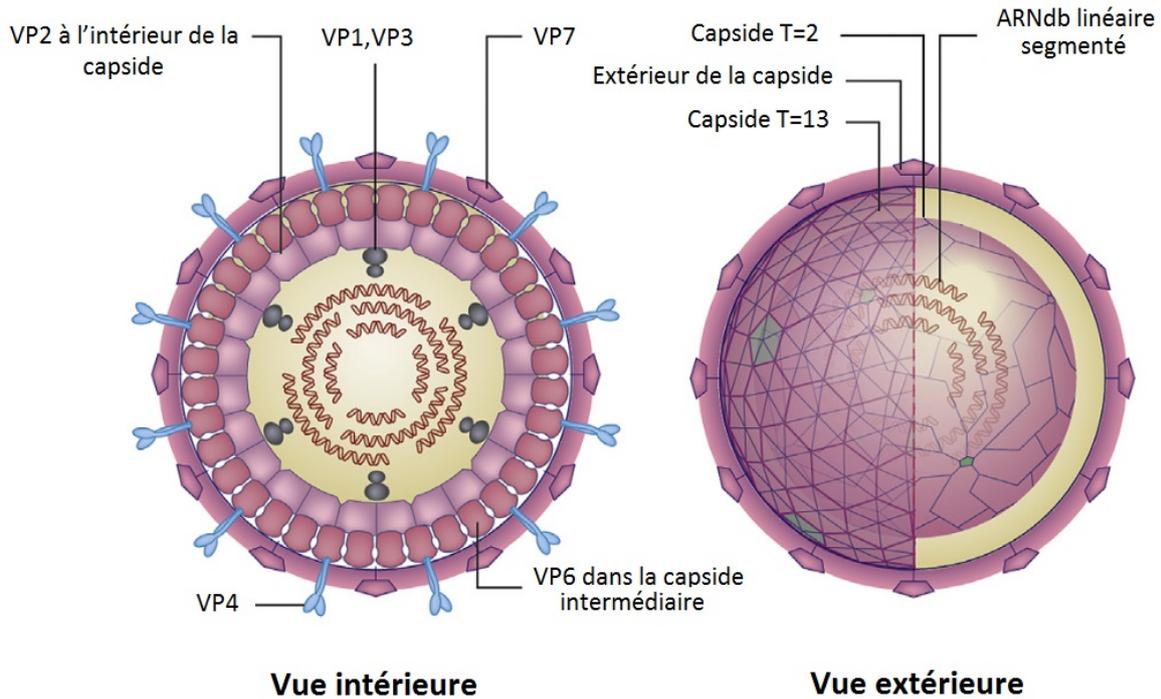


Figure 48. Présentation schématique d'un Rotavirus

### B. Organisation génomique des réovirus

Les génomes des réovirus contiennent de 9 à 12 segments, d'ARN double brin linéaire. Pour la plupart, chaque segment code pour une ou deux protéines (figure 49). La taille des segments du génome varie de 600 à 3000 pb, ils sont numérotés en fonction de leur taille, le segment 1 étant le plus grand. Les ARNm présentent uniquement une coiffe en 5' (Absence de queue poly A). L'ARN à l'intérieur du virion est très ordonné et étroitement associé à des protéines, notamment aux protéines VP1/VP3.

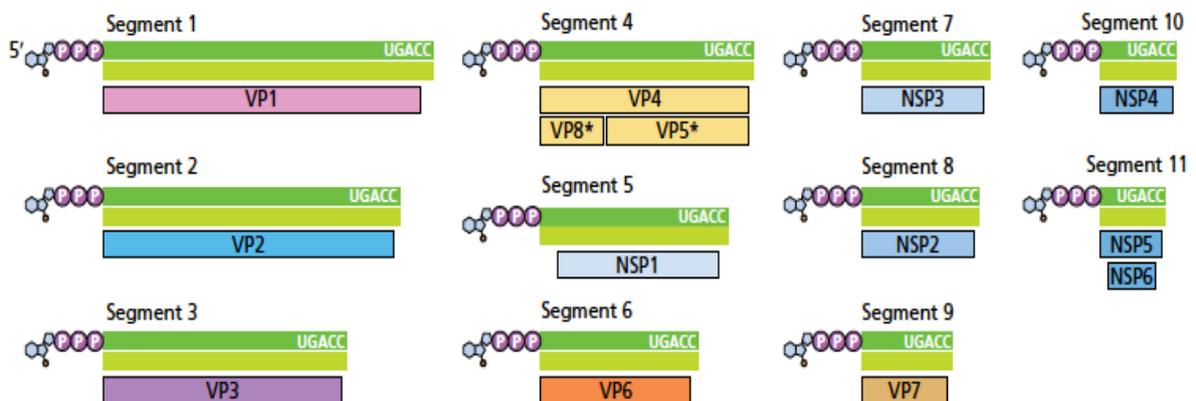


Figure 49. Organisation génomique des Rotavirus

### C. Stratégie de réplication

Le cycle de réplication des rotavirus comprend la transcription et la réplication du génome à l'intérieur de capsides. Les trois étapes se produisent dans le cytoplasme de la cellule hôte (figure 50). La décapsidation active la transcription dans le noyau. Les ARNm viral néo-synthétisés sont libérés par les pores qui se trouvent aux sommets de la capside intérieure, chaque segment du génome est associé à son propre pore et à sa propre transcription.

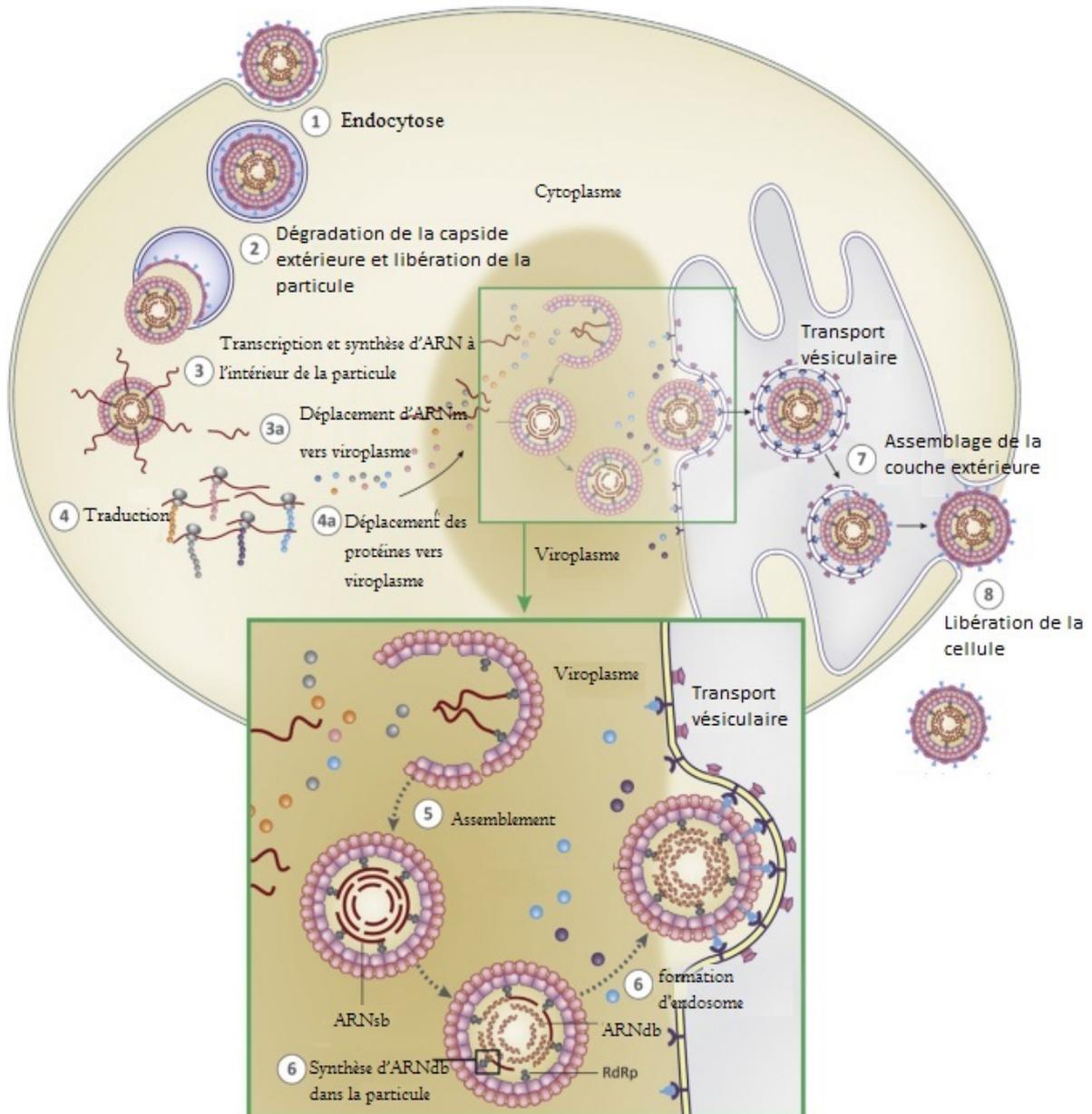


Figure 50. Étapes de réplication chez les Rotavirus

Les ARNm ne sont pas polyadénylés, mais renferment un complexe structure en épingle à cheveux à l'extrémité 3'. À la sortie des noyaux, les ARNm sont traduits. Certains ARNm de rotavirus sont traduits dans le cytosol mais ARNm VP4 et VP7 sont traduits sur le réticulum endoplasmique rugueux (RE), et les protéines y sont glycosylées. Les protéines synthétisées forment des structures denses appelée viroplasma. Les noyaux s'assemblent dans le viroplasma capables de générer des ARNm supplémentaires par transcription. La réplication consiste à la formation du brin complémentaire ARN – ce qui forme un segment d'ADNdb.

#### **4. Virus à ARN intermédiaire ADN**

Le premier événement qui se produit après l'entrée d'un virus à ARN dans une cellule hôte est la traduction ou la transcription. Les rétrovirus possèdent également des génomes d'ARN, mais doivent procéder à une transcription inverse de leur génome. Dans les cellules eucaryote, l'ADN est utilisé comme modèle afin de transcrire de l'ARNm. Les rétrovirus, d'autre part, transportent dans leurs virions une enzyme appelée transcriptase inverse (TR) qui est une ADN polymérase ARN-dépendante. La transcriptase inverse est capable de retranscrire le génome de l'ARNs en ADN linéaire, qui est ensuite intégré dans un chromosome hôte.

Un nom plus ancien pour le groupe " ARN virus qui cause des tumeur " car ils étaient associés aux cancers transmissibles chez les mammifères et les oiseaux. Les rétrovirus peuvent transformer les cellules car ils doivent insérer ou intégrer leurs génomes dans la cellule hôte chromosome, une activité qui est intrinsèquement mutagène. Mais, les rétrovirus sont plus que de simples agents cancérigènes.

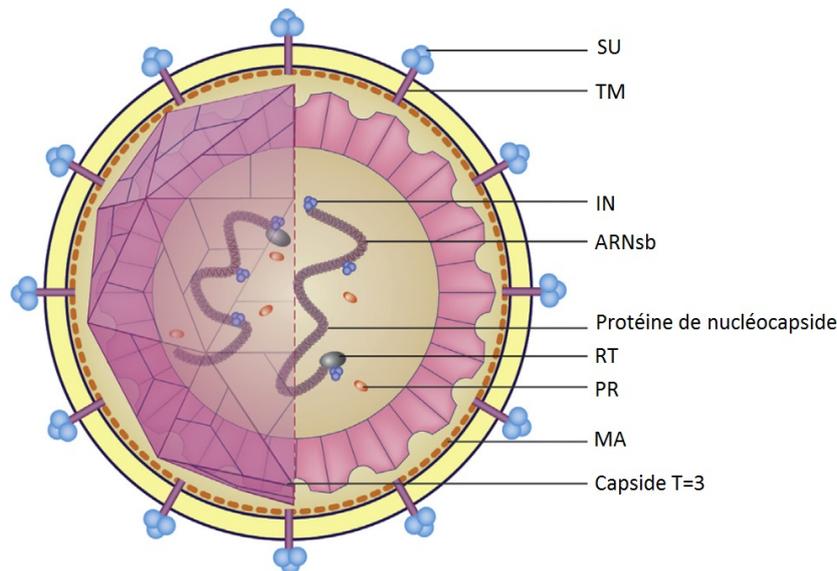
##### **4.1. Les Rétrovirus**

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), découvert il y a quelques décennies, infecte des millions de personnes dans le monde. Il est transmis de personne à personne par le biais de virions infectieux dans le sang et les fluides corporels, endommageant les lymphocytes T. Les rétrovirus modifiés sont utilisés en Génie Génétique et la thérapie génique. Il est clair qu'il y a beaucoup à connaître sur ces virus uniques !

##### **A. Structure du virion**

Les particules des rétrovirus sont enveloppées à capsidie icosaédriques (figure 51). Deux glycoprotéines sont associées à l'enveloppe virale. Une glycoprotéine transmembranaire (TM) qui est ancrée dans l'enveloppe virale et une glycoprotéine de surface (SU) se trouve à l'extérieur du virion. Sous l'enveloppe virale, la protéine matricielle (MA) s'associe aux glycoprotéines

transmembranaires, ainsi qu'à l'enveloppe lipidique. Plus loin dans le virion, la capside est assemblée à partir des protéines de capside (CA). À l'intérieur de la capside se trouvent deux copies identiques d'ARN (coiffées et polyadénylées) constituant le matériel génétique. La capside contient également quelques molécules des enzymes transcriptase inverse (RT), intégrase (IN) et protéase (PR). Deux molécules d'ARNt se trouvent également dans le virion. Ils sont associés à la RT et sont appariés à l'ARN génomique près de son extrémité 5', la séquence est appelée PBS (primer-binding site). Une molécule d'ARNt sert d'amorce pour la synthèse de l'ADN. Certains rétrovirus complexes, tels que le VIH, renferment des protéines supplémentaires au sein de leurs virions. Les protéines telles que la protéine virale R (VPR), la protéine virale U (VPU), et le facteur virale (FIV).



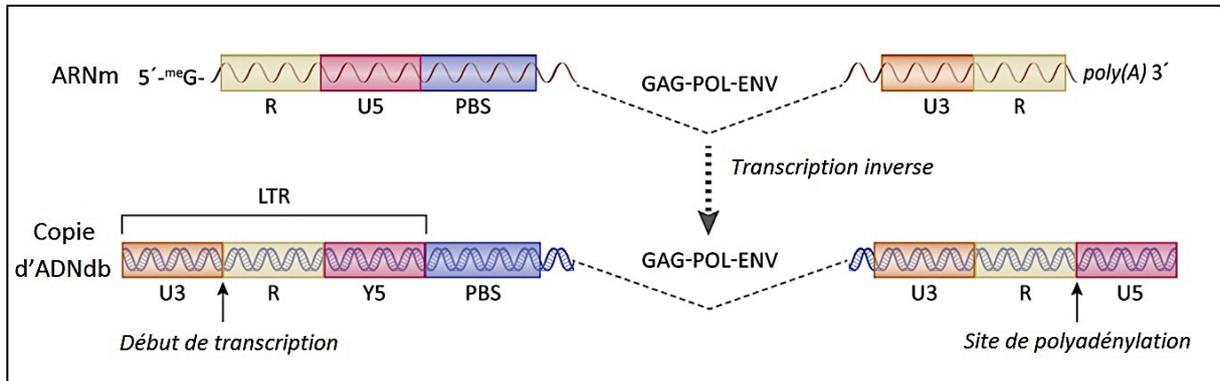
**Figure 51.** Représentation schématique de la structure des Rétrovirus

### B. Organisation génomique des rétrovirus

Les génomes rétroviraux sont des ARNm coiffés en 5' et polyadénylés en 3'. Tous les rétrovirus ont trois gènes principaux (figure 52). Gag (pour group associated antigen) code la polyprotéine GAG. Le gène pol code la polyprotéine polymérase (POL) et env code la polyprotéine enveloppe (ENV), l'ordre de ces gènes est toujours gag-pol-env. Les rétrovirus tels que le VIH possèdent des gènes supplémentaires codant des protéines régulatrices.

À chaque extrémité du génome se trouvent des séquences répétées (R) d'une longueur de 30 à 40 nucléotides, essentielles pour la transcription inverse. De courte séquence appelée U5 et U3 (l'extrémité 5 et 3 respectivement) situées juste en amont des R. Un autre site est présent près de l'extrémité 5 qui est le PBS.

Le produit de la transcription inverse (ADN) est plus long que le génome ARN (figure 52) du a la formation de longues répétitions terminales (LTR) qui encadrent les séquences codantes pour les protéines. Les LTR sont des éléments essentiels pour la transcription et la polyadénylation des rétrovirus ARNm.



**Figure 52.** Structure du génome ARN et ADN après une transcription inverse chez les Rétrovirus

### C. Stratégie de réplication

Les rétrovirus doivent intégrer (insérer) leurs génomes dans l'ADN de l'hôte à des fins de réplication ce qui engendre une perturbation de l'ADN de l'hôte. Les premières études sur les rétrovirus aviaires ont révélé différents mécanismes de transformation : par exemple, le virus du sarcome de Rous (VRS) se transforme rapidement, chaque tumeur est dérivée d'une cellule infectée. Ces rétrovirus transportent un oncogène dans chaque cellule infectée.

#### ➤ Transcription inverse

Le génome de l'ARN sert de modèle pour la synthèse d'une molécule d'ADN db. Bien que deux copies de l'ARN entrent dans la cellule, une seule copie de l'ADNdb est synthétisée. Les étapes de la transcription inverse sont décrites dans la figure 53. Dans ce modèle, une seule copie de l'ARN est présentée. La première étape de la transcription est la liaison de la transcriptase inverse à une région d'ARN double brin formée par l'appariement ARNt avec la région PBS. L'ARNt sert d'amorce à la transcriptase inverse rétrovirale afin de synthétiser l'ADN complémentaire en utilisant comme substrat des désoxyribonucléotides de la cellule hôte. L'enzyme

copie la totalité de l'extrémité 5' de la molécule d'ARN matrice. RNase H dégrade ensuite la majeure partie de l'extrémité 5' de la matrice d'ARN, à l'exception du PBS.

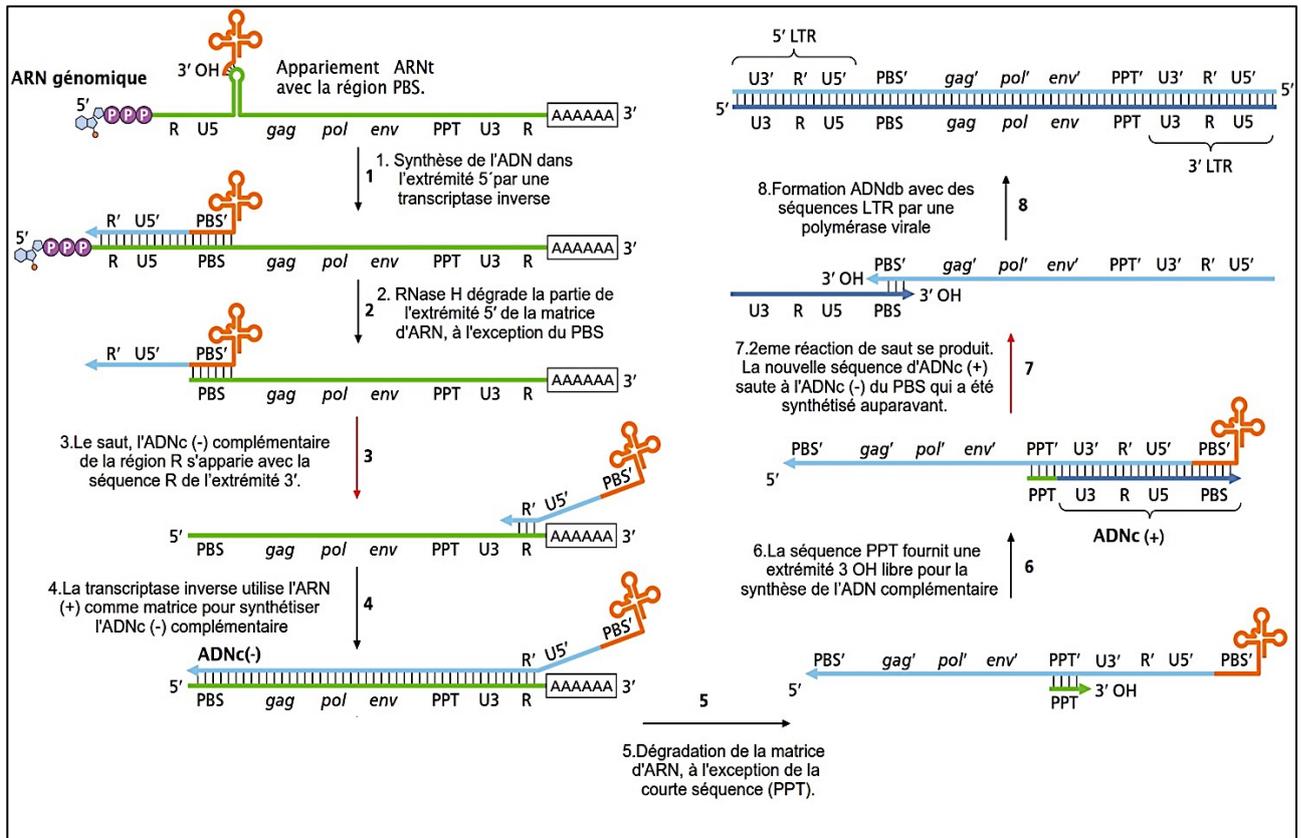


Figure 53. Étapes de la transcription inverse chez les Rétrovirus

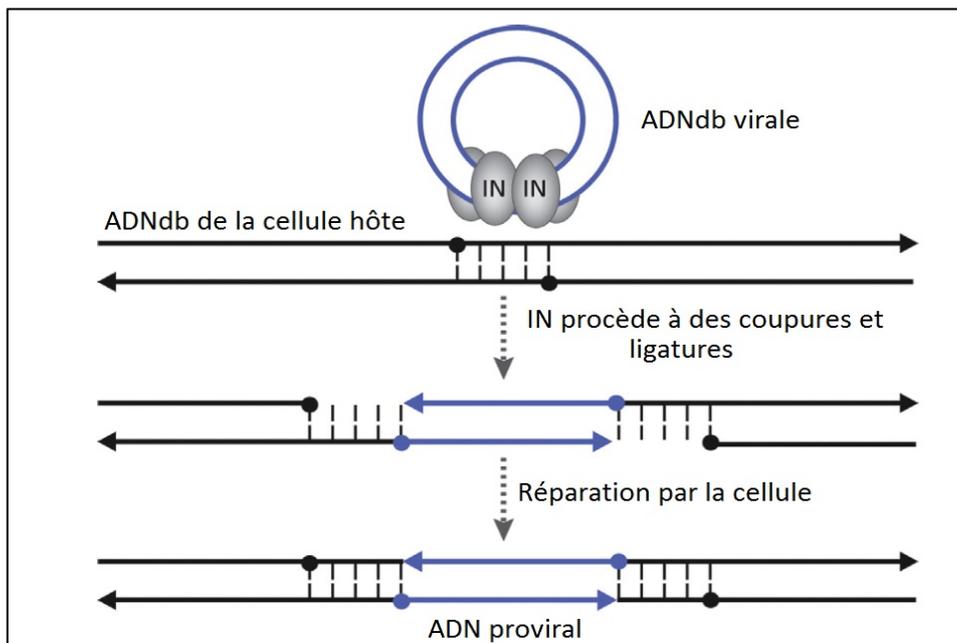


Figure 54. Étapes d'intégration d'ADN viral.

L'étape suivante est décrite comme un saut, dans lequel les liaisons hydrogène de l'ARNt PBS sont rompues et l'ADNc (-) complémentaire de la région R s'apparie avec la séquence d'ARN R (+) adjacente à la queue poly(A) de 3'. La transcriptase inverse utilise le reste de l'ARN (+) comme matrice pour synthétiser l'ADNc (-) complémentaire de tous les gènes codant pour la protéine, tout en dégradant également toute la matrice d'ARN restante, à l'exception de la courte queue polypyrimidine (PPT) près de l'ADNc (-) complémentaire de la séquence U3.

Le fragment d'ARN restant fournit une extrémité 3' OH libre ; la transcriptase inverse utilise cet ADNc (-) comme matrice pour synthétiser un second brin d'ADN (+) en le copiant le long de la séquence jusqu'à l'ARNt. À ce stade, une autre réaction de saut se produit. La nouvelle séquence d'ADNc (+) saute à l'ADNc (-) du PBS qui a été synthétisé auparavant.

Cet appariement fournit deux extrémités 3'OH libres la transcriptase inverse copie les deux brins, ce qui donne un ADNdb qui est avec une séquence répétée aux extrémités 3' et 5', cette séquence est composée de U3, R et U5. Cette séquence répétée porte un nom de LTR. La reverse transcriptase et d'autres protéines du virion (CA (capside) et IN (intégrase)) restent associées à l'ADN lors de sa synthèse, formant ce que l'on appelle le complexe de préintégration (PIC). Le PIC traverse activement le pore nucléaire.

### ➤ **Intégration**

L'expression du gène viral ne peut avoir lieu avant que l'ADN viral ne soit inséré dans un chromosome de la cellule hôte, le processus est catalysé par l'enzyme intégrase (présente dans le virus). IN est lié aux extrémités de la molécule d'ADNds linéaire (figure 54). L'IN exerce trois activités enzymatiques :

1. Une activité exonucléasique qui coupe 2- 4 nt aux extrémités 3' de la molécule d'ADNds viral.
2. Une activité endonucléasique effectue une coupe dans l'ADN de la cellule hôte.
3. Une activité ligase qui relie l'ADN viral à l'ADN de la cellule hôte (ligature). Une intégration réussie nécessite également des enzymes de la cellule hôte afin de remplir les lacunes aux extrémités de la molécule nouvellement intégrée.

L'intégration peut être considérée comme la dernière étape de la phase précoce du cycle de réplication du rétrovirus. Le génome viral est un gène de la cellule hôte qui peut être transmis aux cellules filles.

➤ **Transcription du ARNm rétroviral**

Le LTR rétroviral contrôle la transcription du provirus. Les transcrits sont synthétisés par le complexe ARN Pol II de l'hôte. La transcription est régulée par des séquences dans le LTR (U3, R et U5). Les promoteurs présents dans la séquence U3 sont des séquences similaires à celles des gènes eucaryotes et permettent ainsi le recrutement de nombreux facteurs cellulaires dont l'ARN polymérase II. Celle-ci se fixe au début de la séquence R ou s'initie la transcription.

**5. Virus à ADN intermédiaire ARN**

Qu'il s'agisse d'ARN ou d'ADN, tout virus qui effectue une transcription inverse est appelé virus rétroïde. Deux familles de virus à ADN entrent dans cette catégorie, les *Caulimoviridae*, qui infectent les plantes, et les *Hepadnaviridae*, qui infectent les animaux.

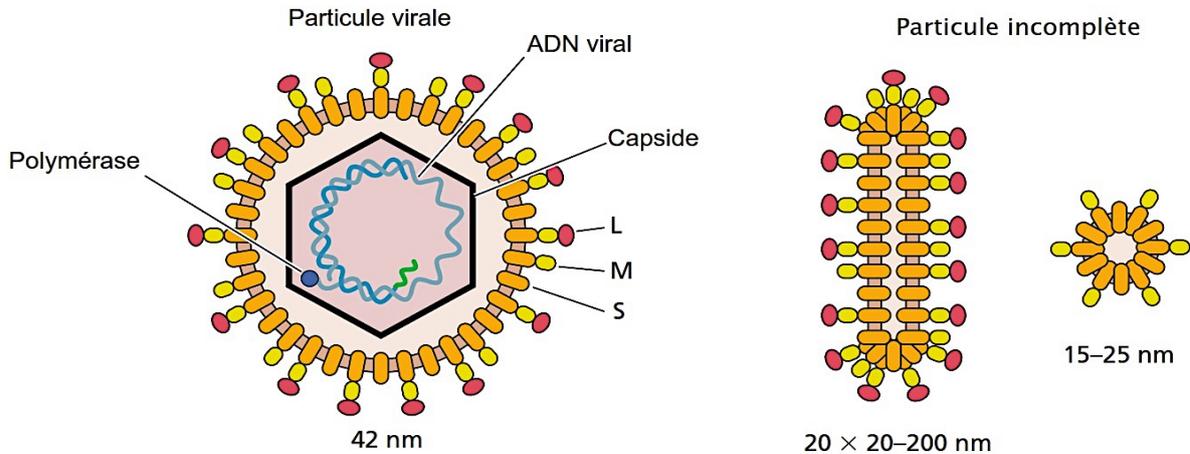
**5.1. Hepadnavirus**

L'organisation mondiale de la santé (OMS) estime que 240 millions de personnes dans le monde sont chroniquement infectées par le virus de l'hépatite B (VHB) et que plus de 686 000 personnes meurent chaque année des suites de complications comprenant la cirrhose et le cancer du foie. Le VHB, membre de la famille des *Hepadnaviridae*, est l'un des nombreux virus de l'hépatite humaine. Le VHB est l'agent étiologique de l'hépatite B. Le VHB est hautement infectieux et se transmet par le sang et les liquides organiques. Le virus infecte le foie et peut provoquer l'hépatite, l'inflammation du foie. Environ 5 % des infections par le VHB deviennent un problème chronique à long terme, infections pouvant entraîner des cicatrices sur le foie (cirrhose) et même le cancer du foie.

**A. Structure du virion**

Les hépadnavirus sont des particules enveloppées d'un diamètre de 42 nm. L'enveloppe contient trois glycoprotéines, les protéines de surface grande (L), moyenne (M) et petite (S). L'enveloppe entoure une capsidie icosaédrique, T=4, les capsides ont un diamètre de 34 nm (Figure 55). Le génome de l'ADN partiellement double brin. En plus des virions infectieux, deux autres types de particules sont présentes dans le sang des patients infectés de façon persistante. Elles peuvent être présentes en très grande quantité. Les plus abondantes (jusqu'à  $10^{12}$  particules par ml de sérum) sont des particules de 20 nm qui sont largement composées de protéines de surface. Les filaments ou les bâtonnets plus longs sont d'environ 20 nm de diamètre et contiennent des

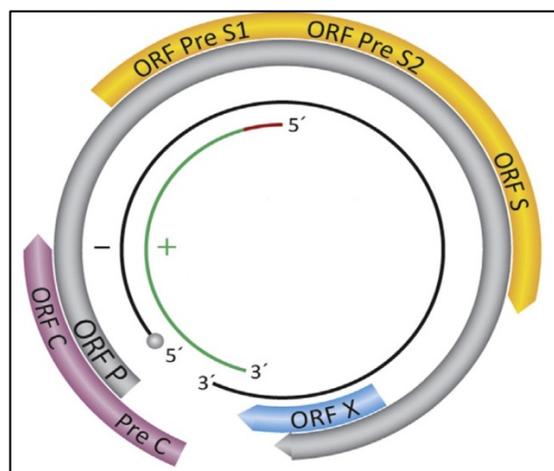
lipides et des protéines de surface. Aucun de ces types de particules ne contient une capsidie ou d'ADN, ils sont donc non infectieux.



**Figure 55 :** Représentation schématique des structures du virus de l'hépatite B

### B. Organisation génomique des Hépadnavirus

Le génome du VHB est assez petit (3,2 kbp), au sein des virions, les génomes des hépadnavirus ont une forme inhabituelle : Il s'agit de cercles d'ADN partiellement double-brin (figure 56). Le brin d'ADN le plus long est le brin non codant ou négatif ; il contient de courtes répétitions directes (r) à ses extrémités. Le brin négatif de l'ADN est lié de manière covalente à une protéine à l'extrémité 5'. Le brin codant ou plus de l'ADN est de longueur variable, mais il est toujours incomplet (plus court que le brin négatif). Le brin codant est lié à un oligonucléotide d'ARN à son extrémité 5. Une fois transféré au noyau, le génome circulaire d'ADN est converti à un cercle fermé (ccc) d'ADN qui s'associe aux histones et autres protéines cellulaires. Le génome du VHB comporte quatre cadres de lecture ouverts (ORF) dont le plus long des ORF code la polymérase (P).



**Figure 56.** Structure du génome chez les Hépadnavirus

## C. Stratégie de réplication

### ➤ Transcription

Dans le noyau, le génome du VHB est converti en une molécule circulaire fermée de manière covalente (ADNc) qui s'associe aux histones et autres protéines cellulaires. Bien que les détails ne soient pas connus, il semblerait que les enzymes de réparation de l'ADN cellulaire sont responsables de la génération de l'ADNc.

L'ADNc est maintenu en tant qu'épisome stable dans le noyau. Il est transcrit par l'ARN polymérase II de la cellule hôte pour générer un ensemble d'ARNm polyadénylés et coiffés. Quatre promoteurs ont été identifiés sur le génome du VHB, mais les sites de départ de la transcription sont variables, formant un ensemble plus complexe d'ARNm.

L'ARNm preC code pour la protéine E, une protéine sécrétée qui ne se trouve pas dans les virions, mais qui est présente dans le sang des patients infecté. L'ARNm pg est légèrement plus petit que l'ARNm preC et est utilisé pour produire les protéines C et P. L'ARNm pg est également la matrice pour la transcription inverse. L'ARNm PreS1 est utilisé pour produire la protéine Large S alors que l'ARNm S est utilisé pour produire les protéines S moyennes et petites.

### ➤ Réplication du génome

Les génomes des hépadnavirus sont produits par transcription inverse, elle se produit dans le cytoplasme et elle est étroitement liée à la formation de la capsidie. Les génomes peuvent être synthétisés au sein de capsides nouvellement formées. Ainsi, la synthèse du génome commence par la transcription de l'ARNm pg polyadénylé et coiffé, qui sert de matrice.

Cet ARNpg a la propriété intéressante d'être à la fois traduit et utilisé comme matrice pour la synthèse de l'ADN génomique. Lorsque l'ARN est traduit, la protéine capsidiale s'accumule par rapport à la polymérase. Les caractéristiques de l'ARNp qui sont nécessaires à la réplication du génome comprennent des séquences et des structures spécifiques (figure 57). Tout d'abord, il y a trois répétitions directes, l'une à l'extrémité 5' et les deux autres à l'extrémité 3'. Deux d'entre elles sont parfaitement identiques dans leur séquence et sont désignées DR1, tandis que la troisième a quelques paires de bases différentes et est désignée DR2. Il existe également deux copies d'une séquence appelée epsilon ( $\epsilon$ ). Les séquences epsilon se plient en une boucle de tige. Ces caractéristiques de l'ARNpg permettent une synthèse discontinue du génome. Dans les capsides de maturation, l'ARNpg et une molécule de P sont co-localisées. La protéine P possède trois grands domaines qui jouent des rôles différents au cours de la réplication du génome.

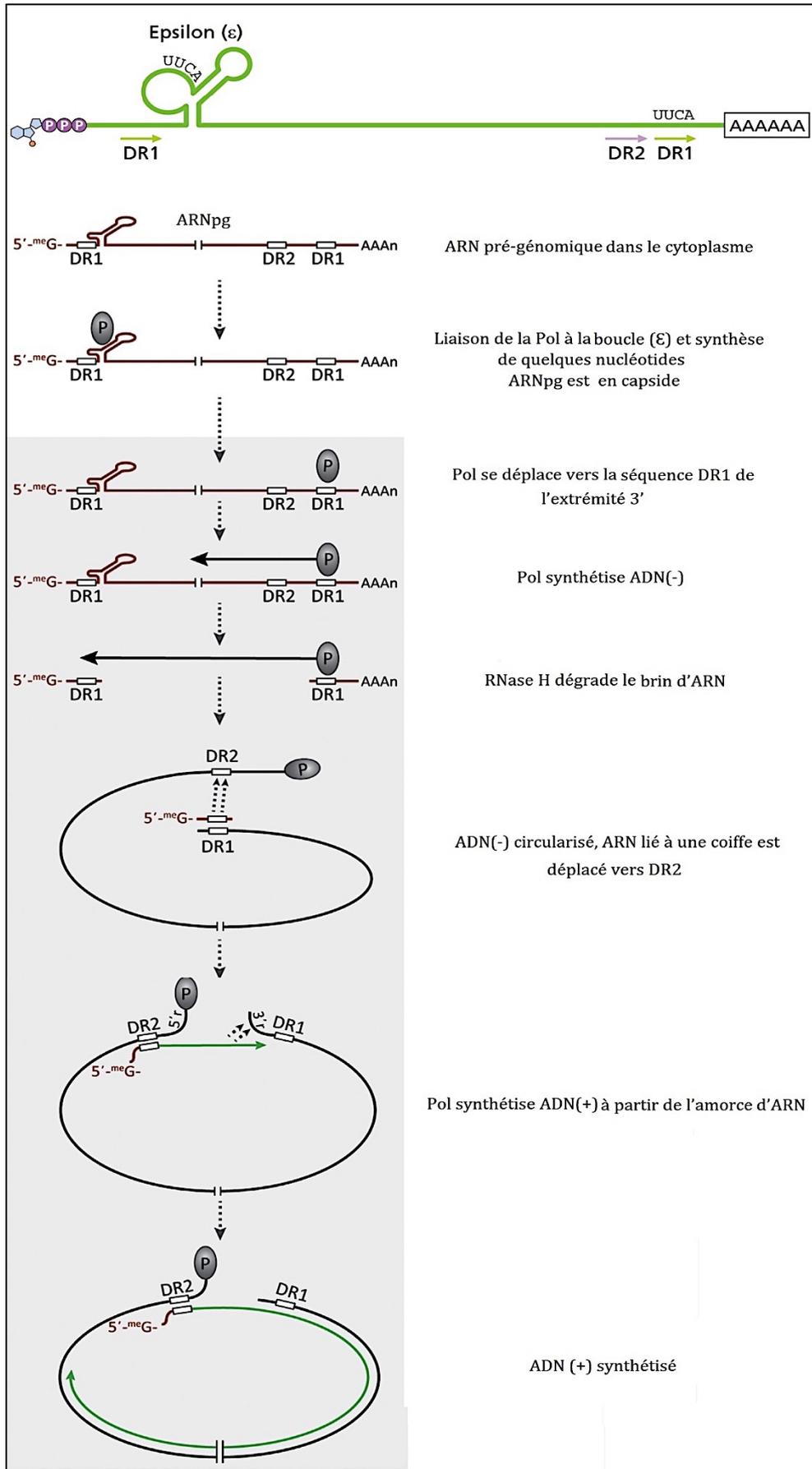


Figure 57. Réplication du génome chez les Hépadnavirus

1. Premier domaine qui fournit une liaison covalente à un seul nucléotide qui sert d'amorce pour la réplication.
2. Le second jouera un rôle de catalyseur, en étendant l'amorce de la protéine tout en synthétisant l'ADN et en étendant d'autres molécules d'ARN et d'ADN au fur et à mesure qu'elles se produisent au cours du processus de transcription inverse.
3. Troisième domaine a une activité de RNase H qui dégrade la composante ARN des hybrides ADN-ARN.

La réaction d'amorçage se produit dans la région epsilon du côté DR1 à l'extrémité 5'. Elle conduit à la formation d'une liaison covalente entre un résidu tyrosine de la P et dGMP de nucléotide déjà présent sur la boucle, puis synthèse d'amorce. L'amorce se déplace vers la séquence DR1 de l'extrémité 3' afin d'allonger vers l'extrémité 5' de la ARNm pg. La RNase H dégrade l'ARN de la molécule hybride ADN/ARN à l'exception d'un fragment d'ARN (18 nt) lié à une coiffe qui va amorcer pour la synthèse du brin (+) de l'ADN. En effet, cet oligonucléotide est transféré vers la région 5' du brin d'ADN (-) où les régions DR1 et DR2 s'apparient. De plus, il y a circularisation du brin (-) par appariement des régions DR1 qui permet à la polymérase de synthétiser le brin (+).

Les nucléocapsides matures ont deux devenir distincts. D'une part, elles peuvent interagir avec les protéines de surface situées au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique pour conduire à l'exocytose de virions infectieux. D'autre part, elles peuvent être recyclées vers le noyau de la cellule afin d'amplifier le nombre de copies d'ADNccc dans le noyau.

### Questions cours

1. Se basant sur la nature d'acide génomique et les enzymes impliqués, définir les stratégies de réplication des sept classes de Baltimore.
2. Quels sont les exigences générales pour qu'un virus puisse créer de nouveaux virions ?
3. Dresser un tableau qui indique le lieu de transcription des virus pour chacune des sept classes de Baltimore.
4. Expliquez pourquoi les virus à ARN (-) doivent transporter leur propre RdRp au sein de leurs virions contrairement aux ARN (+).
5. Énumérez les étapes de la transcription inverse et l'intégration d'un génome de rétrovirus.
6. Décrire les étapes de la réplication du génome de l'HBV.
7. Quelles classes de virus sont les plus susceptibles d'introduire mutations au cours de la réplication du génome ?
8. Le VIH et le VHB utilisent tous deux la transcription inverse. Expliquer comment elle est utilisée différemment dans la réplication de ces deux virus.
9. Donner les caractéristiques structurales dans les virus à ARN (+) classe IV et expliquer leurs fonctions.
10. Pourquoi une prolifération cellulaire dérégulée et un blocage de l'apoptose sont-ils courants dans la plupart des tumeurs malignes ? expliquer.

## V.

# SARS-CoV-2

## CONTENU

- 1/ Origine de SARS-CoV-2
- 2/ Découverte des coronavirus
- 3/ Classification
- 4/ Structure du virion
- 5/ Structure du génome
- 6/ Cycle de réplication
- 7/ Symptômes
- 8/ Voies de transmission
  - Questions cours

## 1. ORIGINE DE SARS-CoV-2

Le 31 décembre 2019, l'Autorité sanitaire chinoise a alerté l'Organisation mondiale de la santé (OMS) sur plusieurs cas de pneumonie d'étiologie inconnue dans la ville de Wuhan, dans la province de Hubei, en Chine centrale. Des cas avaient été signalés depuis le 8 décembre 2019, de nombreux patients qui travaillaient ou vivaient dans les environs du marché de gros de fruits de mer de Huanan. Le 7 janvier 2020, un nouveau coronavirus, initialement abrégé en 2019-nCoV par l'OMS, a été identifié à partir d'un prélèvement de gorge d'un patient. Cet agent pathogène a ensuite été nommé par l'OMS coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) dans la famille des coronavirus, et la maladie coronavirus 2019 (COVID-19). En janvier 2020, 30.7736 cas confirmés et 12.167 cas suspects avaient été signalés en Chine, 82 cas confirmés avaient été détectés dans 18 autres pays. Le même jour, l'OMS a déclaré que les foyers du SRAS-CoV-2 constituaient une urgence de santé publique de portée internationale. Le COVID-19 est infectieux avec un taux de mortalité relativement élevé. La pandémie de SRAS-CoV-2 a marqué la troisième introduction zoonotique d'un coronavirus hautement pathogène dans la population humaine (figure 58).

Bien que les précédentes épidémies de coronavirus SRAS-CoV et MERS-CoV aient fait prendre conscience de la nécessité d'interventions thérapeutiques ou préventives, aucun traitement à l'efficacité prouvée n'est disponible à ce jour. Le développement de stratégies d'intervention efficaces repose sur la connaissance des mécanismes moléculaires et cellulaires des infections à coronavirus, ce qui souligne l'importance de l'étude des interactions virus-hôte.

### Covid 19 : plus de 100 000 morts dans le monde

En un petit peu plus de 100 jours, plus d'1,7 million de contaminations ont été détectées dans le monde

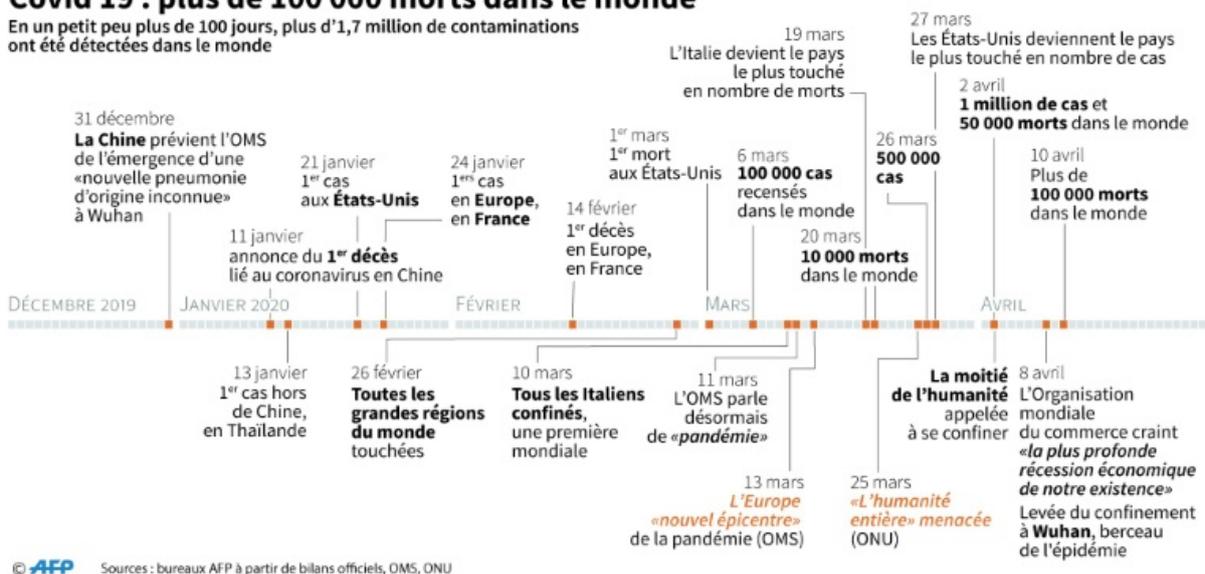


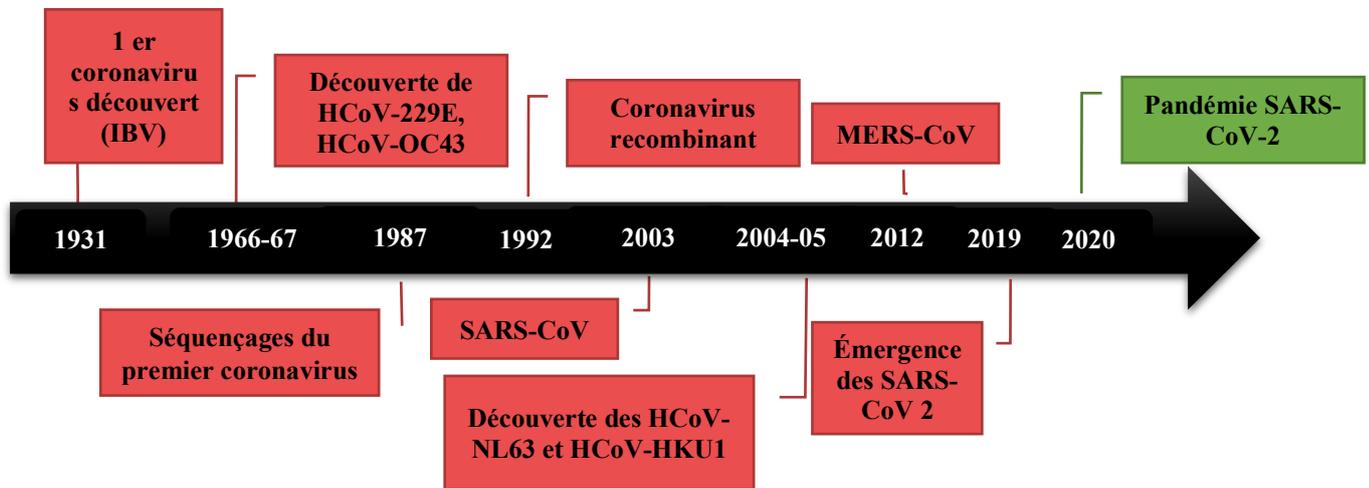
Figure 58 : SARS-CoV 2 : Le point sur la pandémie dans le monde

## 2. Découverte des Coronavirus

Le Coronavirus (Covs) est une grande famille de virus connue depuis longtemps pour infecter une grande variété d'espèces de mammifères et d'oiseaux. En 1931, le virus de la bronchite infectieuse aviaire (IBV) a été le premier coronavirus à être découvert. Plus tard, en 1966 et 1967, les premiers coronavirus humains, HCov-229e et HCov- OC43, ont été découverts (Figure 59).

La première séquence complète du génome du coronavirus est déterminée en 1987, les premiers coronavirus recombinants sont obtenus en 1992. L'émergence zoonotique du coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS- Cov) et l'épidémie de SARS qui a suivi en 2002-2003 ont provoqué 8 000 cas de SARS recensés, dont 10 % de taux de mortalité. La transmission interhumaine se produisant principalement après l'apparition des symptômes. Des mesures de santé publiques, ont permis de contenir la propagation internationale de l'épidémie

de SARS suivie d'une augmentation du dépistage et du séquençage du virus, ce qui a permis d'identifier les virus HCoV- NL63 et HCoV- HKU1.



**Figure 59:** Chronologie de la découverte des coronavirus

En 2008, des vésicules à double membrane induites par les SARS- Cov ont été mises en évidence pour la première fois. L'émergence d'un deuxième coronavirus hautement pathogène d'origine zoonotique, le Mers- Cov, a entraîné plus de 2 500 cas de Mers chez l'homme depuis 2012, associés à des lésions pulmonaires induites par le virus et à des manifestations cliniques graves (taux de mortalité de 36 %).

Récemment, le SARS-Cov-2 pathogène s'est rapidement répandu chez l'Homme. En octobre 2020, plus de 40 millions de cas de COVID-19 ont été déclarés dans plus de 200 pays, causant plus d'un million de morts. Sars-Cov-2 vise à la fois les tissus des voies respiratoires supérieures et inférieures et la transmission se produit avant même l'apparition des symptômes.

### 3. Classification

SARS-CoV-2 est un membre de la famille des *Coronaviridae* et de l'ordre des *Nidovirales*. La famille se compose de deux sous-familles, *Coronavirinae* et *Torovirinae* et les membres de la sous-famille *Coronavirinae* sont subdivisés en quatre genres (Figure 60):

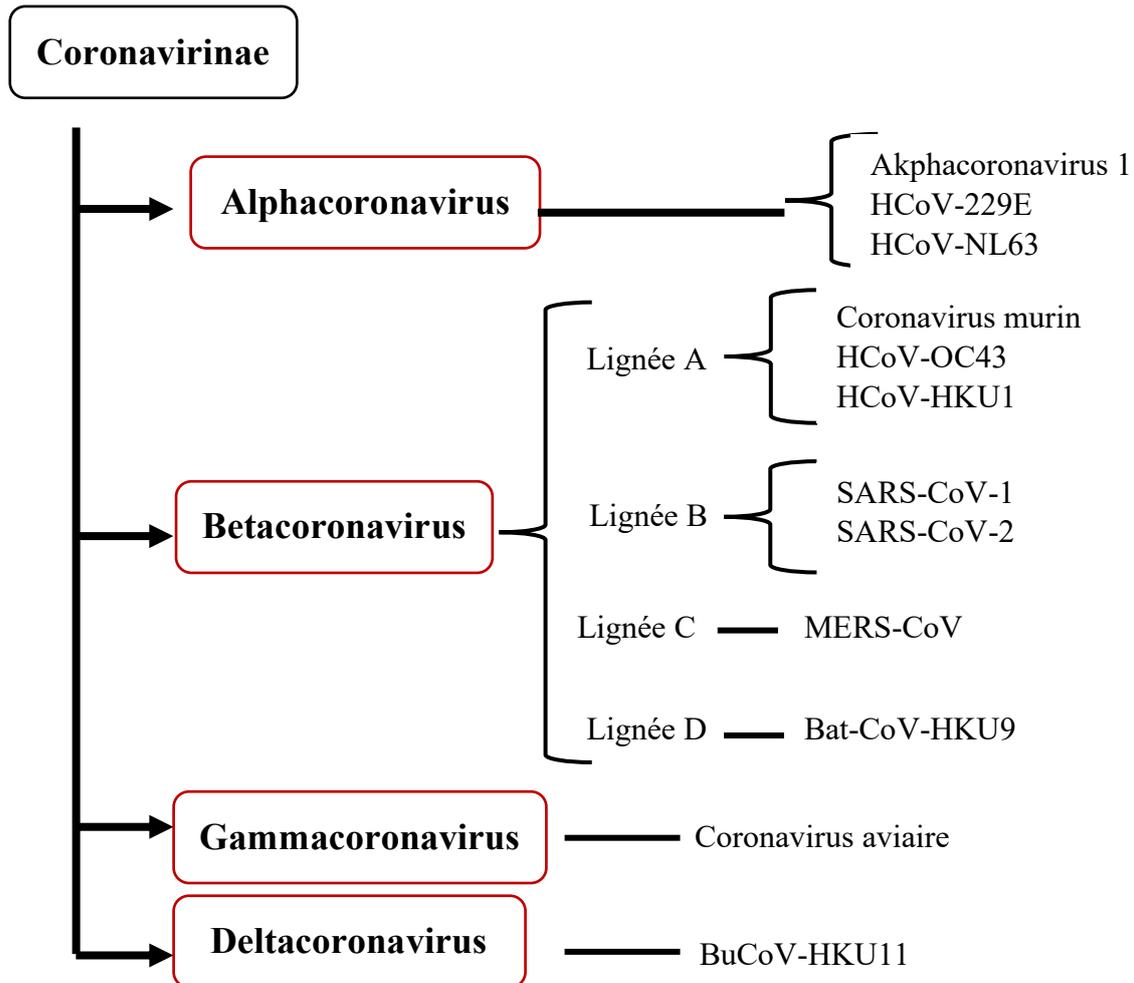


Figure 60 : Phylogénie simplifiée des coronavirus humains (HCoV).

1. Alphacoronavirus contient le coronavirus humain (HCoV);
2. Bêtacoronavirus comprend le coronavirus humain du syndrome respiratoire aigu (SARS-HCoV) et le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) ;
3. Gammacoronavirus comprend les virus des baleines et des oiseaux et ;
4. Deltacoronavirus comprend les virus isolés chez les porcs et les oiseaux

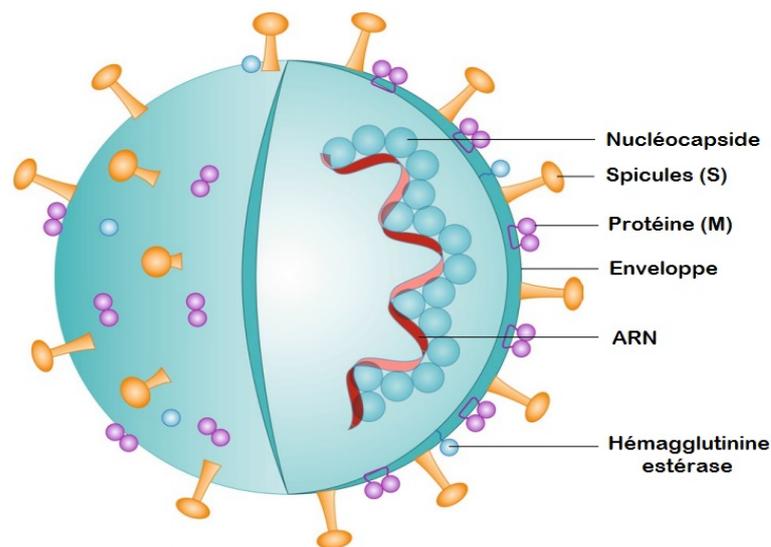
Le CoV-2 du SRAS appartient au bêtacoronavirus avec deux virus hautement pathogènes, le CoV du SRAS et le CoV MERS.

#### 4. Structure du virion

Le SRAS-CoV-2 est isolé à partir d'échantillons nasopharyngés et oropharyngés. La microscopie électronique a révélé la morphologie spécifique du coronavirus du SRAS-CoV-2 avec une taille des particules du virus allant de 70 à 90 nm. En raison de la grande similitude

des séquences, la structure du CoV-2 du SRAS est supposée être la même que celle du CoV du SRAS.

La nucléocapside, hélicoïdale, formée de la protéine de capsid (N) complexée à l'ARN viral, est protégée par une enveloppe phospholipidique dans laquelle sont enchâssées les glycoprotéines de surface (S, M et E) (Figure 61). La protéine S est la protéine qui lie le récepteur cellulaire du SARS-CoV-2 (ACE2) et permet l'entrée dans la cellule. Elle est formée de deux sous-unités : S1 qui contient le domaine de liaison au récepteur cellulaire, et S2 qui est essentiel pour la fusion du virus à la membrane cellulaire.



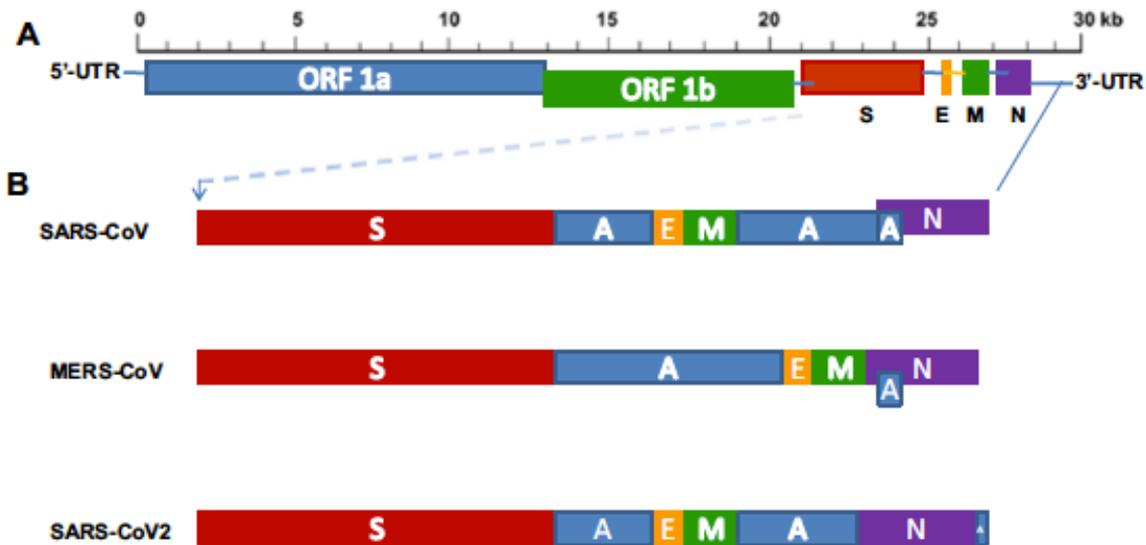
**Figure 61 :** Représentation schématique de la structure du SARS-CoV-2

### 5. Structure du génome

Le génome est un ARN monocaténaire à polarité positive, la taille du génome des coronavirus est comprise entre 26 et 32 kb et comprend 6 à 11 cadres de lecture ouverts (ORF). Le premier ORF comprend environ 67% du génome qui code pour 16 protéines non structurales (nsps), tandis que les autres ORF codent pour des protéines accessoires et structurales. Le génome du SRAS-CoV-2 ne contient pas le gène de l'hémagglutininestérase. Cependant, il comprend deux régions non traduites (UTR) aux extrémités 5' et 3' (figure 62). La variation de séquence entre le CoV-2 et le CoV-SARS n'a révélé aucune différence significative dans les ORF et les nsp. Les nsps comprend deux protéases virales, dont la protéase de type papaine (nsp3), la protéase de type chymotrypsine, de type 3C ou principale (nsp5), l'ARN polymérase ARN dépendante (nsp12), l'hélicase (nsp13) et d'autres susceptibles d'être impliquées dans la transcription et la réplication du SARS-CoV-2.

En plus des nsps, les quatre principales protéines structurales sont la glycoprotéine de surface ou spicules (S), la protéine de nucléocapside (N), l'enveloppe (E) et les protéines accessoires

codées par les ORF. La protéine M comprend trois domaines, le domaine glycosylé N-terminal, transmembranaires (TM) et un C-terminal.



**Figure 62 :** Schéma d'organisation génomique de SARS-CoV, MERS-CoV et SARS-CoV- 2.

Les protéines M et E sont nécessaires à la morphogenèse, à l'assemblage et au bourgeonnement, alors que la glycoprotéine S est une protéine virale de fusion comprenant deux sous-unités S1 et S2. Génétiquement, COVID-19 est similaire au CoV SRAS (environ 79%) et MERS-CoV (environ 50%)

## 6. Cycle de réplication

### 6.1. Attachement et pénétration du virus dans la cellule hôte

Le mécanisme d'infection cellulaire le plus connu du CoV-2 du SRAS est médié par le récepteur cellulaire ACE2 (conversion de l'angiotensine 2) dont la principale fonction est la dégradation de l'angiotensine II en angiotensine 1-7 (figure 63), de manière similaire au SRAS-CoV. Comme ce récepteur se trouve principalement dans l'épithélium humain des poumons et de l'intestin grêle, le CoV-2 du SRAS est plus susceptible d'infecter les voies respiratoires et gastro-intestinales.

L'expression de l'ACE2 a également été trouvée dans les glandes vésiculeuses séminale, les tubules rénaux, les cardiomyocytes, les cellules de Sertoli testiculaires et les cellules de Leydig. En outre, il a été suggéré que le cerveau pourrait également être infecté par ce virus, car les patients atteints de COVID-19 présentent des signes neurologiques, tels que l'hyposmie aux

premiers stades de l'infection, mais aussi des nausées, des vomissements, des maux de tête et des lésions cérébrales dans les situations graves.

Le L-SIGN (CD209L) peut être un récepteur potentiel de CoV-2 mais moins exploré. C'est une glycoprotéine transmembranaire de type II de la famille des lectines, principalement exprimée dans les cellules épithéliales alvéolaires pulmonaires humaines de type II et les cellules endothéliales. Il a été démontré que ce récepteur sert de médiateur pour l'entrée du SRAS-CoV dans les cellules hôtes.

La glycoprotéine S exposée en surface est le premier composant viral qui interagit avec les cellules hôtes, codée par le gène S, la région la plus variable du génome du SRAS-CoV. La protéine S est un composant majeur qui assure la liaison, la fusion et l'entrée ultérieure du virus dans les cellules cibles. Elle comprend deux unités fonctionnelles principales.

La sous-unité S1 du CoV-SARS-2 contient le domaine de liaison au récepteur (RBD : receptor-binding domain), dont l'affinité pour la liaison au récepteur de l'hôte varie selon les différents CoV. La sous-unité S2 du CoV-2 du SRAS est impliquée dans la fusion du virus avec la membrane de la cellule hôte. Cette fusion nécessite l'activation de S par le clivage au niveau de la jonction S1/S2 et d'un autre site de S2, notamment réalisée par la protéase membranaire TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2). Dans le cas du SARS-CoV-2, l'ajout d'un site de clivage furine permet un clivage des sous unités S1/S2 dès la biosynthèse virale.

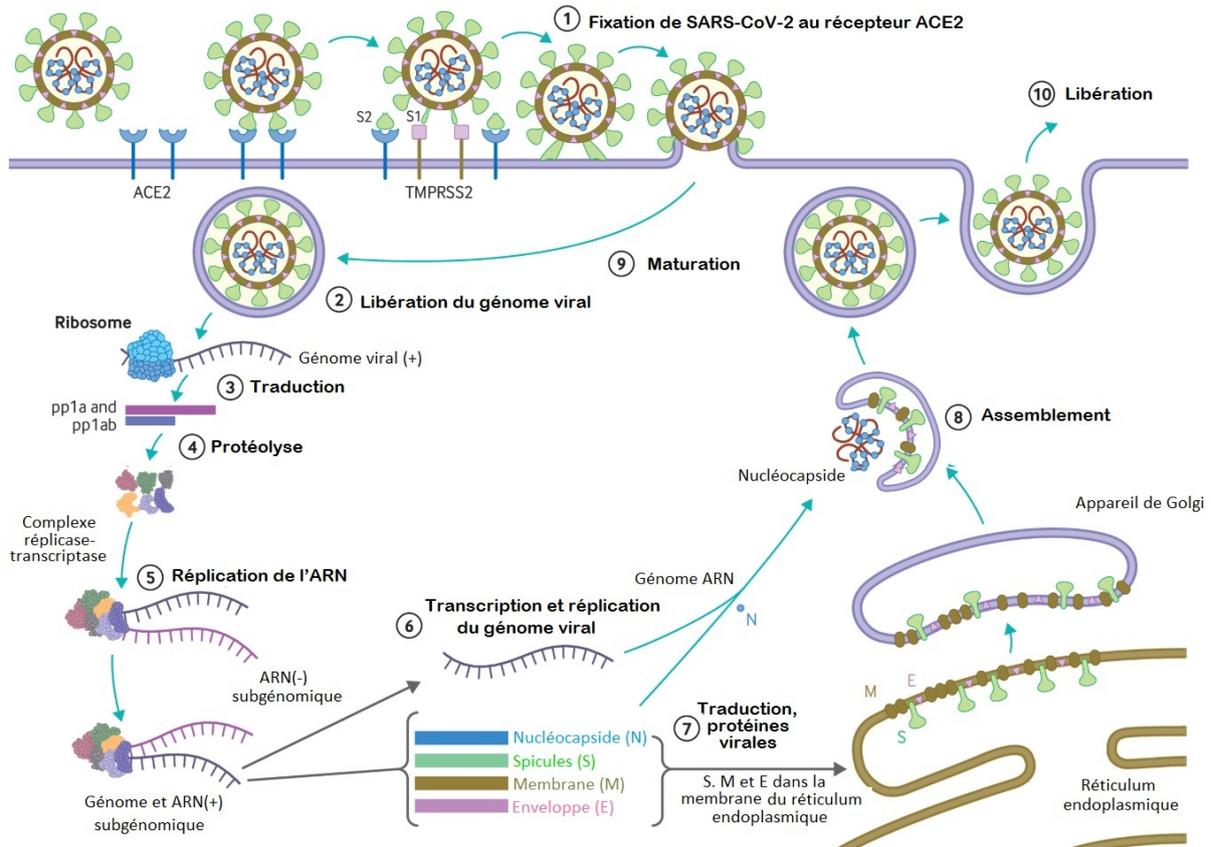


Figure 63: Cycle de réplication chez SARS-CoV-2

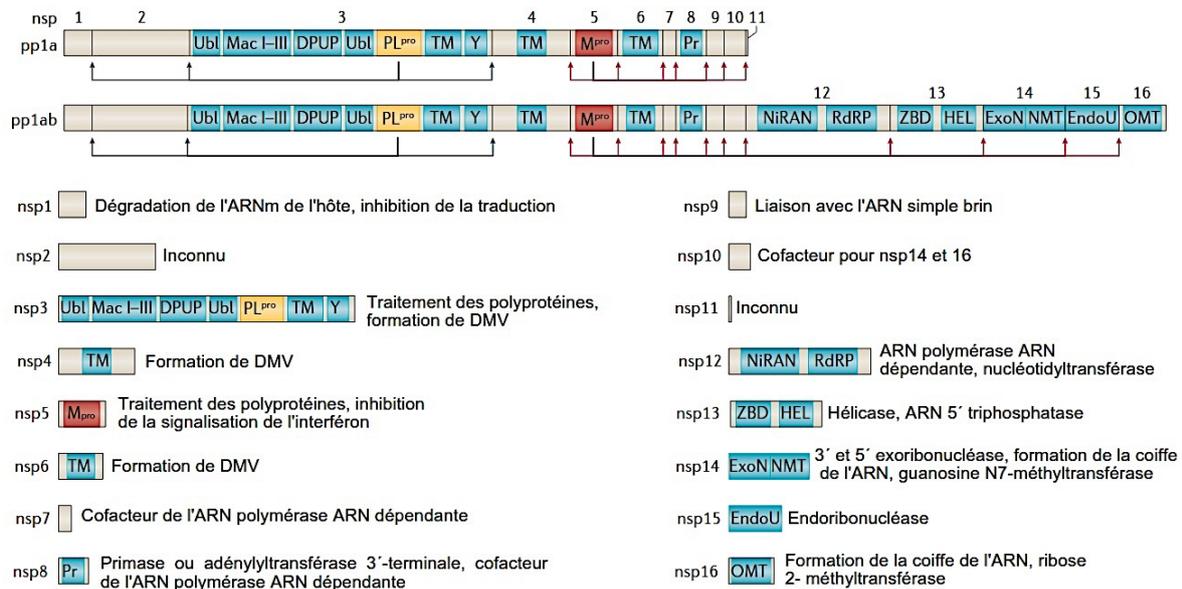
## 6.2. Expression génique virale et synthèse d'ARN

### 6.2.1. Traduction du génome

La libération du génome du coronavirus dans le cytoplasme de la cellule hôte déclenche un complexe d'expression de gènes viraux. La traduction des ORF1a et ORF1b présent dans l'ARN génomique produit deux polyprotéines, pp1a et pp1ab, respectivement. Elles sont clivées par des protéases (protéolyse) ce qui résulte 16 protéines non structurales. La transcription de l'ARN commence par le biais du complexe appelé complexe de réplication et de transcription ou « replication transcription complex, RTC » constitué de protéines non structurales, le complexe utilise l'ARN génomique du brin (+) comme matrice ;

In vitro, le CoV RdRp nécessite une amorce d'ARN. La protéine produite après traduction du gène nsp8 est une primase, nsp12 est une polymérase. D'autres nsp virales du complexe de transcription de réplication sont impliquées dans la synthèse de la coiffe (figure 64). Les CoV codent également deux ribonucléases, nsp15 est une endonucléase Nidovirales qui clive l'ARN simple et double brin, coupant en aval des résidus uridylylate. nsp14 est une exonucléase, elle

possède également l'activité proof reading ou correction des épreuves lors de la synthèse de l'ARN. C'est une découverte assez surprenante pour un virus à ARN !

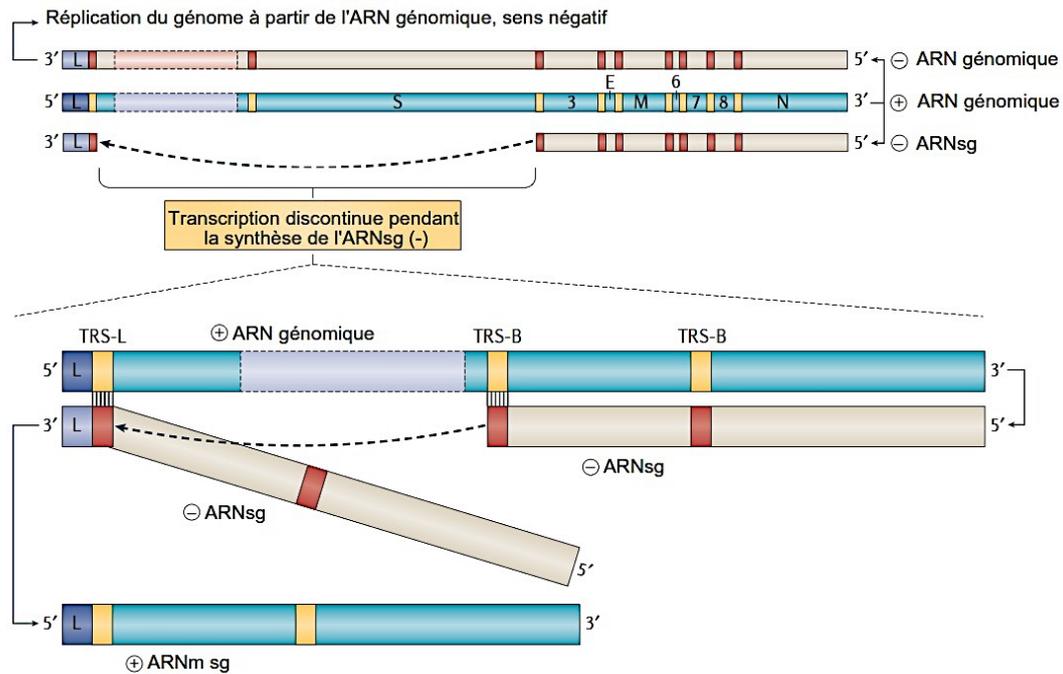


**Figure 64 :** Fonctions des différentes polyprotéines des coronavirus

### 6.2.2. Synthèse d'ARN

La synthèse de l'ARN viral produit des ARN génomiques et sub-génomiques. La réplication génomique virale est initiée par la synthèse de copies génomiques de sens négatif, qui servent de modèles pour la génération de nouveaux ARN génomiques de sens positif. Ces génomes nouvellement synthétisés sont utilisés pour la traduction afin de générer des nsps et de RTCs ou sont conditionnés en nouveaux virions. Une caractéristique des coronavirus et de la plupart des membres de l'ordre des Nidovirales est le processus de transcription virale discontinue.

Le modèle actuel propose que la RdRp s'arrête aux séquences régulatrices de transcription (TRSs) ou plus précisément TRS-B (figure 65); après cette pause, la RdRp soit continue l'allongement jusqu'au TRS suivant, soit passe à la synthèse de la séquence leader à l'extrémité 5' du génome, suite à la complémentarité du TRS-B avec le TRS leader (TRS-L). De plus, il a été démontré que la phosphorylation des nucléocapsides et le recrutement de l'ARN hélicase facilitent la transition de la transcription discontinue à la transcription continue. Cependant, de nombreuses questions restent en instance. Enfin, les CoV sont également connus pour leur capacité à se recombiner par recombinaison homologue et non-homologue.



**Figure 65:** Réplication et transcription discontinue des coronavirus.

### 6.3. Assemblage et libération

Après répliation et synthèse d'ARN subgénomique, les protéines structurales virales S, E et M sont traduites et insérées dans le réticulum endoplasmique (RE). Ces protéines se déplacent le long de la voie sécrétoire dans le réticulum endoplasmique. Les génomes viraux encapsidés par la protéine N bourgeonnent des membranes réticulum endoplasmique contenant des protéines de structures virales, formant des virions matures. Après l'assemblage, les virions sont transportés à la surface des cellules dans des vésicules et libérées par exocytose.

## 7. Symptômes

Les symptômes habituels de la COVID-19 sont la fièvre (83-98%), la toux (59-82%), l'essoufflement (19-55%) et les douleurs musculaires (11-44%), qui sont similaires à ceux du SRAS et du MERS. Certains patients peuvent avoir un mal de gorge, une rhinorrhée, des maux de tête et une confusion quelques jours avant l'apparition de la fièvre, ce qui indique que la fièvre est un symptôme critique, mais pas la seule manifestation initiale de l'infection ([Tableau XII](#)).

Cependant, l'évolution clinique de la pneumonie COVID-19 présente un large spectre de progression. Chez certains patients, une dyspnée se développe dans un délai de 8 jours après le début de la maladie (entre 5 et 13 jours), tandis que chez d'autres, la détresse respiratoire peut

être absente. 3 à 29 % des patients peuvent devoir être admis aux soins intensifs. Les patients gravement malades peuvent présenter une évolution de la maladie, avec une progression rapide vers un dysfonctionnement de plusieurs organes, voire la mort, et ceux qui souffrent d'essoufflement et d'hypoxémie peuvent rapidement évoluer vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), une septicémie grave, voire un dysfonctionnement de plusieurs organes en une semaine. On a observé que le SDRA se développait chez 17 à 29 % des patients hospitalisés environ 8 jours après l'apparition des symptômes, et le taux de mortalité global a atteint environ 5,4 %.

**Tableau XII :** Comparaison des caractéristiques épidémiologiques et cliniques des maladies causées par SARS-CoV et SARS-CoV-2.

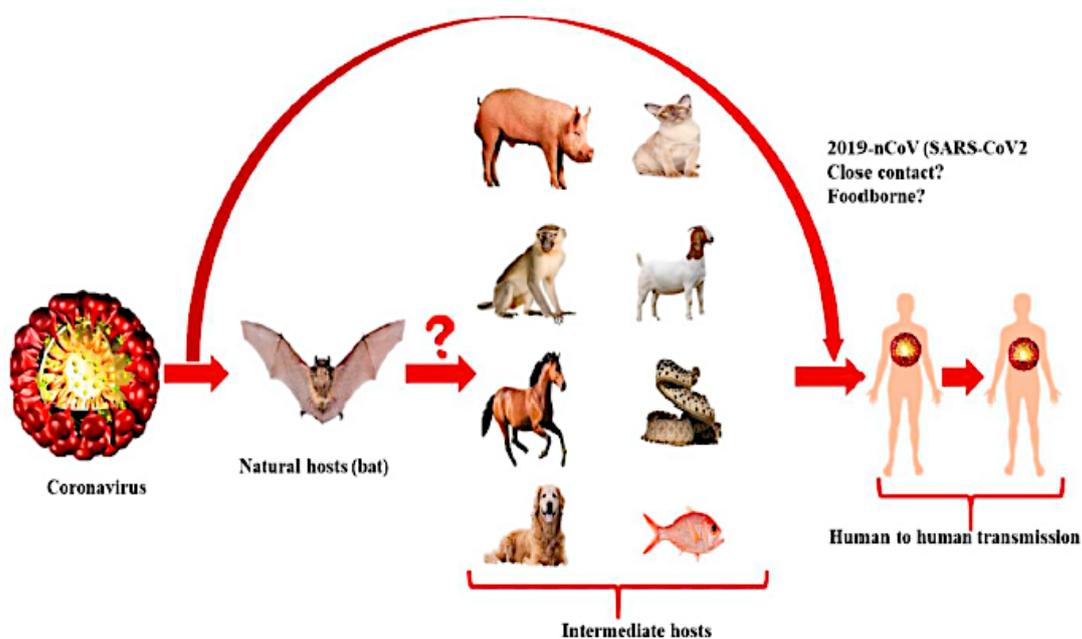
Maladies	SARS-CoV	SARS-CoV-2
	SARS	COVID-19
<b>Transmission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gouttelettes respiratoires</li> <li>- Contact avec les patients malades</li> <li>- Fécale-orale</li> <li>- Aérosol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gouttelettes respiratoires</li> <li>- Contact avec les patients malades</li> <li>- Fécale-orale possible</li> <li>- Aérosol possible</li> </ul>
<b>Latence</b>	2-7 jours	97,5 % sont devenus symptomatiques dans les 11,5 jours
<b>Période contagieuse</b>	10 jours après l'apparition de la maladie	Inconnu
<b>Réservoir</b>	Chauves-souris	Chauves-souris
<b>Hôte occasionnel</b>	Paguma larvata	Pangolin
<b>Origine</b>	Guangdong, Chine	Hubei, Chine
<b>Présentation clinique</b>	<p>La maladie peut être asymptomatique ou légère comme ça peut aller jusqu'à une détresse respiratoire aiguë suivi d'une défaillance de plusieurs organes entraînant la mort.</p> <p>Des vomissements et des diarrhées sont également signalés.</p>	

Des symptômes gastro-intestinaux du COVID 19 peuvent être causés par la lésion virale directe de l'intestin. Comme l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), le principal récepteur cellulaire du SRAS-CoV-2 est exprimé dans les cellules épithéliales gastro-intestinales humaines. On pense que l'excrétion virale au niveau du tractus gastro-intestinal et la transmission fécale-orale sont très plausibles.

Outre les symptômes gastro-intestinaux, une étude portant sur 214 patients en Chine a révélé que 5,6 % des patients souffraient d'hypogousie et 5,1 % d'hyposmie. Bien que la perte olfactive lors de l'infection par le CoV-2 du SRAS pourrait s'expliquer par le gonflement de la muqueuse nasale, comme ils pourraient être une manifestation neurologique courante de la COVID-19. Néanmoins, l'hyposmie et l'hypogousie sont maintenant recommandées comme signes d'auto-isolement.

### 8. Voies de transmission

Le SARS-CoV-2 appartient aux virus apparentés au SARS-CoV dont le réservoir est la chauve-souris (Figure 66). Si le génome du SARS-CoV-2 présente 79 % d'homologie avec le SARS-CoV-1 et 52 % d'homologie avec le MERS-CoV, les virus les plus proches phylogénétiquement sont des coronavirus de la chauve-souris. Cependant, les lieux de vie des chauve-souris étant éloignés des communautés humaines, le passage inter-espèce a probablement nécessité un hôte intermédiaire, comme l'ont été la civette palmée pour le SARS-CoV-1 ou le dromadaire pour MERS-CoV.



**Figure 66:** Potentiels Cycles de transmission du SRAS-CoV2

Dans le cas du SARS-CoV-2, le pangolin, mammifère sauvage notamment consommé en Chine et dont la niche écologique recouvre celle des chauves-souris, pourrait avoir joué ce rôle, comme le suggère l'isolement d'une souche de coronavirus du pangolin très proche phylogénétiquement (92 % d'homologie).

Comme les autres coronavirus, le principal mécanisme de transmission du SRAS-CoV-2 se fait par l'intermédiaire de gouttelettes respiratoires chargées. Les infections se produisant par contact direct ou indirect avec le nez, conjonctivale, ou muqueuse buccale. Les récepteurs de l'hôte se trouvent principalement dans l'épithélium des voies respiratoires humaines, y compris l'oropharynx et des voies aériennes supérieures. La conjonctive et les voies gastro-intestinales sont également sensibles à l'infection et peuvent servir de portails de transmission.

En dehors des prélèvements respiratoires, l'ARN viral a également été détecté dans les selles et le sang des patients infectés. Si certains virus ont pu être cultivés vivants à partir des selles et que le SARS-CoV-2 est capable d'infecter les entérocytes humains, il n'existe pas aujourd'hui de preuve définitive d'une transmission féco-orale significative. De même, malgré l'existence possible d'une virémie, la transmission intra-utérine du virus reste à démontrer à ce jour, bien que quelques cas suspects aient été rapportés. Enfin l'isolement de l'ARN viral dans les urines reste à ce jour très peu décrit

Le CoV-2 et le CoV-1 du SRAS restent tous deux viables pendant de nombreux jours sur des surfaces (acier inoxydable, plastique, verre), ainsi, le transfert de l'infection des surfaces contaminées aux muqueuses des yeux, du nez et de la bouche par des mains non lavées est une voie de transmission possible, en particulier dans les installations comportant des zones communes, ce qui augmente la probabilité de contamination de l'environnement.

### Questions cours

1. Quelles sont les modes de transmission du SARS-CoV-2
2. Donner les différences entre SARS-CoV et SARS-CoV2
3. Donner les symptômes du SARS-CoV-2 et dresser un tableau comparatif les symptômes du virus de la grippe.
4. nsp14 est une exonucléase, elle possède également l'activité proof reading ou correction d'épreuves lors de la synthèse de l'ARN, cette caractéristique est-elle présente chez d'autres familles ?
5. Donner le cycle de répliquations des coronavirus

## REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE

- Adil, M. T. *et al.* (2020) 'SARS-CoV-2 and the pandemic of COVID-19', *Postgraduate Medical Journal*.
- Ahmad, T. *et al.* (2020) 'COVID-19: Zoonotic aspects', *Travel Medicine and Infectious Disease*.
- Bergmann, C. C. and Silverman, R. H. (2020) 'COVID-19: Coronavirus replication, pathogenesis, and therapeutic strategies.', *Cleve Clin J Med*, pp. 321–327.
- Bonny, V. *et al.* (2020) 'COVID-19: Physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages', *La Revue de Médecine Interne*, 41.
- Dimmock, N., Easton, A. and Leppard, K. (2007) *Introduction to Modern Virology*. John Wiley & Sons.
- Lapierre, A. *et al.* (2020) 'La maladie à coronavirus (COVID-19): portrait des connaissances actuelles', 1, pp. 13–18.
- Lepira, F. *et al.* (2020) 'Infection à « Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-COV-2) » : bases biomoléculaires du traitement antiviral ciblant le cycle de vie du virus Sars-cov-2 life cycle and biomolecular basis of antiviral therapy', p. 3702.
- Louten, J. (2016) 'Chapter 1 - The World of Viruses', in Louten, J. (ed.) *Essential Human Virology*. Boston: Academic Press, pp. 1–18.
- Louten, J. (2016) 'Chapter 2 - Virus Structure and Classification', in Louten, J. (ed.) *Essential Human Virology*. Boston: Academic Press, pp. 19–29.
- Louten, J. (2016) 'Chapter 3 - Features of Host Cells: Cellular and Molecular Biology Review', in Louten, J. (ed.) *Essential Human Virology*. Boston: Academic Press, pp. 31–48.
- Louten, J. (2016) 'Chapter 4 - Virus Replication', in Louten, J. (ed.) *Essential Human Virology*. Boston: Academic Press, pp. 49–70.
- Louten, J. (2016) 'Chapter 11 - Human Immunodeficiency Virus', in Louten, J. (ed.) *Essential Human Virology*. Boston: Academic Press, pp. 193–211.
- Louten, J. (2016) 'Chapter 12 - Hepatitis Viruses', in Louten, J. (ed.) *Essential Human Virology*. Boston: Academic Press, pp. 213–233.
- Lothrop, P. (2018) *Molecular and Cellular Biology of Viruses*. CRC Press.
- Maier, H. J., Bickerton, E. and Britton, P. (eds) (2015) *Coronaviruses: Methods and Protocols*. Humana Press (Methods in Molecular Biology).
- Norkin, L. C. (2010) *Virology: Molecular Biology and Pathogenesis*. ASM Press.
- Payne, S. (2017) 'Chapter 1 - Introduction to Animal Viruses', in Payne, S. (ed.) *Viruses*. Academic Press, pp. 1–11.
- Payne, S. (2017) 'Chapter 2 - Virus Structure', in Payne, S. (ed.) *Viruses*. Academic Press, pp. 13–21.
- Payne, S. (2017) 'Chapter 3 - Virus Interactions With the Cell', in

- Payne, S. (ed.) *Viruses*. Academic Press, pp. 23–35.
- Payne, S. (2017) ‘Chapter 10 - Introduction to RNA Viruses’, in Payne, S. (ed.) *Viruses*. Academic Press, pp. 97–105.
- Payne, S. (2017) ‘Chapter 11 - Family Picornaviridae’, in Payne, S. (ed.) *Viruses*. Academic Press, pp. 107–114.
- Payne, S. (2017) ‘Chapter 15 - Family Flaviviridae’, in Payne, S. (ed.) *Viruses*. Academic Press, pp. 129–139.
- Payne, S. (2017) ‘Chapter 17 - Family Coronaviridae’, in Payne, S. (ed.) *Viruses*. Academic Press, pp. 149–158.
- Payne, S. (2017) ‘Chapter 19 - Family Rhabdoviridae’, in Payne, S. (ed.) *Viruses*. Academic Press, pp. 165–172.
- Payne, S. (2017) ‘Chapter 21 - Family Filoviridae’, in Payne, S. (ed.) *Viruses*. Academic Press, pp. 183–190.
- Payne, S. (2017) ‘Chapter 23 - Family Orthomyxoviridae’, in Payne, S. (ed.) *Viruses*. Academic Press, pp. 197–208.
- Payne, S. (2017) ‘Chapter 25 - Family Arenaviridae’, in Payne, S. (ed.) *Viruses*. Academic Press, pp. 215–218.
- Payne, S. (2017) ‘Chapter 26 - Family Reoviridae’, in Payne, S. (ed.) *Viruses*. Academic Press, pp. 219–226.
- Payne, S. (2017) ‘Chapter 28 - Introduction to DNA Viruses’, in Payne, S. (ed.) *Viruses*. Academic Press, pp. 231–236.
- Payne, S. (2017) ‘Chapter 31 - Family Polyomaviridae’, in Payne, S. (ed.) *Viruses*. Academic Press, pp. 247–251.
- Payne, S. (2017) ‘Chapter 36 - Family Retroviridae’, in Payne, S. (ed.) *Viruses*. Academic Press, pp. 287–301.
- Payne, S. (2017) ‘Chapter 37 - Replication and Pathogenesis of Human Immunodeficiency Virus’, in Payne, S. (ed.) *Viruses*. Academic Press, pp. 303–320.
- Payne, S. (2017) ‘Chapter 38 - Family Hepadnaviridae’, in Payne, S. (ed.) *Viruses*. Academic Press, pp. 321–327.
- Plaçais, L. and Richier, Q. (2020) ‘COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l’adulte, la femme enceinte et l’enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie’, *La Revue de Médecine Interne*, 41(5), pp. 308–31
- Ryu, W.-S. (2017) ‘Chapter 1 - Discovery and Classification’, in Ryu, W.-S. (ed.) *Molecular Virology of Human Pathogenic Viruses*. Boston: Academic Press, pp. 3–20.
- Ryu, W.-S. (2017) ‘Chapter 2 - Virus Structure’, in Ryu, W.-S. (ed.) *Molecular Virology of Human Pathogenic Viruses*. Boston: Academic Press, pp. 21–29.
- Ryu, W.-S. (2017) ‘Chapter 3 - Virus Life Cycle’, in Ryu, W.-S. (ed.) *Molecular Virology of Human Pathogenic Viruses*. Boston: Academic Press, pp. 31–45.
- Ryu, W.-S. (2017) ‘Chapter 6 - Polyomaviruses: SV40’, in Ryu, W.-S. (ed.) *Molecular Virology of Human Pathogenic Viruses*. Boston: Academic Press, pp. 85–95.
- Ryu, W.-S. (2017) ‘Chapter 18 - Hepadnaviruses’, in Ryu, W.-S. (ed.) *Molecular Virology of Human Pathogenic Viruses*. Boston: Academic Press, pp. 247–260.
- Ryu, W.-S. (2017) ‘Part II. DNA Viruses’, in Ryu, W.-S. (ed.) *Molecular*

- Virology of Human Pathogenic Viruses*. Boston: Academic Press, pp. 83–84.
- Ryu, W.-S. (2017) ‘Part III. RNA Viruses’, in Ryu, W.-S. (ed.) *Molecular Virology of Human Pathogenic Viruses*. Boston: Academic Press, pp. 149–150.
- Saxena, S. K. (ed.) (2020) *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutics*. Springer Singapore (Medical Virology: From Pathogenesis to Disease Control).
- Shereen, M. A. *et al.* (2020) ‘COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses’, *Journal of Advanced Research*, 24, pp. 91–98.
- Strauss, J. H. and Strauss, E. G. (2008) ‘CHAPTER 2 - The Structure of Viruses’, in Strauss, J. H. and Strauss, E. G. (eds) *Viruses and Human Disease (Second Edition)*. London: Academic Press, pp. 35–62.
- Strauss, J. H. and Strauss, E. G. (2008) ‘CHAPTER 3 - Plus-Strand RNA Viruses’, in Strauss, J. H. and Strauss, E. G. (eds) *Viruses and Human Disease (Second Edition)*. London: Academic Press, pp. 63–136.
- Strauss, J. H. and Strauss, E. G. (2008) ‘CHAPTER 4 - Minus-Strand RNA Viruses’, in Strauss, J. H. and Strauss, E. G. (eds) *Viruses and Human Disease (Second Edition)*. London: Academic Press, pp. 137–191.
- Strauss, J. H. and Strauss, E. G. (2008) ‘CHAPTER 5 - Viruses That Contain Double-Stranded RNA: Family Reoviridae’, in Strauss, J. H. and Strauss, E. G. (eds) *Viruses and Human Disease (Second Edition)*. London: Academic Press, pp. 193–210.
- Tu, Y.-F. *et al.* (2020) ‘A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials’, *International Journal of Molecular Sciences*, 21, p. 2657.
- V’kovski, P. *et al.* (2020) ‘Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2’, *Nature Reviews Microbiology*.