

N.B : Les illustrations du cours en présentielle facilitent la compréhension des structures et des fonctions.

1. Objectifs du cours

- 1) Connaître les principaux éléments structuraux des virus et leurs caractéristiques;
- 2) Acquérir des connaissances approfondies sur la biologie virale, y compris leur structure, leur réplication, leur cycle de vie, et leurs interactions avec les cellules hôtes;
- 3) Exploration de la diversité virale, ce qui est essentiel pour prévoir et répondre aux menaces émergentes.

2. Caractères généraux des virus

Les virus sont des entités à la limite **du vivant** et du **non-vivant** en raison de leur incapacité à se reproduire et à réaliser un métabolisme en l'absence d'une cellule hôte.

- ✓ Forme très élaborée de parasitisme : ne peuvent se reproduire qu'au sein de cellules vivantes (**parasites obligatoires**).
- ✓ Ne possédant aucun système d'énergie (ni ribosome, ni enzymes nécessaires pour la biosynthèse) : la machinerie cellulaire est détournée à leur profit pour se répliquer et assurer leur pérennité.
- ✓ Chez l'homme, les virus peuvent être responsables de désordres complexes pouvant détruire les cellules. A l'aide de quelques gènes, les virus peuvent altérer et modifier les programmes de fonctions intracellulaires à leur profit.
- ✓ Les virus sont submicroscopiques, avec une taille variant généralement entre 20 nm et 300 nm ;, souvent observables uniquement au microscope électronique.

3. Définition d'un virus et d'un virion

- ✓ **Un virus** est un agent infectieux microscopique qui ne peut se répliquer qu'à l'intérieur des cellules vivantes d'un organisme hôte. Il est constitué principalement **d'un génome** (ADN ou ARN) entouré d'une **capside protéique**, et parfois d'une **enveloppe lipidique** dérivée de la membrane de l'hôte.
- ✓ **Le virion** est la forme que prend le virus lorsqu'il est en dehors de la cellule hôte, prêt à infecter une nouvelle cellule. Il s'agit d'une particule virale complète et infectieuse sous sa forme extracellulaire. Il est composé de : Génome viral (ADN ou ARN) ; Capside qui protège le génome et enveloppe virale.

A ne pas confondre avec un **prion** qui est une protéine **mal conformée** et capable d'induire un **repliement anormal** d'autres protéines normale dans le cerveau, entraînant des maladies neurodégénératives **graves souvent mortelles**.

4. Composants moléculaires des virus

Les virus sont constitués de structures moléculaires simples mais essentielles pour leur fonctionnement. Les principaux composants sont :

1. Acide nucléique (génome viral)

- **Nature** : ADN ou ARN, simple brin ou double brin.
- **Fonction** : Le génome viral contient l'information génétique nécessaire pour la réplication et la production de nouveaux virions.
 - ✓ Il code les protéines virales essentielles comme les **protéines structurales** (capside, enveloppe) et les enzymes virales (ARN polymérase, transcriptase inverse, etc.).

Exemples :

- ✓ **ADN double brin** : Herpesvirus
- ✓ **ARN simple brin à polarité positive** : Coronavirus
- ✓ **ARN simple brin rétrotranscrit** : VIH
- **Forme du génome viral** : Le génome peut prendre plusieurs configurations :
 - ✓ **Linéaire** : ex. virus de la variole.
 - ✓ **Circulaire** : ex. virus de l'hépatite B.
 - ✓ **Segmenté** : le génome est divisé en plusieurs fragments (exemple : virus de la grippe avec 8 segments d'ARN).

2. Capside (coque protéique)

- **Nature** : Constituée de protéines virales organisées en sous-unités appelées capsomères.
- **Fonction** : Protège le génome viral contre les agressions externes (dégradation enzymatique, UV, etc.). Facilite la reconnaissance et l'attachement à la cellule hôte grâce aux protéines spécifiques présentes à sa surface.
- **Types de capside (selon leur symétrie)** :
 - ✓ Capside hélicoïdale : structure en spirale autour du génome (ex. virus de la mosaïque du tabac).
 - ✓ Capside icosaédrique : forme géométrique à 20 faces (ex. Adenovirus).
 - ✓ Capside complexe : structure plus élaborée (ex. Bactériophages).

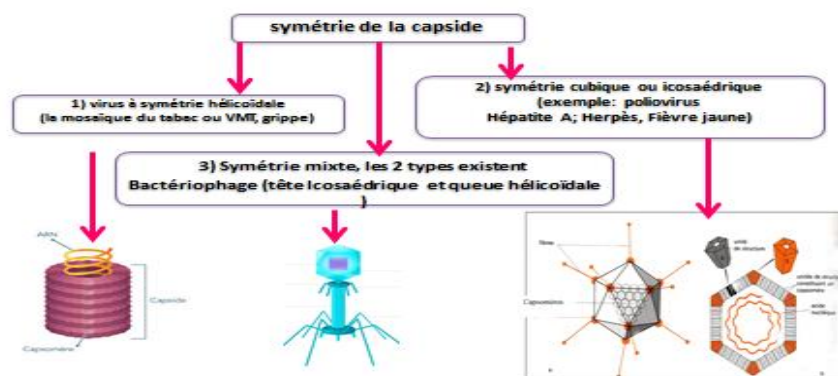


Figure 1 : Différentes formes de la capside

3. Enveloppe virale (optionnelle)

- **Nature** : Constituée d'une bicouche lipidique dérivée de la membrane de la cellule hôte lors du processus de bourgeonnement. Elle contient des protéines virales spécifiques (glycoprotéines d'enveloppe) insérées dans la membrane.
- **Fonction** : Facilite l'attachement et la fusion avec les membranes des cellules cibles. Protège le virus dans certains environnements. Elle permet d'échapper à la réponse immunitaire grâce à sa ressemblance avec les membranes cellulaires.

Exemples de virus enveloppés :

- ✓ VIH (rétrovirus)
- ✓ Virus de la grippe
- ✓ Coronavirus

5. Organisation structurale de 5 types de virus : VIH; Influenza, Mosaïque du tabac, bactériophage et coronavirus.

1. VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) : de la famille des Retroviridae

- ✓ **Génome** : ARN simple brin à polarité positive, diploïde (2 copies identiques).
- ✓ **Capside** : Symétrie conique (en forme de cône).
- ✓ **Enveloppe** : Bicouche lipidique dérivée de la membrane de l'hôte.
- ✓ **Les glycoprotéines virales** : gp120 (attachement) et gp41 (fusion).
- ✓ **Enzymes spécifiques** :
 - ❖ **Transcriptase inverse** : convertit l'ARN viral en ADN.
 - ❖ **Intégrase** : insère l'ADN viral dans le génome de l'hôte.
 - ❖ **Protéase** : assemble les protéines virales.

2. Virus Influenza (Grippe) : de la famille des Orthomyxoviridae

- ✓ **Génome** : ARN simple brin à polarité négative, segmenté (8 fragments).
- ✓ **Capside** : Symétrie hélicoïdale autour de chaque segment d'ARN.
- ✓ **Enveloppe** : Bicouche lipidique issue de la cellule hôte.
- ✓ **Contient deux glycoprotéines** : Hémagglutinine (HA) : attachement aux cellules cibles et Neuraminidase (NA) : libération des nouveaux virions.
- ✓ **Particularité** : Variabilité antigénique due au génome segmenté.

3. Coronavirus : de la famille : Coronaviridae

- ✓ **Génome** : ARN simple brin à polarité positive (+ARN), non segmenté.
- ✓ **Capside** : Symétrie hélicoïdale autour de l'ARN.
- ✓ **Enveloppe** : Bicouche lipidique issue de la membrane hôte.

Porte des glycoprotéines en spicules (Spike, protéine S) qui donnent une apparence de couronne.

✓ **Protéines importantes :**

- ❖ **Protéine S** : permet l'attachement et l'entrée dans la cellule hôte.
- ❖ **Protéine N** : lie le génome ARN.
- ❖ **Protéines M et E** : structurales pour l'enveloppe.

Exemple : SARS-CoV-2, responsable de la COVID-19.

4. Bactériophage (Phage) : de famille variée (ex. Myoviridae, Siphoviridae).

- ✓ **Génome** : ADN (souvent double brin linéaire).
- ✓ **Structure complexe** :
 - ❖ **Tête** : Symétrie icosaédrique, protège le génome.
 - ❖ **Queue** : Tubulaire et parfois contractile (comme chez le phage T4). Elle permet l'injection de l'ADN viral dans la bactérie.
- ✓ **Fibres caudales** : S'attachent spécifiquement à la paroi bactérienne.
- ✓ **Particularité** : Infecte exclusivement les bactéries.

5. Virus de la Mosaïque du Tabac (VMT) : de la famille des Virgaviridae

- ✓ **Génome** : ARN simple brin à polarité positive (+ARN).
- ✓ **Capside** : Symétrie hélicoïdale, formant un tube rigide autour de l'ARN viral. Constituée de sous-unités protéiques identiques (capsomères).
- ✓ **Enveloppe** : Absente (virus nu).
- ✓ **Particularité** : Premier virus découvert, responsable de la mosaïque des feuilles chez les plantes.

6. Classification de quelques virus (grippal, herpes, hépatite, coronavirus) selon les critères constitutionnels (nature de l'acide nucléique, symétrie de la capsid, présence ou absence de l'enveloppe).

Tableau1 : Récapitulatif de la classification de quelques virus

Virus	Acide nucléique	Symétrie de la capsid	Enveloppe	Famille
Influenza (Grippal)	ARN simple brin (-), segmenté	Hélicoïdale	Présente	Orthomyxoviridae
Herpès (HSV)	ADN double brin linéaire	Icosaédrique	Présente	Herpesviridae
Hépatite B (VHB)	ADN double brin partiellement circulaire	Icosaédrique	Présente	Hepadnaviridae
Hépatite C (VHC)	ARN simple brin (+)	Icosaédrique	Présente	Flaviviridae
Coronavirus	ARN simple brin (+)	Hélicoïdale	Présente	Coronaviridae

Virus	Acide nucléique	Symétrie de la capside	Enveloppe	Famille
Poliovirus	ARN simple brin (+)	Icosaédrique	Absente	Picornaviridae

Cette classification met en lumière les différences en termes de **nature du génome**, **structure de la capside** et **présence de l'enveloppe**, qui sont des critères essentiels en virologie.

7. Modes d'infection des cellules hôtes par les virus

Les virus infectent les cellules hôtes en suivant des étapes précises qui varient légèrement en fonction des types de virus. Leur mode d'infection repose sur leur capacité à pénétrer dans les cellules, exploiter **leur machinerie cellulaire** et produire de **nouveaux virions**.

1. Adsorption (Attachement)

Les virus reconnaissent spécifiquement la cellule hôte grâce à des récepteurs cellulaires présents sur la membrane. L'interaction se fait entre les protéines virales de surface et ces récepteurs.

Exemple :

- ✓ VIH → Glycoprotéine **gp120** s'attache au récepteur **CD4** des **lymphocytes T**.
- ✓ Influenza → **Hémagglutinine (HA)** interagit avec les résidus d'acide sialique à la surface des cellules.

2. Pénétration dans la cellule hôte : Une fois attaché, le virus pénètre dans la cellule par l'un des mécanismes suivants :

- **Endocytose** (virus enveloppés ou nus) : La cellule englobe le virus dans une vésicule par un processus d'endocytose.

Exemple : Virus Influenza.

- **Fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire** (virus enveloppés) : L'enveloppe lipidique du virus fusionne avec la membrane plasmique, permettant l'entrée de la capside virale dans le cytoplasme.

Exemple : VIH, herpès.

- **Injection directe** (Bactériophages) : Les bactériophages injectent directement leur génome viral dans la cellule hôte à travers leur queue contractile.

Exemple : Phage T4.

3. Décapsidation : La capside virale est dégradée à l'intérieur de la cellule pour libérer l'acide nucléique viral (ADN ou ARN) dans le cytoplasme ou le noyau.

Cette étape est facilitée par : Les enzymes cellulaires de l'hôte et les enzymes virales spécifiques.

4. Réplication du génome viral : En fonction de la nature du génome (**ADN** ou **ARN**), la réplication diffère :

- ✓ **Virus à ADN** : Le génome viral migre dans le noyau et utilise l'ADN polymérase de l'hôte pour sa réplication à titre d'exemple : **Virus de l'herpès**.
- ✓ **Virus à ARN** :
 - ❖ ARN à polarité positive (+ARN) il est directement traduit en protéines virales dans le cytoplasme à titre d'exemple : **Coronavirus**.
 - ❖ ARN à polarité négative (-ARN) : nécessite une ARN polymérase virale pour produire un ARN positif. Exemple : **Virus Influenza**.
- ✓ **Rétrovirus (VIH)** : utilise une transcriptase inverse pour convertir son ARN en ADN, qui s'intègre ensuite dans le génome de l'hôte.

5. Synthèse des protéines virales : Le génome viral (ou ses ARNm) est traduit en protéines virales par les ribosomes de la cellule hôte dont les protéines produites sont :

- ✓ Protéines de structure (capside, enveloppe).
- ✓ Enzymes virales (ex. transcriptase inverse, polymérases).

6. Assemblage des virions : Les composants viraux (génome, capsid, enzymes) s'assemblent pour former de nouveaux virions.

- ✓ Les virus à ADN s'assemblent généralement dans le noyau.
- ✓ Les virus à ARN s'assemblent dans le cytoplasme.

7. Libération des virions : Les nouveaux virions quittent la cellule hôte pour infecter d'autres cellules soit :

- **Par bourgeonnement** (virus enveloppés) : Le virus acquiert son enveloppe lipidique en bourgeonnant à partir de la membrane plasmique ou de compartiments intracellulaires.
Exemple : VIH, virus Influenza.
- **Ou par lyse cellulaire** (virus nus) : La cellule éclate, libérant les virions dans l'environnement extracellulaire.
Exemple : Poliovirus, bactériophages.
- **Ou par exocytose** : Les virions sont libérés dans des vésicules via l'appareil de Golgi.

Exemple : Virus de la fièvre
Fever Virus) et
occidental
Virus).

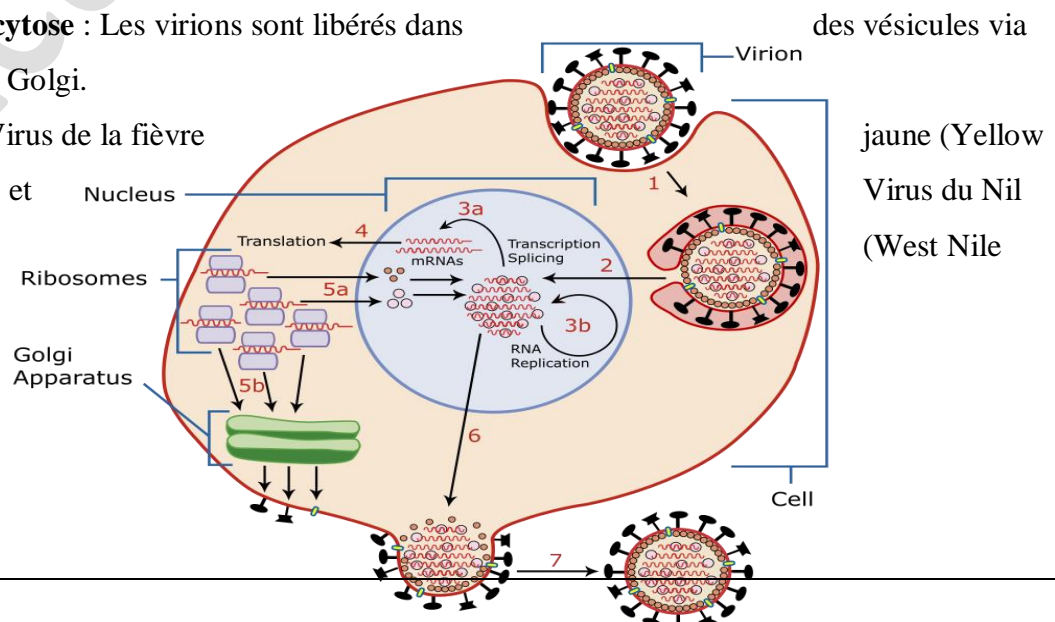


Figure 2 : Schéma récapitulatif du cycle de réplication viral du virus Influenza (grippe)

8. Relation entre le cycle de développement viral et la notion de virus oncogène (Herpes virus et Hépatite virus).

Les **virus oncogènes** sont capables d'induire une transformation maligne des **cellules hôtes**, souvent en perturbant le **cycle cellulaire** ou en favorisant une réplication incontrôlée des cellules infectées.

1. Lien des étapes du cycle de développement viral avec l'**oncogenèse** :

- ❖ Certains virus modifient directement les gènes régulateurs du cycle cellulaire (ex : activation d'oncogènes cellulaires ou inhibition de gènes suppresseurs de tumeurs comme **p53** ou **Rb** (protéine du rétinoblastome).
- ❖ L'intégration du génome viral dans l'**ADN de la cellule hôte** peut causer des mutations ou une dérégulation des gènes cellulaires.
- ❖ Une infection chronique ou latente entraîne une inflammation persistante et un stress cellulaire favorisant la transformation maligne.

2. **Herpèsvirus et oncogenèse** :

a) **Herpèsvirus humain de type 8 (HHV-8)**

- ❖ Type : Virus à ADN.
- ❖ Maladies associées : Sarcome de Kaposi.
- ❖ Mécanisme oncogénique : Production de protéines virales **pro-oncogéniques** qui stimulent l'angiogenèse et inhibent l'apoptose.

b) **Virus Epstein-Barr (EBV)**

- ❖ Type : Virus à ADN, membre des Herpesviridae.
- ❖ Maladies associées : Lymphome de Burkitt, Carcinome nasopharyngé.
- ❖ Mécanisme oncogénique :
 - ✓ **L'antigène nucléaire EBNA-1** stabilise l'ADN viral dans le génome cellulaire.

- ✓ La **protéine LMP-1** agit comme un oncogène en activant des voies de signalisation pro-survie et proliférative.

3. Virus de l'hépatite et oncogénèse :

a) Virus de l'hépatite B (HBV)

- ❖ Type : Virus à ADN partiellement bicaténaire.
- ❖ Maladies associées : Carcinome hépatocellulaire (CHC).
- ❖ Mécanisme oncogénique :
 - ✓ Intégration du génome viral dans l'ADN de l'hôte.
 - ✓ Production de la protéine **HBx**, qui interfère avec les mécanismes de réparation de l'ADN et régule **négativement p53**.

b. Virus de l'hépatite C (HCV)

- ❖ Type : Virus à ARN simple brin positif.
- ❖ Maladies associées : Carcinome hépatocellulaire (CHC).
- ❖ Mécanisme oncogénique :
 - ✓ Inflammation chronique et **stress oxydatif**.
 - ✓ Protéines virales comme **Core protein** interfèrent avec les voies apoptotiques et les facteurs de croissance.

4. Conclusion : Les herpèsvirus et les virus des hépatites (HBV, HCV) utilisent des stratégies différentes pour perturber les mécanismes cellulaires.

- ✓ Les **herpèsvirus** intègrent souvent leur génome dans la cellule hôte ou produisent des protéines **oncoprolifératives**.
- ✓ Les **virus de l'hépatite** causent principalement une **inflammation chronique**, favorisant un environnement propice à la transformation maligne.

9. Émergence de virus associés à des épidémies mortelles.

Les virus émergents sont responsables de nombreuses épidémies et pandémies ayant eu des conséquences graves sur la santé humaine et animale. Leur émergence est souvent liée à des facteurs environnementaux, écologiques, sociaux et économiques. On cite 2 exemples parmi tant d'autres :

1. Virus Influenza A (Grippe aviaire et Grippe pandémique).

- ✓ **Transmission** : Gouttelettes respiratoires, contact avec des oiseaux infectés.
- ✓ **Épidémies notables** : Grippe espagnole (1918, H1N1), Grippe asiatique (1957, H2N2), Grippe porcine (2009, H1N1).
- ✓ **Taux de létalité** : Variable selon les souches (ex. : H5N1 ≈ 60 %).

- ✓ **Réservoir** : Oiseaux sauvages aquatiques.

2. Virus SARS-CoV-2 (COVID-19)

- ✓ Transmission : Gouttelettes respiratoires, aérosols, contact direct.
- ✓ Épidémie : Pandémie mondiale déclarée en mars 2020.
- ✓ Taux de létalité : Variable selon les souches et le système de santé.
- ✓ Réservoir : Chauves-souris (hôte intermédiaire probable).

Il existe 3 coronavirus émergents associés à des épidémies mortelles, à savoir :

- ✓ SARS-Cov : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus en 2003
- ✓ MERS-Cov : Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus en 2012
- ✓ SARS-Cov-2 en 2020 = Pandémie mondiale, environ **7 millions de décès** à l'échelle mondiale.

Ces épidémies soulignent la nécessité d'une **surveillance mondiale coordonnée**, d'une **coopération scientifique internationale** et d'une meilleure compréhension des interactions entre les **humains**, les **animaux** et les **écosystèmes** pour prévenir de futures émergences virales.

Références Bibliographiques pour plus d'informations

Livres :

1. David M. Knipe, Peter M. Howley, et al. 2013. Fields Virology". 6^e édition, 2816 p.
Description : Référence exhaustive en virologie, cet ouvrage détaille la biologie des virus, leur classification, les mécanismes d'infection et les implications cliniques, y compris l'oncogenèse.
2. Jean-Marie Huraux, Claude Rouzioux, et al. 2010. Virologie humaine" ; 3^e édition ; 672 p.
Description : Cet ouvrage offre une vue d'ensemble complète sur les virus humains, incluant leur classification, leurs mécanismes d'infection et leur rôle dans diverses pathologies, y compris les cancers.
3. S. Jane Flint, Vincent R. Racaniello, et al. 2015. Principles of Virology: 4^e édition, 1008 p.
Description : Ce livre en deux volumes couvre les principes fondamentaux de la virologie, y compris la structure des virus, leur classification, les cycles de réplication, les interactions hôte-virus et l'oncogenèse virale.

Articles scientifiques :

1. Janet S. Butel .2000. Viral carcinogenesis: revelation of molecular mechanisms and etiology of human disease. Carcinogenesis, Volume 21, Issue 3, Pages 405–426, <https://doi.org/10.1093/carcin/21.3.405>.
Description : Cet article discute des mécanismes par lesquels les virus peuvent induire des dommages à l'ADN et contribuer à la carcinogenèse.
2. M. K. White, J. S. Pagano, K. Khalili . 2014. "Viruses and Human Cancers: a Long Road of Discovery of Molecular Paradigms". PubMed. DOI: 10.1128/CMR.00124-13.
Description : Cette revue détaille les mécanismes moléculaires par lesquels les virus oncogènes contribuent au développement du cancer chez l'homme.

3. Ruichen Ye, Angelina Wang , Brady Bu , Pengxiang Luo , Wenjun Deng, Xinyi Zhang, Shanye Yin. 2023. Viral oncogenes, viruses, and cancer: a third-generation sequencing perspective". PubMed. DOI 10.3389/fonc.2023.1333812

Description : Cet article explore les mécanismes moléculaires de l'oncogenèse virale et l'impact des technologies de séquençage de troisième génération sur notre compréhension de l'intégration virale dans le génome humain.

Dr. Bouldjedri M.

Acaryotes (Virus)