

**Intérêt
médical**
60% des
maladies
infectieuses

Virologie

**Intérêt
fondamental**
modèle de biologie
moléculaire

Intérêt en génie génétique
vectorologie, thérapie génique, vaccination

Virologie et intérêt médical en quelques chiffres...

Maladies infectieuses : 17 millions de décès par an

soit 1/3 de la mortalité humaine

6 maladies représentent 90% des décès / infection dans le monde :

Maladies respiratoires bactériennes (pneumocoque) et virales (grippe, virus respiratoire syncytial)	3 millions de décès / an
Syndrome d'immunodéficience humaine acquise (SIDA dû au HIV)	3 millions de décès / an
Diarrhées bactériennes (shigellose, colilose, choléra, fièvre typhoïde) ou virales (rotavirus)	2,5 millions de décès / an
Tuberculose (<i>Mycobacterium tubertulosis</i>)	~ 2 millions de décès / an
Paludisme (<i>Plasmodium falciparum</i>)	~ 1 million de décès / an (300 à 500 millions de cas annuels)
Rougeole	~ 900 000 de décès / an (alors qu'il existe un vaccin efficace!)

Au moins 16% des cancers sont d'origine infectieuse :

bactérienne (*Helicobacter pylori*...) ou

virale (virus des hépatites, virus d'Epstein Barr, papillomavirus...)

I GENERALITES



Tuberculose, Diphtérie, Choléra des poules, Charbon (anthrax)...

La rage, la fièvre aphteuse, la grippe,... : Aucune bactérie n'a pu être mise en cause



l'agent responsable est plus petit qu'une bactérie

>>>> Invisible au microscope optique

Pasteur a élaboré des vaccins contre ces agents infectieux (variole et rage)

I.1 Historique

Découverte des virus: Filtre de Charles Chamberland



Existence d'agents infectieux particuliers



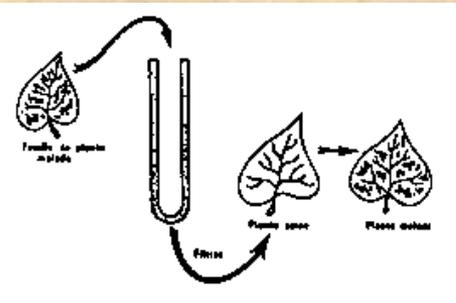
Pasteur 1881

l'agent infectieux responsable de la rage est:

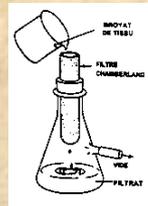
- * invisible au microscope
- * impossible de l'isoler sur des milieux de culture artificiels

VIRUS

1892: IVANOVSKI découvre



Mosaïque du tabac (VMT) transmise par la sève d'un plant malade passée sur filtre et inoculée à une plante saine



Caractère **ULTRAFILTRABLE**
>>> **Toxine**

BEIJERINCK (1898): inoculation d'un 3ème plant

Caractère infectieux du filtrat



Apparition de tâches >>> Agent infectieux n'est pas une toxine

**>>> se multiplie dans les cellules de son hôte
(*Contagium virum fluidum* en série)**

Le caractère d'agent ULTRAFILTRABLE est démontré pour

d'autres maladies: Fièvre aphteuse(1898)

Fièvre jaune (1901)

Rage (1903)

Vaccin (1906)

Poliomyélite (1909)

➤ *A la différence des bactéries, un virus :*

- ne se voit pas,

- ne se cultive pas,

- n'est pas retenu par le filtre Chamberland

➤ *Toute cellule vivante peut être la cible de virus spécifiques*

>>>> *Distinction de 3 classes de virus:*

** virus des végétaux*

** virus des animaux*

** virus des bactéries*

- ♣ 1917, D'Herelle: Nécessité d'une bactérie au développement du virus
- ♣ 1935, Stanley : purification du VMT, précipite sélectivement au sulfate d'ammonium une protéine cristallisable présentant toutes les propriétés infectieuses du virus
- ♣ 1936, Browden montre que le VMT est une nucléoprotéine
- ♣ 1940, l'invention du Microscope électronique
- ♣ 1947, Shramm: Dissociation du VMT en une protéine et un ARN
- ♣ 1949, La culture des cellules des tissus *in vitro*

♣ 1954, Fraenkel-Conrat réussit à reconstituer des virus infectieux en mélangeant protéines et ARN purifiée

>>>> 1956, pouvoir infectieux de l'ARN isolé

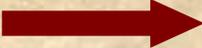
♣ 1977, Eradication officielle de la variole selon l'OMS grâce à la vaccination basée sur la découverte de Jenner (1796)

♣ Les années 80, découverte du virus d'immunodéficience humaine (VIH) par Gallo et Montagnier

♣ 2003, découverte du virus géant Mimivirus dans une culture d'amibes et leur séquençage en 2004

♣ 2008, Découverte de Mamavirus infecté par un petit virus le sputnik (premier virus des virus, 1^{er} virophage)

Résumé

XIX ème siècle  **PASTEUR et Robert Koch**

➤ **des maladies pouvaient atteindre**

l'homme

les végétaux (les algues et les champignons)

les animaux (tous les genres même les arthropodes)

les bactéries : bactériophages

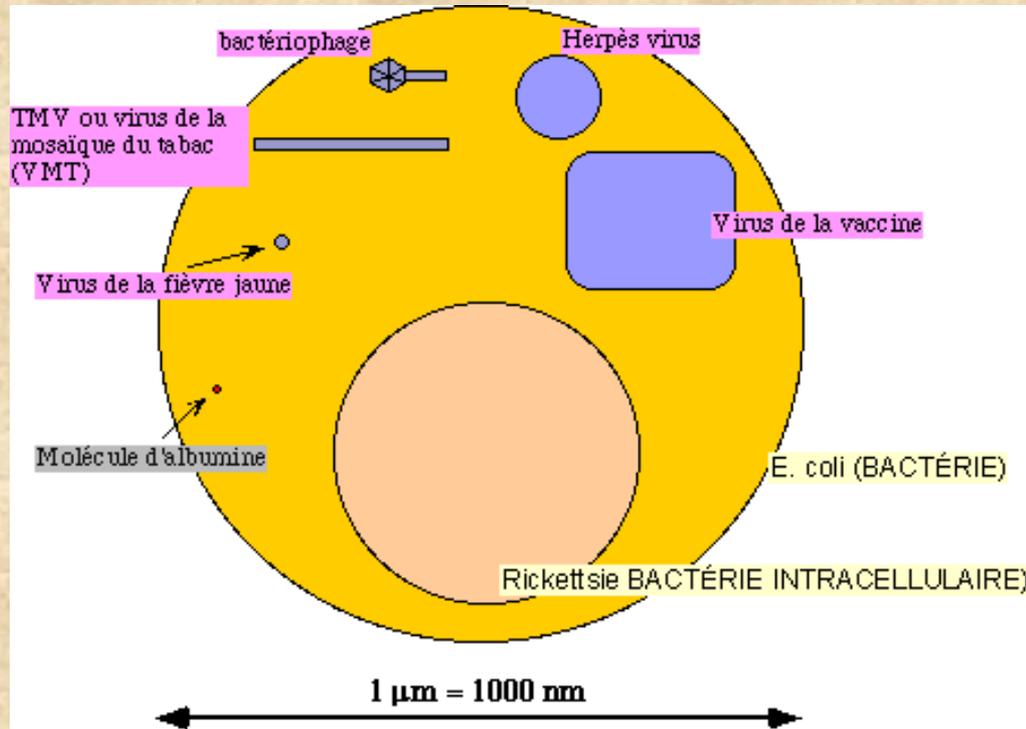
les virus : viophages

➤ **étaient dues à des agents ultra-filtrables**

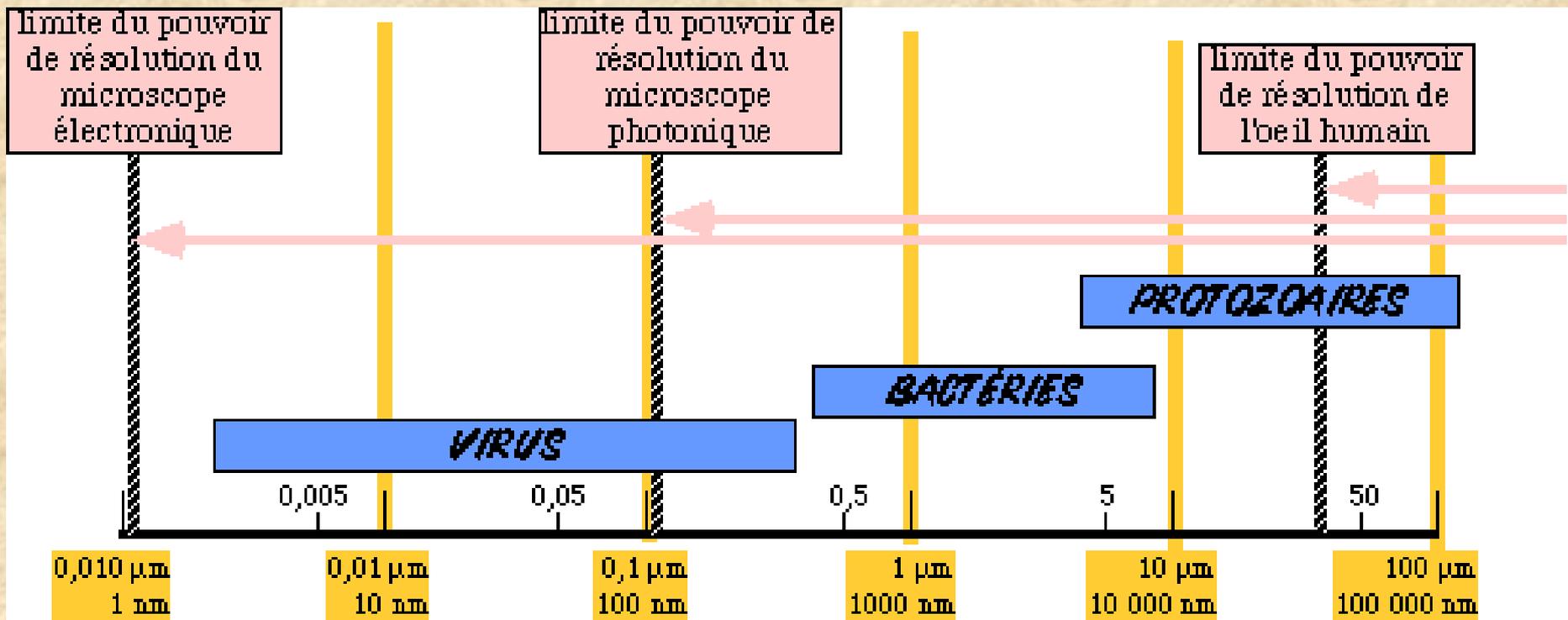
==> 100 fois plus petit que les bactéries

I.2 Diversité

a) Taille relative des virus et des bactéries

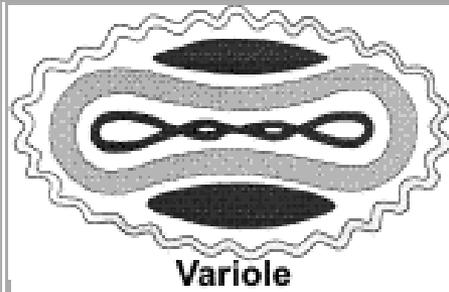


Taille varie de: **300 nm poxvirus (virus de la vaccine)**
 20 nm parvovirus (fièvre aphteuse)



Résolution de l'oeil et des microscopes et tailles des êtres vivants microscopiques

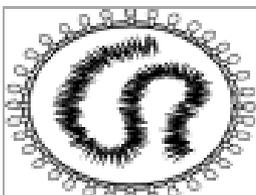
Taille des virus



Variole

Leur taille est variable:
de 20 à 300 nanomètres

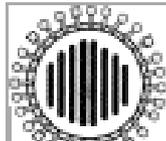
(1 nm = 0,000001 m)



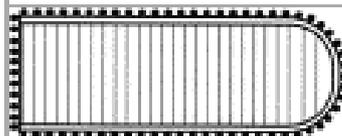
Rougeole

Leur taille est très
inférieure à la taille d'une
cellule

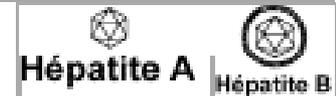
(100 à 1000 fois inférieure)



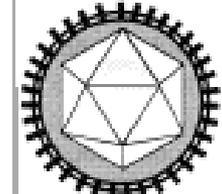
Grippe



Rage



Fièvre Jaune



Herpès



VIH



Rubéole

1 000 nm

b) Diversité au niveau pathologique

→ 200 virus sont pathogènes pour l'homme

- ✓ Certaines affections fréquentes et bénignes: **diarrhée, coryza, Hépatite A**
- ✓ D'autres plus rares et graves: **Encéphalites, Hépatite chronique, Sida**
- ✓ Certaines redoutables quand elles atteignent des terrains particuliers comme le fœtus, le nouveau-né (**Herpès- rubéole, parvovirus, HIV**), l'immunodéprimé
- ✓ Des virus sont responsables de cancers : tumeurs malignes chez l'homme:
 - **Papillomavirus** et cancers utérins,
 - **Hépatite B et C** et cancer du foie...

OBJECTIFS

DEFINITION



Critères de
classification

CYCLE DE REPLICATION



Chimiothérapie
antivirale

VIRUS

Modes de diffusion
dans l'organisme



Types d'infection
(localisée ou généralisée)

VARIATION GENETIQUE



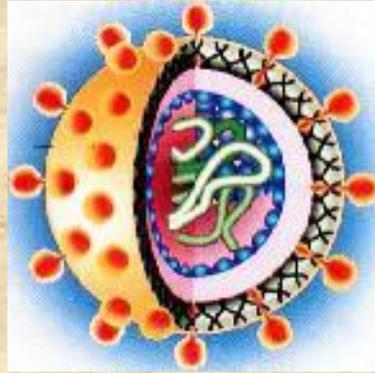
Conséquences sur
- Épidémiologie
- Traitement
- Prévention

MOYENS DE DEFENSE DE L'ORGANISME

Clés du développement de méthodes efficaces dans
la prévention et le traitement des maladies virales

I.3 Définition des virus

Parasites intracellulaires obligatoires ne pouvant se multiplier qu'à l'intérieur d'une **cellule hôte** en déviant à leur profit le métabolisme cellulaire



- Une information génétique sous forme d'ADN (Acide Désoxyribonucléique) ou ARN (Acide Ribonucléique):

Génome

- Une structure de protection souvent protéique, compacte, pour protéger son Acide Nucléique :

Capside et parfois **Enveloppe**

I.4 Caractéristiques générales

En 1953, Lwoff >>> Concept de virion

Particule virale mature et infectieuse libre dans le milieu extérieur, phase ultime de la biosynthèse des virus



Un virion a 4 caractères essentiels :

1- Un seul type d'acide nucléique, ADN ou ARN

Le génome contient l'intégralité de l'information génétique du virus: maximum 100 aine de gènes



Capacité de codage faible

2- Reproduction à partir de son matériel génétique par réplication ou duplication de son génome

les bactéries : se divisent par scissiparité

les cellules eucaryotes : se divisent par mitose

Pour les virus, chaque molécule d'acide nucléique sert de matrice pour la synthèse d'un brin complémentaire grâce à une enzyme d'ADN polymérase

3- Parasitisme intracellulaire obligatoire ou strict

- Le virus ne se multiplie qu'au sein des cellules vivantes
- Il utilise le système de biosynthèse de la cellule qu'il parasite pour se multiplier (les ribosomes, les activités enzymatiques)
- Il ne se multiplie pas sur des milieux inertes comme les bactéries

>>> Nécessité d'un système biologique vivant dit permissif, capable d'assurer sa réplication

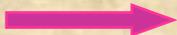
Conséquences : Mode de reproduction des virus

- ➔ **Difficultés de mise au point de thérapeutiques antivirales spécifique, non dangereuses et efficaces**
- ➔ **Insensibilité aux antibiotiques, aux antibactériens**
Cibles pharmacologiques différents vis-à-vis des drogues

4- Une structure particulière

- **Structure non cellulaire**
- **Symétrie caractéristique**

 **Symétrie hélicoïdale**

 **Symétrie cubique**

En résumé: 4 caractères de définition du virion

- * un seul type d'acide nucléique (ADN ou ARN)**
- * une reproduction par réplication du génome**
- * un parasitisme intracellulaire absolu**
- * une structure particulière.**

I.5 Structure

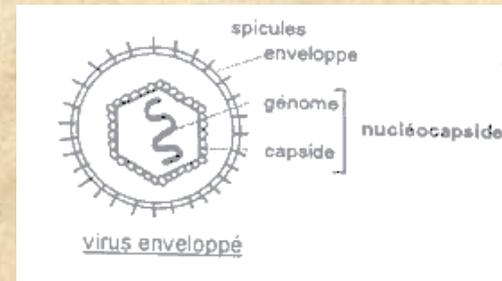
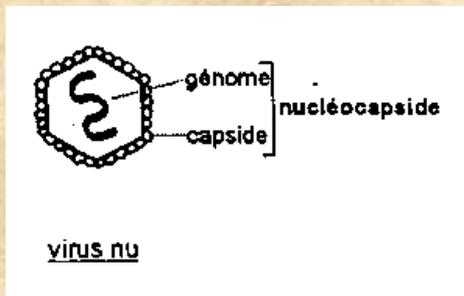
Une particule virale est composée de 2 éléments obligatoires:

- ▲ **Génome**
 - ▲ **Capside**
- } >>>> Unité fonctionnelle, **la nucléocapside**

- ▲ **Enveloppe ou Peplos**

Pour certains virus seulement, la nucléocapside est elle-même entourée d'une structure

Il existe donc des **virus nus** et des **virus enveloppés**



I.5.1 Génome viral

Contient l'intégralité de l'information génétique de la particule

De 3 à 200 gènes: capacité de codage faible

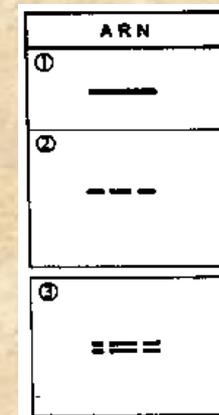
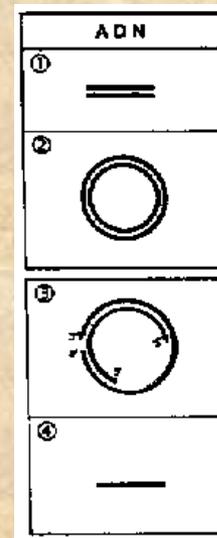
ADN ou ARN

Il existe des virus à génome

♣ monocaténaire: linéaire ou segmenté

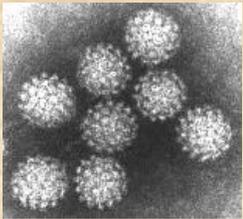
♣ bicaténaire: linéaire, segmenté, circulaire complet ou partiellement bicaténaire et rarement morcelé (grippe)

Virus à ADN	Virus à ARN
le plus souvent :	le plus souvent :
ADN bicaténaire	ARN monocaténaire :
soit ADN linéaire	soit ARN linéaire □
soit ADN circulaire	soit ARN segmenté
rarement :	rarement :
ADN partiellement bicaténaire et circulaire	ARN bicaténaire segmenté
ADN monocaténaire	



Exemple de génome à ADN

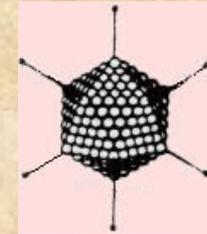
Virus	Symétrie	Lin./Circ.	Taille en kb	Maladie
Hepadna	I	lin./circ.	3.2	Hépatite /(B)
Papilloma	I	circ.	7	Carcinomes
Adeno	I	lin.	35	Maladies respiratoires
Herpes	I	lin.	200	Herpès, varicelle



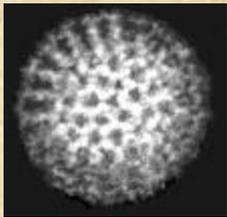
Papillomavirus



Hepatitis B virus



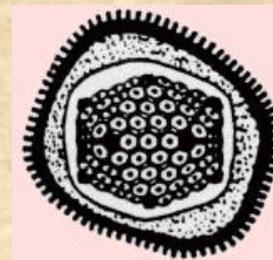
ADENOVIRUS



Rotavirus



Enteroviruses



HERPESVIRUS



PAPOVAVIRUS

Exemple de génome à ARN

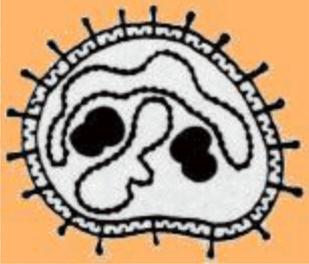
Virus	Symétrie	Sens ARN	Taille en kb	Maladie
Hépatite D		-	1.6	Hépatite
Parymyxo	H	-	15	Rougeole, Oreillons
Rhabdo	H	-	11	Rage
Picorna	I	+	7	Polio, hépatite, Rhume
Alpha	I	+	9	Rubéole
Retro	I	+	10	SIDA, Lymphomes
Corona	H	+	30	Rhumes
Arena	H	-	11	Fièvre hémorragique
Bunya	H	-	12	Encéphalites
Orthomyxo	H	-	12	Grippe
Rota	I	+/-	15	Diarrhées

Pour les virus à RNA monocaténaire on a deux situations :

le RNA est lui même un RNA messenger (polarité positive) direction 5'>>>3'

le RNA doit être transcrit pour donner un RNA messenger (polarité négative)

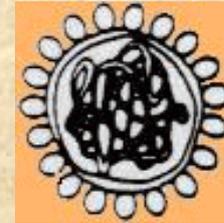
Virus à ARN



ARENAVIRUS



PARAMYXOVIRUS
(rougeole, oreillons, VRS)



CORONAVIRUS



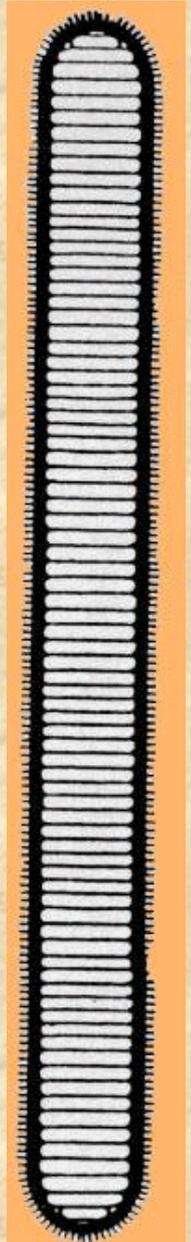
RHABDOVIRUS
(rage)



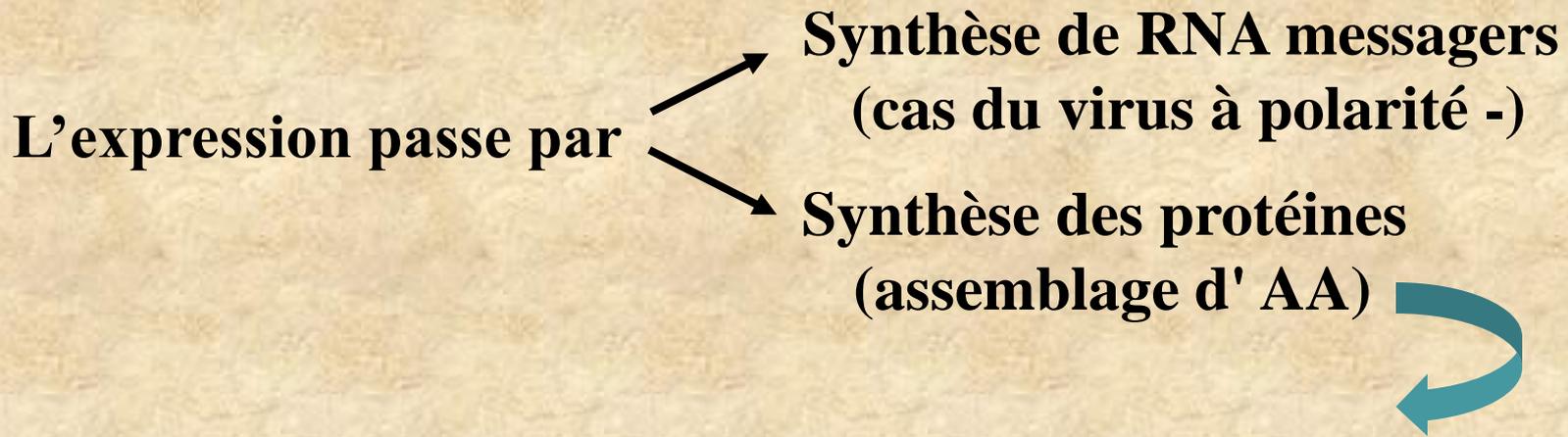
ORTHOMYXOVIRUS
(grippe)



RETROVIRUS



FILOVIRUS



- protéines structurales : enveloppe et capside

- protéines non structurales qui interviennent dans la multiplication du virus (enzymes)

Remarque: (virus de la grippe)

La disposition en plusieurs segments ARN favorise les recombinaisons génétiques entre différents virus de la même famille et augmente ainsi la variabilité génétique et donc antigénique

I.5.2 Capside

- De nature protéique entourant le génome viral
- Fruit d'une polymérisation de sous-unités protéiques identiques codées par le génome



Assemblage constitue des Capsomères

Rôles

- 😊 Protection dans le milieu extracellulaire pour le virus non enveloppé
- 😊 Porte des déterminants viraux qui se lient spécifiquement aux récepteurs cellulaires quand le virus est nu

la capsid s'organise selon 2 types de symétrie:

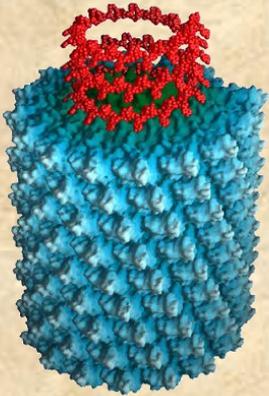
⚡ Nucléocapside à symétrie hélicoïdale (en bâtonnet)

⚡ Nucléocapside à symétrie icosaédrique (forme cubique)

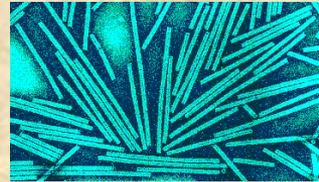
a) Les nucléocapsides à symétrie hélicoïdale

D'aspect tubulaire, les sous-unités s'assemblent en un ruban autour de l'acide nucléique, et le ruban enroulé autour d'un axe central constitue un tube plus ou moins rigide.

Virus végétaux: VMT



Nucléocapside **rigide** Disposition en hélice des sous-unités autour du génome : aspect de tronc de palmier



Virus animaux:



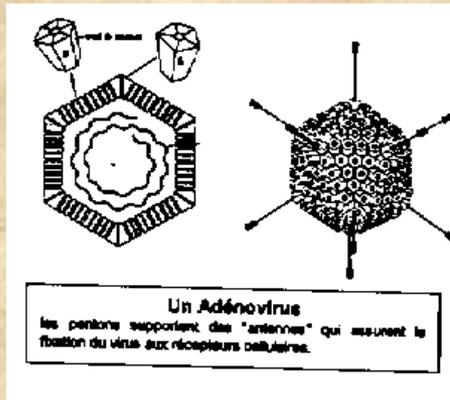
Le virus de la rage (rhabdoviridae)

Nucléocapside plus ou moins **flexible**, enroulée sur elle-même et toujours incluse dans une enveloppe.

b) Les nucléocapsides icosaédriques

Il s'agit d'un polyèdre comprenant 12 sommets et 20 faces égales qui sont des triangles équilatéraux entourant une sphère.

Un icosaèdre possède 3 axes de symétrie.



Structure icosaédrique

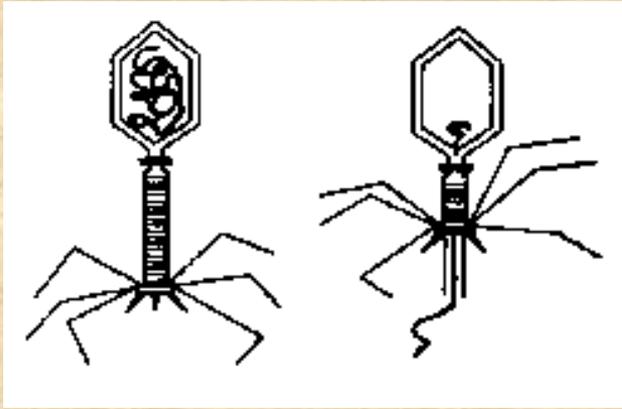
La capside est formée par l'assemblage d'unités morphologiques: **Capsomères**

252 capsomères pour un Adénovirus
70 capsomères pour un Poliovirus

Remarque: Le génome est plus indépendant de la capside
>>> présence de capsides vides. Ex: l'hépatite B

c) les virus à symétrie complexe

Une symétrie binaire ou mixte



Bactériophages T à queue

Virus nu avec capsid en 2 parties:

- ▶ une tête à symétrie cubique formée de 152 capsomères contenant un ADN
- ▶ une queue à symétrie hélicoïdale reliée à la tête par le collier

Queue

- ➔ Constituée d'une gaine contractile délimitant un canal creux central
- ➔ Terminée par une plaque basale porteuse de spicules et de fibres caudales

I.5.3 Enveloppe ou Peplos .

*** Membrane qui entoure certains virus (virus enveloppés)**

*** Nature lipido-glucido-protéique**

*** L'enveloppe contient des phospholipides et des protéines**

glycosylées: neuramidase et hémagglutinine qui

apparaissent sous forme de spicules

*** Fonctions:**

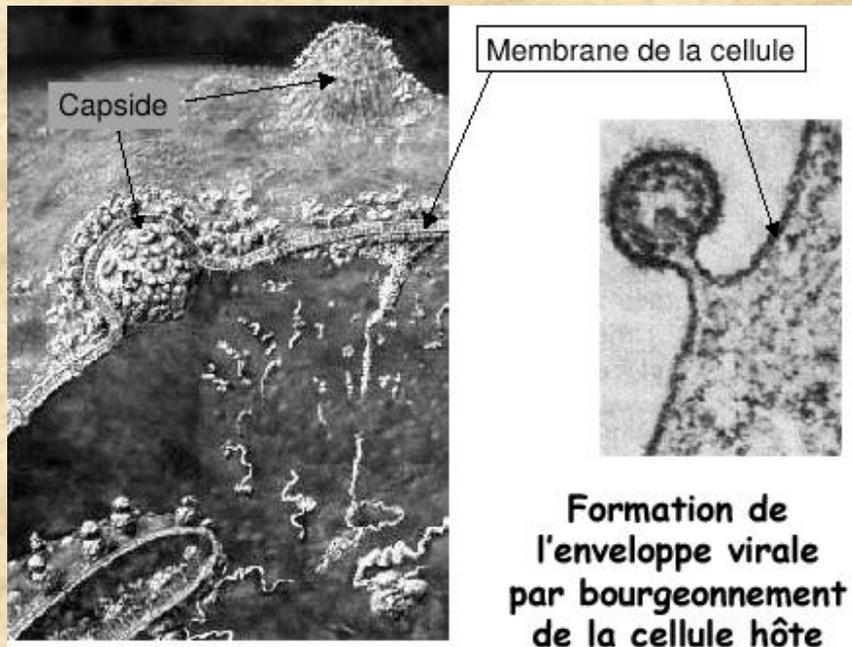
- Site d'attachement à des récepteurs cellulaires

- Reconnaissance de récepteurs

- Antigénique, hémagglutinante, enzymatique

L'enveloppe virale est acquise par bourgeonnement du virion à travers une des membranes cellulaires de la cellule hôte pendant la réplication du virus

3 origines possibles



- **Membrane nucléaire** (herpès)
 - **Membrane cytoplasmique** (grippe)
 - **Membrane intra cytoplasmique:**
 - *appareil de Golgi ou*
 - *réticulum endoplasmique*
- (*rubéole Togavirus*)

*** Très sensible aux actions physico-chimique. Elle ne constitue pas un élément de protection de la particule virale.**



C'est un élément de fragilité dû à son caractère lipidique

Conséquences → Sur le plan épidémiologique

***Virus nu* :** >>> **Survivent dans le milieu hydrique (les entérovirus survivent à 4°: 10 à 15 jours, à 20 °: 296 jours)**

>>> Résistent aux solvants des lipides y compris le savon

>>> Ne sont actifs que les antiseptiques halogénés: l' eau de javel (Hépatite A résiste)

>>> Sensibles aux ultraviolets qui provoquent l'altération des acides nucléiques

Virus enveloppé :

- >>> Ne persiste pas dans le milieu extérieur**
- >>> Ne se retrouve pas dans les selles: élimination par les sels biliaires**
- >>> Sensibles aux solvants des lipides**
- >>> Inactivés par les antiseptiques et les désinfectants**
- >>> Eau de Javel est le meilleur virulicide**
- >>> Sensibles aux ultraviolets qui provoquent l'altération des acides nucléiques**
- >>> Sa transmission se fait par contact direct, immédiat et rapproché entre les individus**
- >>> Transport rapide et dans un milieu de survie du produit pathologique au laboratoire pour le diagnostic**

Conclusion

La perte de l'enveloppe inactive le virus puisqu' il a perdu en même temps les déterminants qui lui permettent de se fixer aux cellules sensibles.

Virus nus sont assez résistants

- Virus poliomyélitiques (isoler de l'eau des égouts)
- Virus responsables d'infection intestinales (transmission oro-fécale)

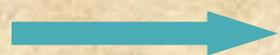
Virus enveloppés sont fragiles



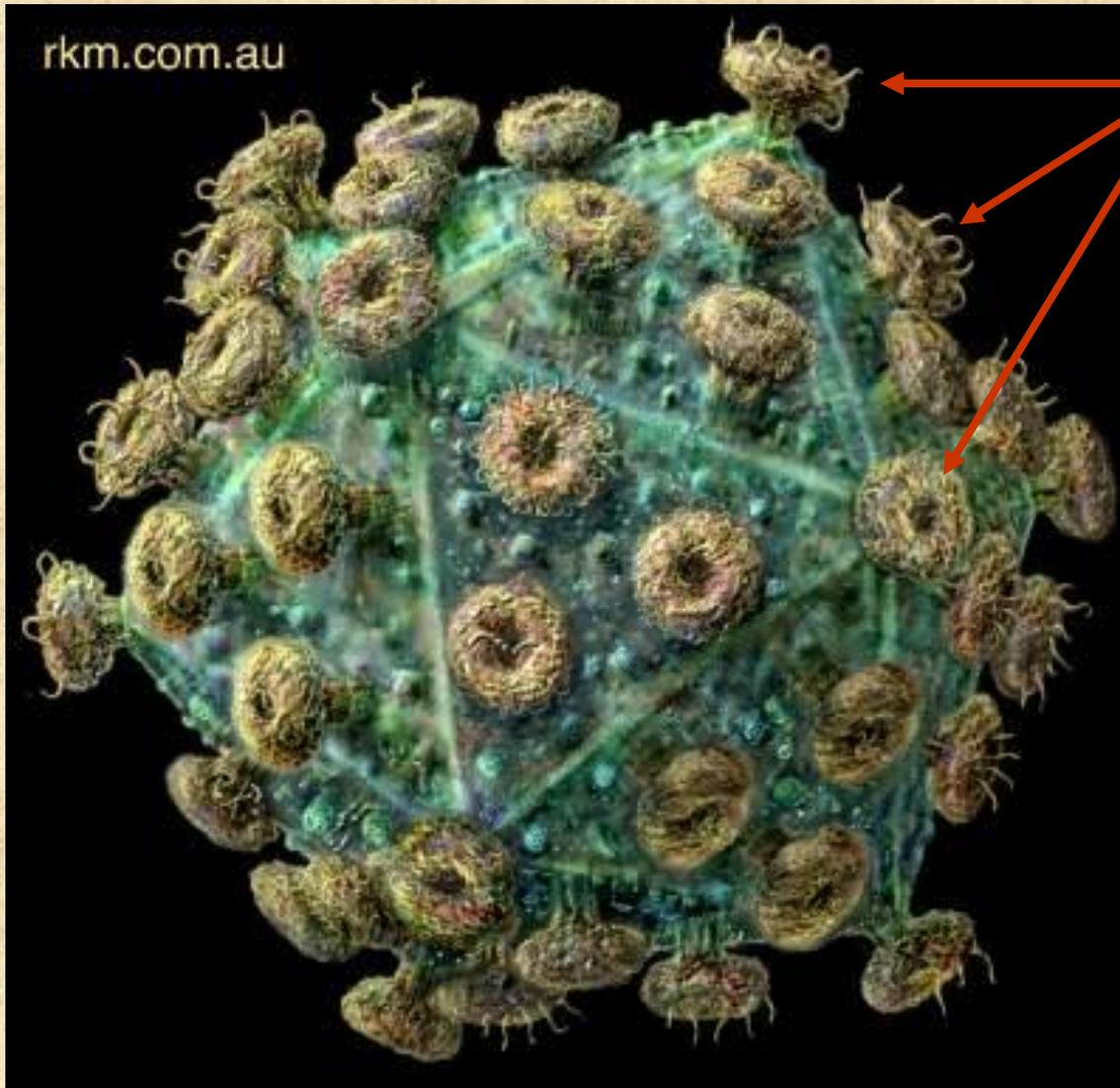
Virus de l'herpès ou du sida

Transmission sexuelle ou sanguine

Exceptions : les Poxvirus (varirole) et les Hepadnavirus (hépatite B)



Virus enveloppés mais résistants



rkm.com.au

Protéines de l'enveloppe pouvant se lier à des protéines spécifiques de la cellule parasitée.

Seules les cellules possédant les protéines auxquelles les protéines du virus peuvent se lier peuvent être infectées par le virus.

Virus HIV (VIH en français, *virus de l'immunodéficience humaine*)

Responsable du SIDA (*syndrome de l'immunodéficience acquise*)

I.6 Classification des virus

4 critères (Lwoff Horne et Tournier)

A- Nature de l'acide nucléique: ADN, ARN, simple ou double brins, un ou plusieurs segments, taille

B- Capside avec (virus enveloppé) ou sans (virus nu) enveloppe

C- Symétrie de la capside: hélicoïdale (comme le virus de la mosaïque du tabac) ou icosaédrique (ou encore hexagonale)

D- Taille et forme du virus

- **Le nombre de capsomères et le diamètre de la particule virale pour les virus à symétrie cubique.**
- **La longueur et l'épaisseur des nucléocapsides pour les virus à symétrie hélicoïdale.**

Eléments de classification des virus

plus de 4000 virus
plus de 1550 espèces
56 familles
233 genres
3 ordres

The Viruses

