

Les virus

Mathieu.Brochet@unige.ch

Plan du cours

1. Les virus et leur découverte
2. Les virus influencent notre santé
3. L'organisation générale des virus
4. La capacité évolutive des virus
5. Les cycles viraux

1. Les virus et leur découverte

Qu'est-ce que c'est un virus ?



C'est un agent infectieux acellulaire très petit et qui a besoin d'une cellule hôte pour se multiplier (« parasite » intracellulaire)

Composé de matériel génétique (ADN ou ARN)

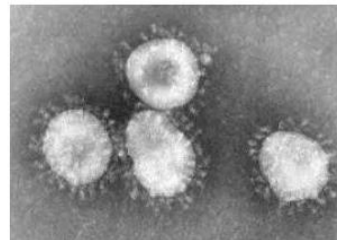
Entouré d'une couche protéique et certaines fois d'une enveloppe issue des systèmes membranaires de la cellule hôte



Virus de la rage



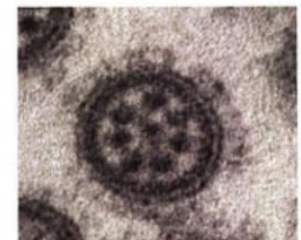
Rotavirus



Sars
coronavirus

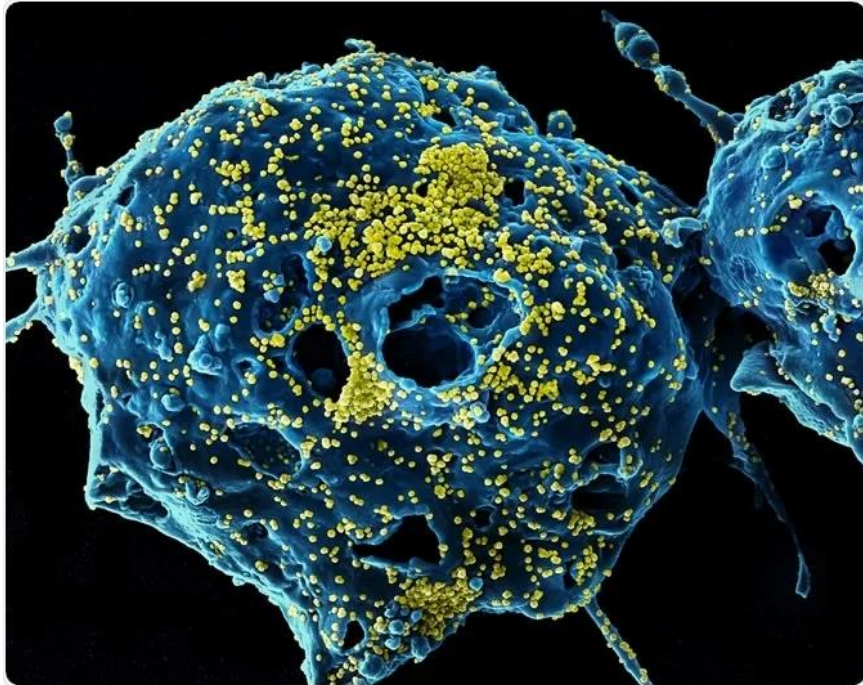


Ebola



Grippe

Une idée de la taille (et du nombre) des virus

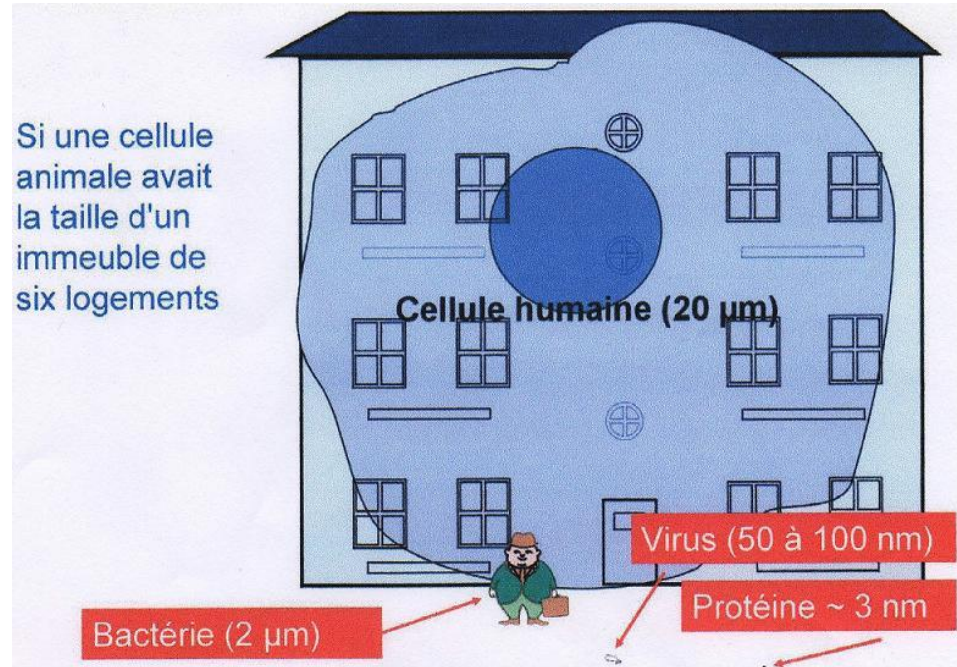


Particules virales (MERS-CoV - jaune)
sur une cellule VERO E6 (bleu)

MERS = Middle East Respiratory
Syndrome

Animation interactive:

<http://learn.genetics.utah.edu/content/cells/scale/>



A une échelle plus compréhensible...

La découverte des virus est relativement récente

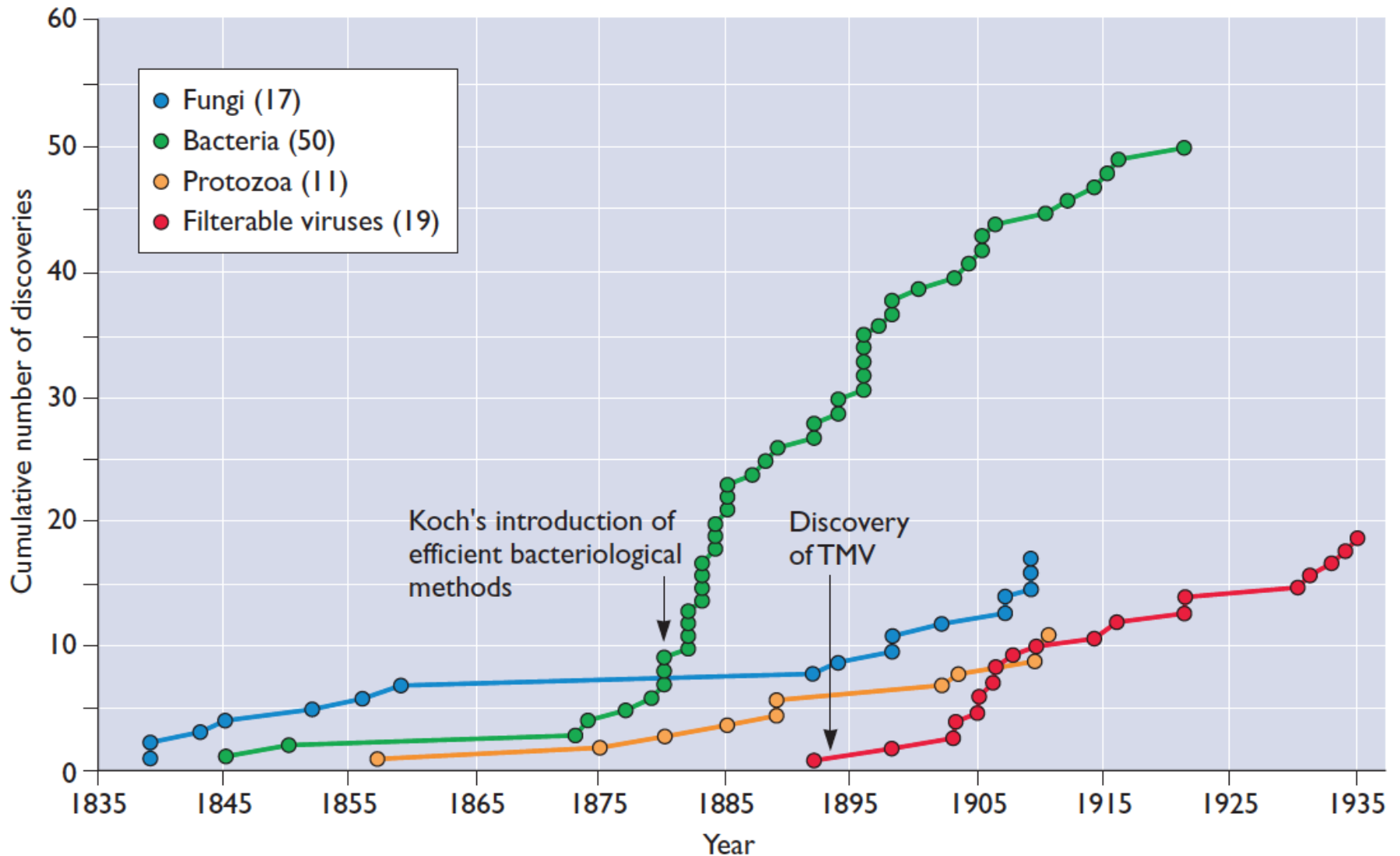


Figure 1.5; Flint et al., Principles of Virology, 3rd edition

Vous êtes un.e disciple de Robert Koch dans les années 1890. Les étudiante.s de votre faculté sont victimes du syndrome de désertification des amphithéâtres. Votre mentor n'a pas réussi à trouver une bactérie causant ce symptôme. Vous êtes pourtant persuadé.e.s (à tort ou à raison) qu'un agent infectieux, peut-être non bactérien, cause ce syndrome. Comment allez-vous procéder ?

Vous allez essayer de cultiver sur gélose des prélèvements sanguins d'étudiant.e.s présent.e.s ou absent.e.s et séquencer l'ADN de ce qui pousse

Vous observez au microscope électronique des prélèvements de la flore cutanée d'étudiant.e.s présent.e.s ou absent.e.s

Vous allez filtrer (pores $< 1 \mu\text{m}$) des prélèvements salivaires d'étudiant.e.s présent.e.s ou absent.e.s et observer l'effet du filtrat sur des étudiant.e.s présents

Aucune des trois propositions précédentes même si certaines idées sont intéressantes



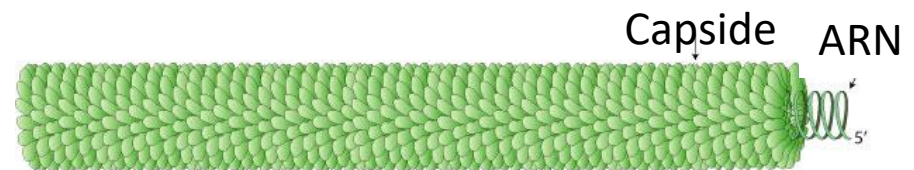
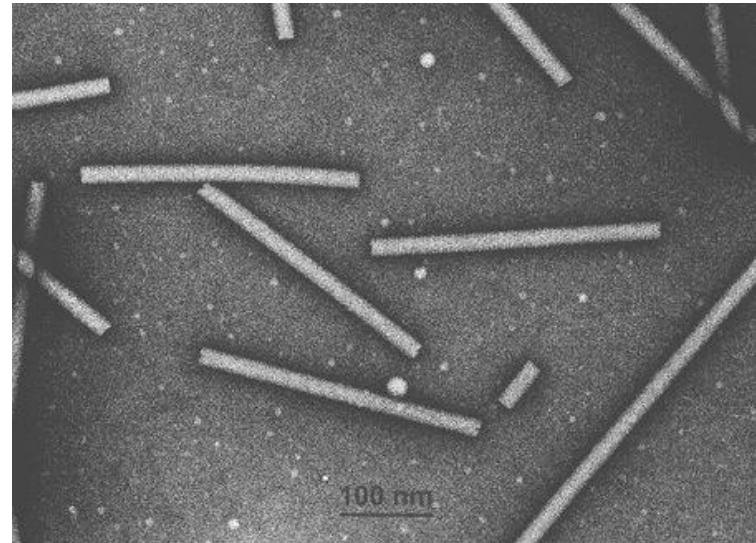
<https://pingo.coactum.de/989780>

Un agent infectieux plus petit que des bactéries et qui ne peut pas être retenu par un filtre



1892, Dimitrii Ivanovsky - Tobacco Mosaic Virus (TMV)

Un extrait de feuilles du tabac, filtré pour éliminer des bactéries, peut infecter d'autres feuilles, mais ne peut pas être multiplié sans un organisme vivant



Les virus sont très abondants et partout

Ils infectent :

les bactéries

les archées

les champignons

les protistes

les animaux

les plantes

et même les virus !

...

bref « tout le monde »

Une grande partie de notre génome est d'origine virale...

Mais montrent des spécificités pour leur hôte voire même des types de cellules de l'hôte

2. Les virus influencent notre santé

Découverte du premier virus animal

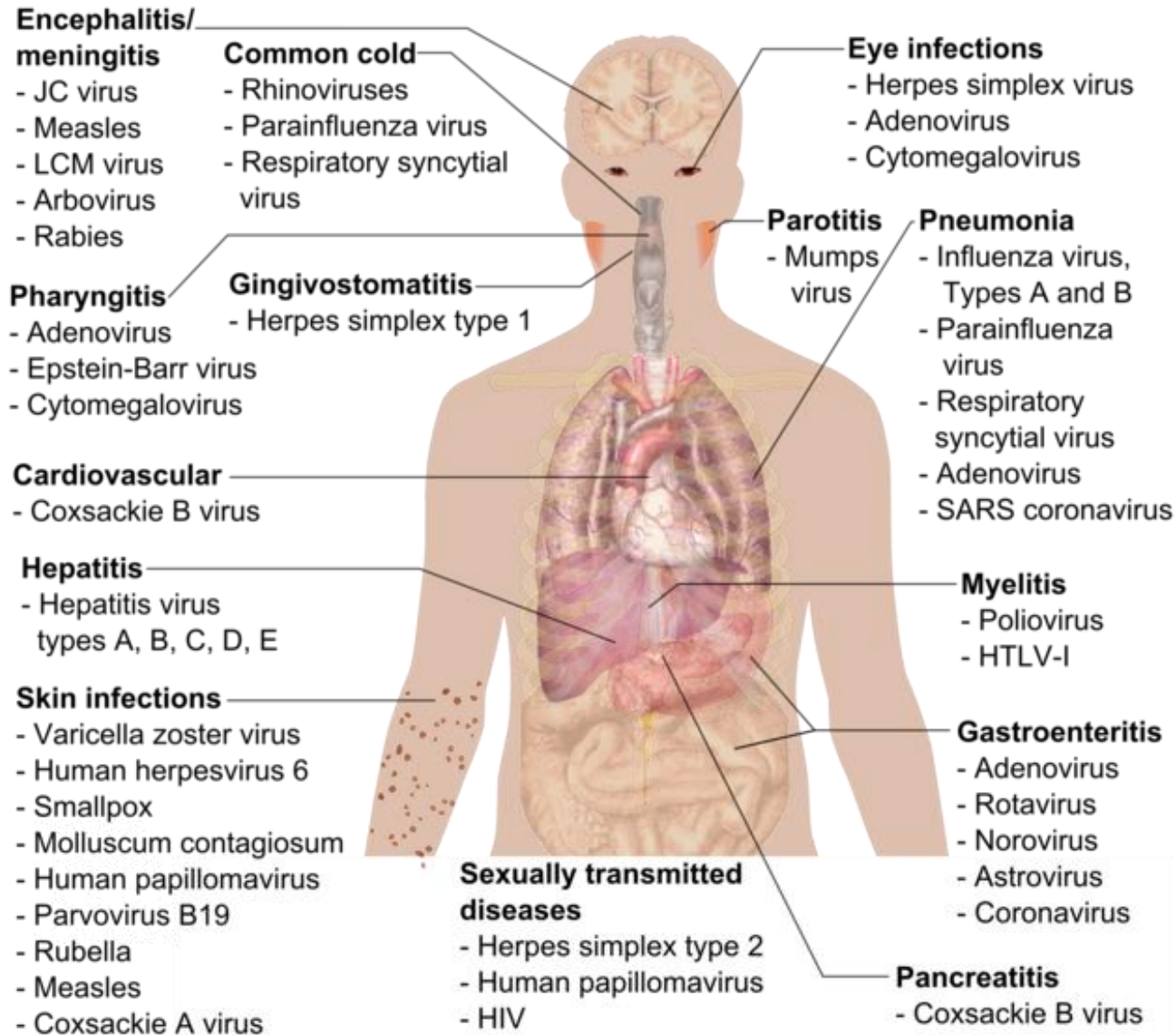
En 1898, Friedrich Löffler et Paul Frosch (élèves de Koch) découvrent un autre agent qui passe le filtre : virus de la fièvre aphteuse (foot and mouth disease)



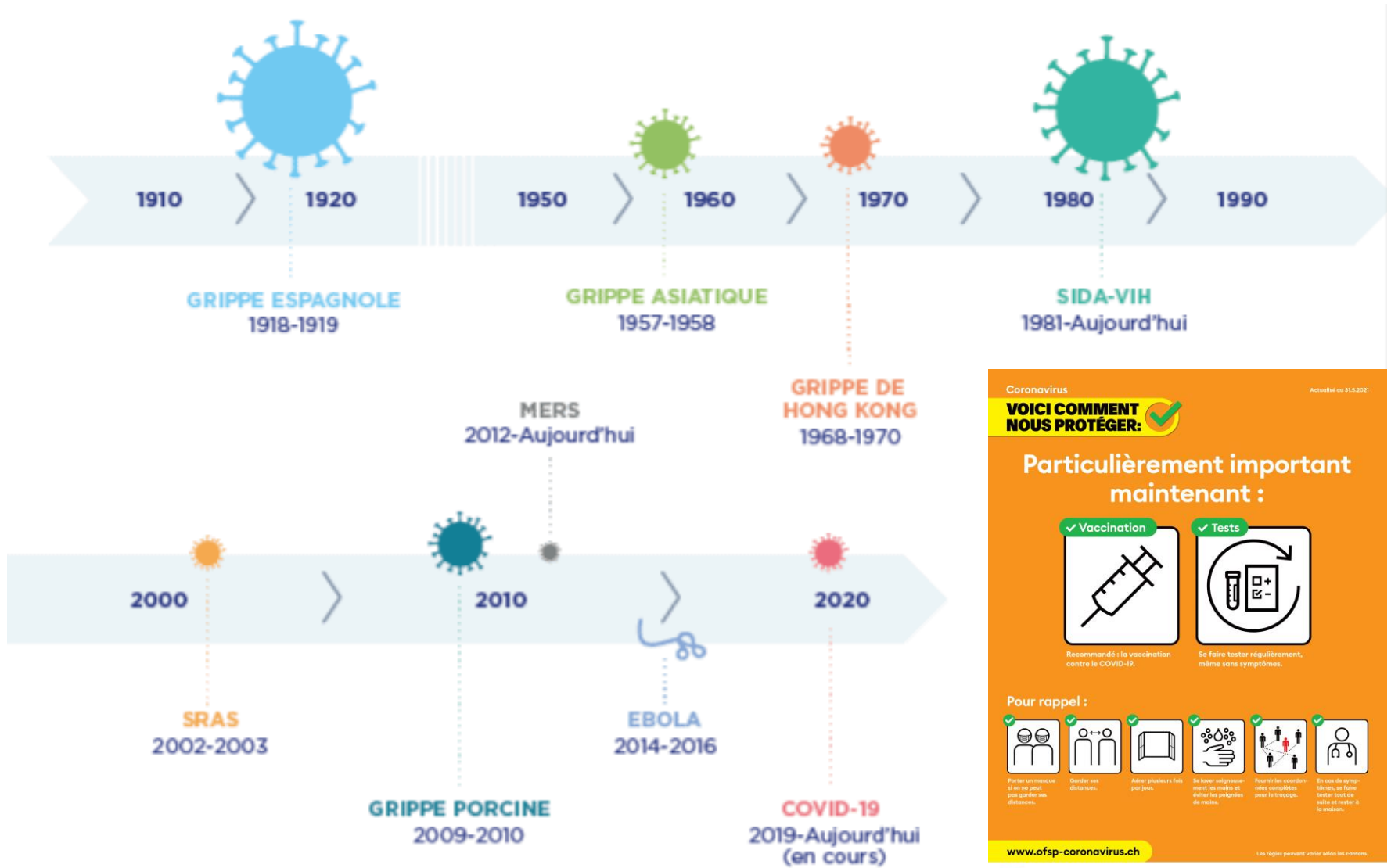
Pour en savoir plus:

<https://www.blv.admin.ch/blv/fr/home/tiere/tierseuchen/uebersicht-seuchen/alle-tierseuchen/maul-und-klauenseuche-mks.html>

Vue générale des infections virales



De nombreux virus (re-)émergent...



Coronavirus Actualisé en 31.5.2021

VOICI COMMENT NOUS PROTÉGER:

Particulièrement important maintenant :

✓ Vaccination

Recommandé : la vaccination contre le COVID-19.

✓ Tests

Se faire tester régulièrement, même sans symptômes.

Pour rappel :

✓

Porter un masque si on ne peut pas garder ses distances.

✓

Garder ses distances.

✓

Aérer plusieurs fois par jour.

✓

Se laver soigneusement les mains et éviter les poignées de mains.

✓

Éviter les coordinées complètes pour le travail.

✓

En cas de symptômes, se faire tester tout de suite et rester à la maison.

www.ofsp-coronavirus.ch Les règles peuvent varier selon les cantons.

Pré-requis pour une infection productive



- Suffisamment de virus pour initier une infection
- Les cellules susceptibles et permissives doivent être accessibles au virus
- Le virus doit pouvoir se multiplier malgré la réponse de l'hôte

Pathogénèse virale



La pathogénèse décrit le déroulement d'une infection et tous les événements qui contribuent au développement du tableau clinique

Ici, elle résulte de deux composantes :

- L'effet de la réplication du virus sur l'hôte

Ex: pour Influenza, destruction de l'épithélium respiratoire => symptômes respiratoires

- L'effet lié à la réponse immune

Ex: symptômes systémiques liés à l'infection par Influenza (fièvre, douleurs articulaires...) liés à la sécrétion de cytokines induites par la détection du virus

Relations entre virus et cancers

1908 et 1910 - Vilhelm Ellerman et Olaf Bang (Copenhague), et Peyton Rous (New York) découvrent la relation entre virus et cancer

L'injection d'un extrait cellulaire chez les poules induit de nouveau un cancer
=> Le virus du sarcome de Rous



La poule Plymouth Barred Rock portant la tumeur présentée à Rous

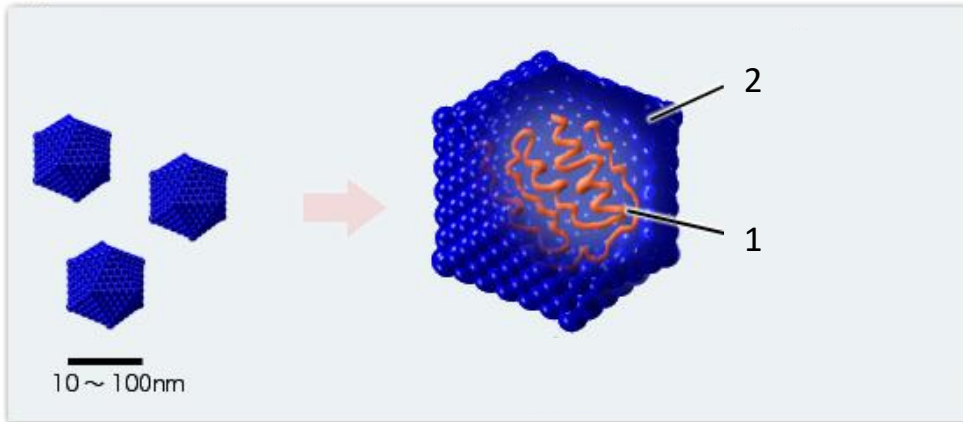
En 2002, l'OMS a estimé que 17.2% des cancers sont causés par des infections, dont >11% par des virus

3. L'organisation des virus

La structure virale : le virion



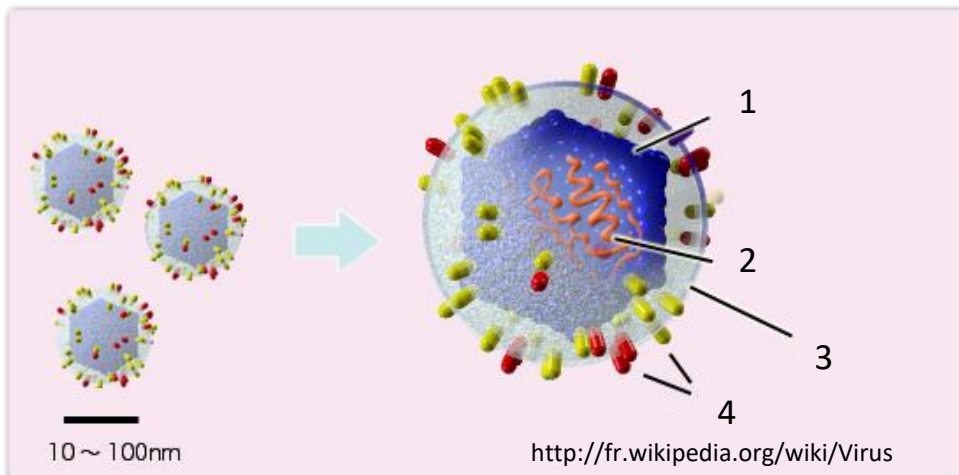
Virus non-enveloppé avec une **capside** faite de protéines



1- Génome = acides nucléiques

2- Capside = coque protéique

Virus avec une **enveloppe membranaire** en plus de la **capside**



3- Enveloppe = structure lipidique (pas présente chez tous les virus)

4- Spicules = glycoprotéines (si enveloppe)

Virion = particule virale mature, capable de survivre en dehors d'une cellule hôte et d'initier une nouvelle infection

Le génome viral



Génome restreint de ~ 1700 à 1.2×10^6 nucléotides

- ⇒ une grande partie des fonctions nécessaires à la réplication et la propagation sont assurées par l'hôte
- ⇒ Généralement peu de gènes avec une fonction dite « accessoire »
- ⇒ Evolution réductrice caractéristique du parasitisme

Nombre de gènes souvent réduit

Influenza (grippe): 8 gènes

Virus herpès: plus de 80 gènes

Mimivirus (virus d'amibes): 1200 gènes pour 1.2×10^6 pb

En comparaison

E. coli (bactérie) : $\sim 4.5 \times 10^6$ paires de bases pour ~ 4300 gènes

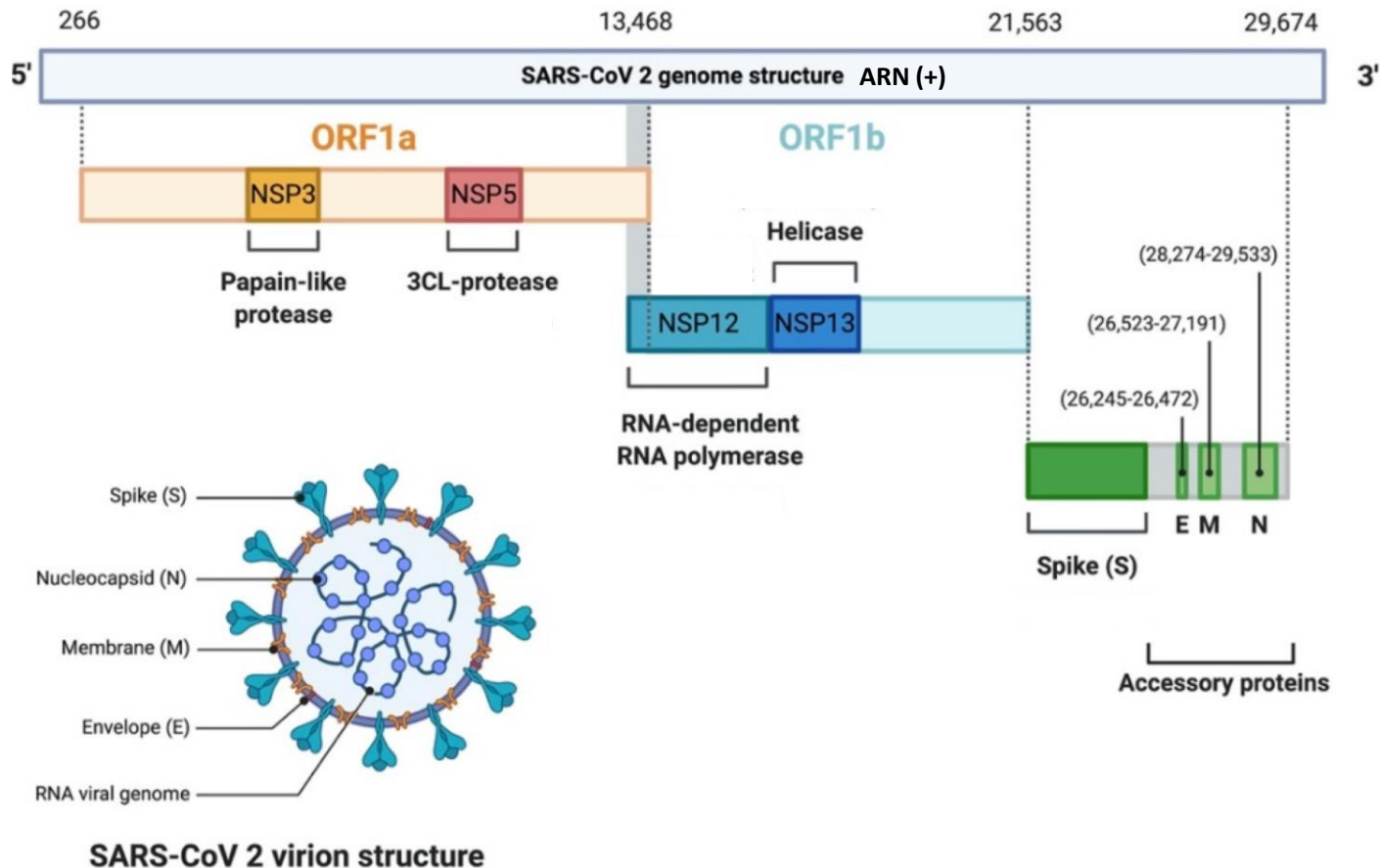
H. sapiens (métazoaire) : $\sim 3 \times 10^9$ paires de bases pour $> 20\ 000$ gènes

Les gènes et protéines – exemple de SARS-CoV2

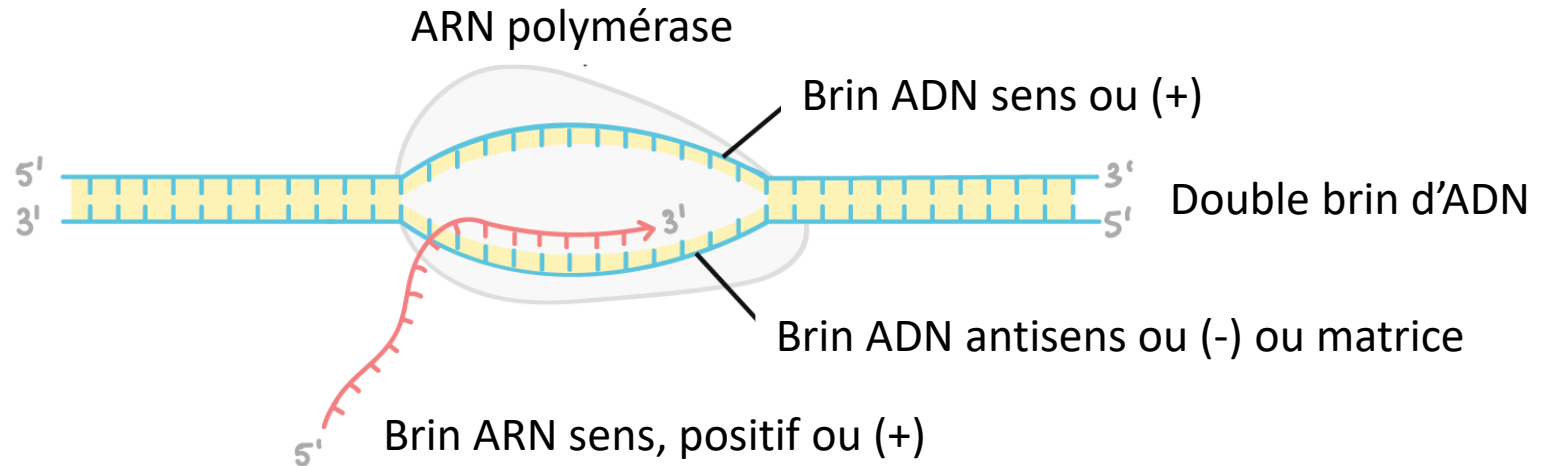


Protéines non-structurales (NSP) : multiplication virale, modifications des fonctions de l'hôte

Protéines structurales : protéines de la capside ou de l'enveloppe



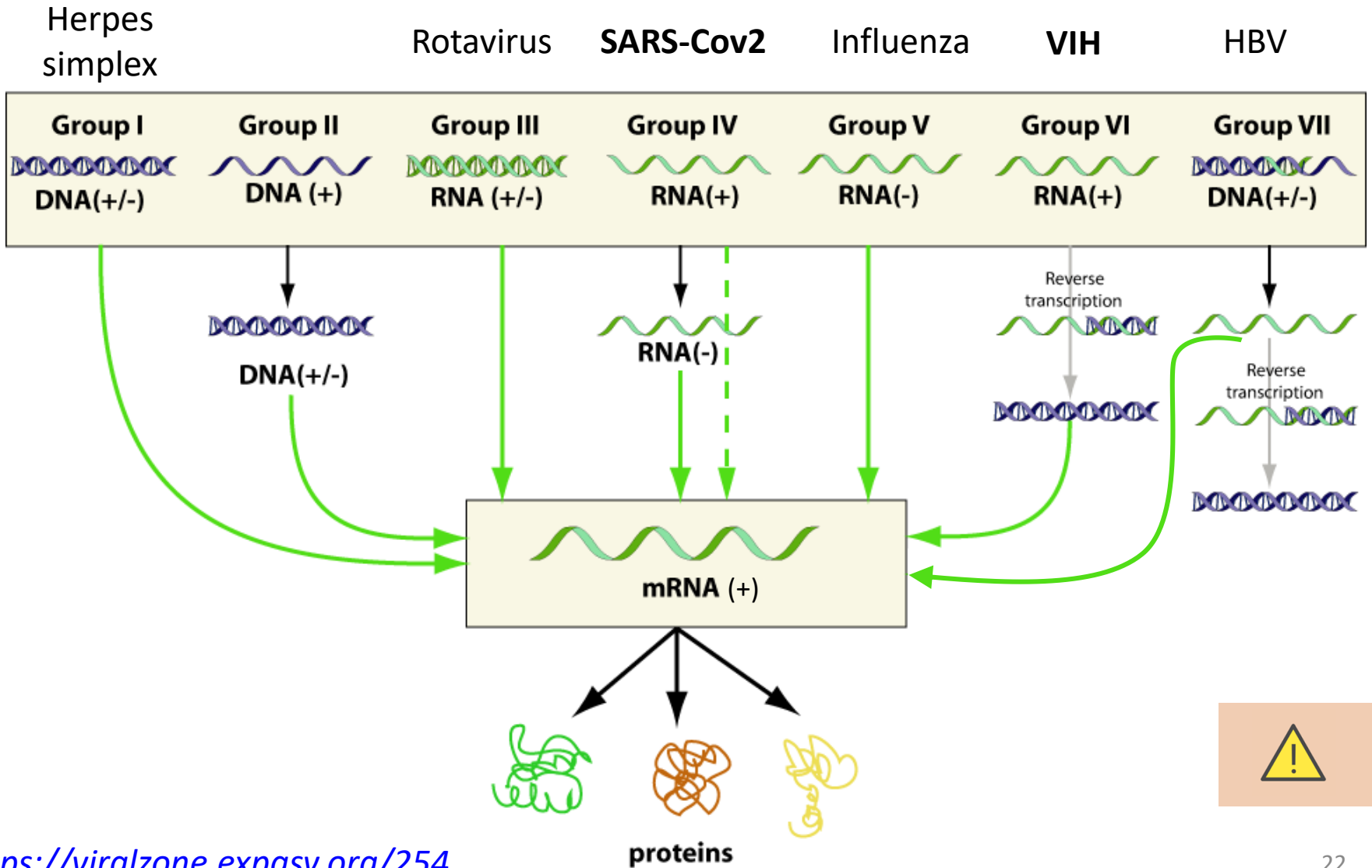
Convention Brin – Brin +



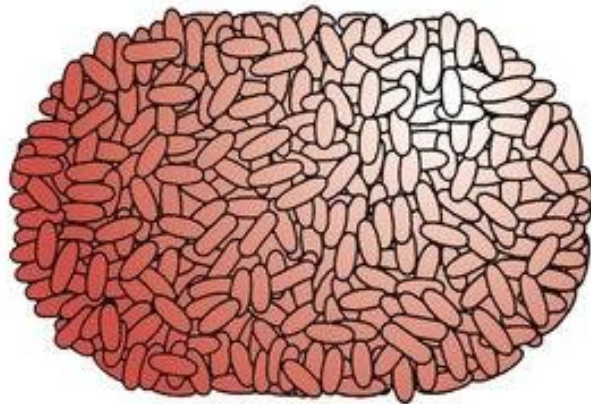
Par définition, l'ARN messager (ARNm ou mRNA en anglais) est défini comme le brin de sens positif car il est immédiatement traductible par le ribosome

Vous allez voir ces notions plus en détails dans les cours des Pr Andrey et la Pre Valentini.

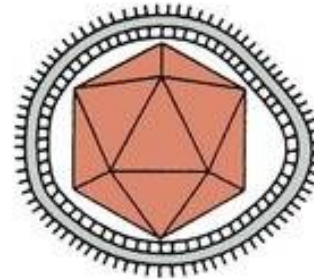
Classification selon Baltimore : 7 classes selon la nature des génomes viraux



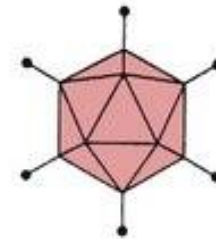
Une grande diversité de virus



poxvirus



herpesvirus



adenovirus



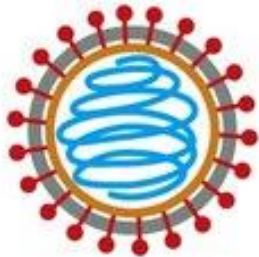
papilloma virus



parvovirus

100 nm

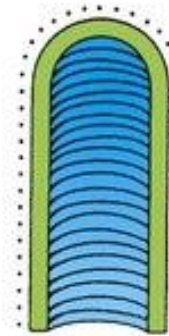
DNA VIRUSES



influenza virus



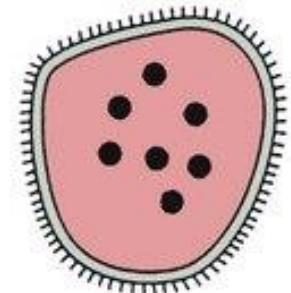
mumps virus



rabies virus



HIV
(AIDS virus)



LCM virus



rotavirus



eastern equine
encephalitis virus



corona virus

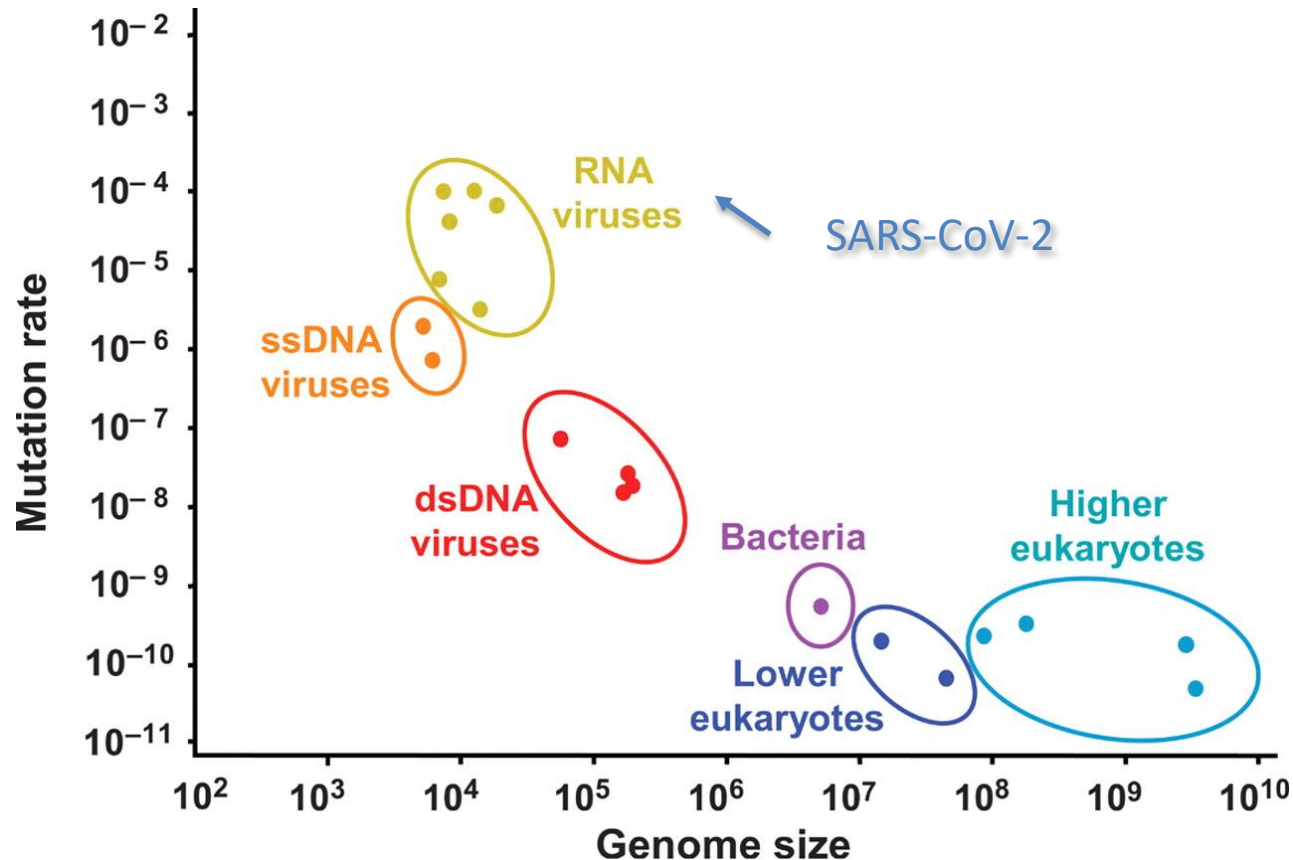


poliovirus

RNA VIRUSES

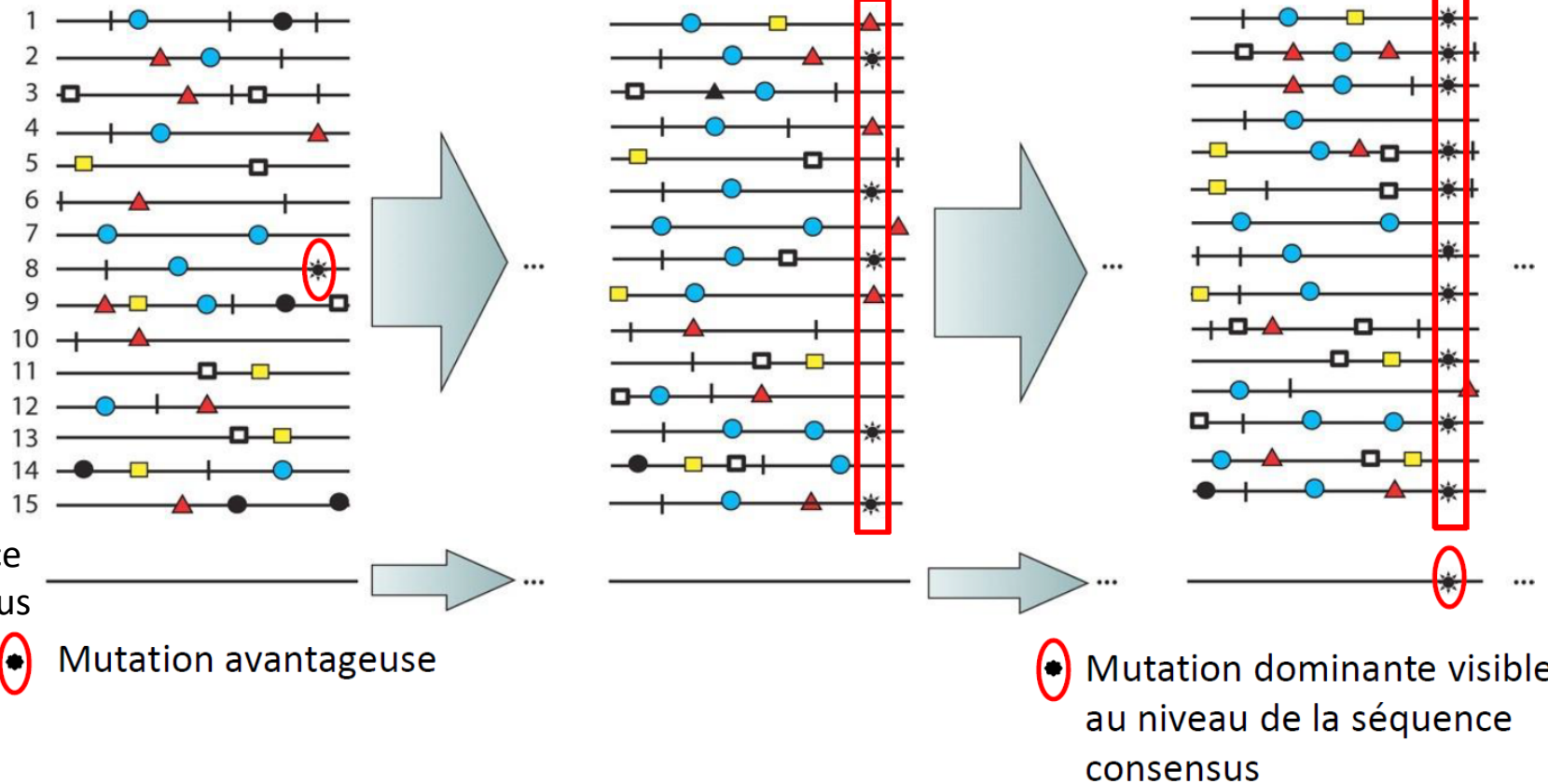
4. La capacité évolutive des virus

Le taux de mutation des virus est élevé

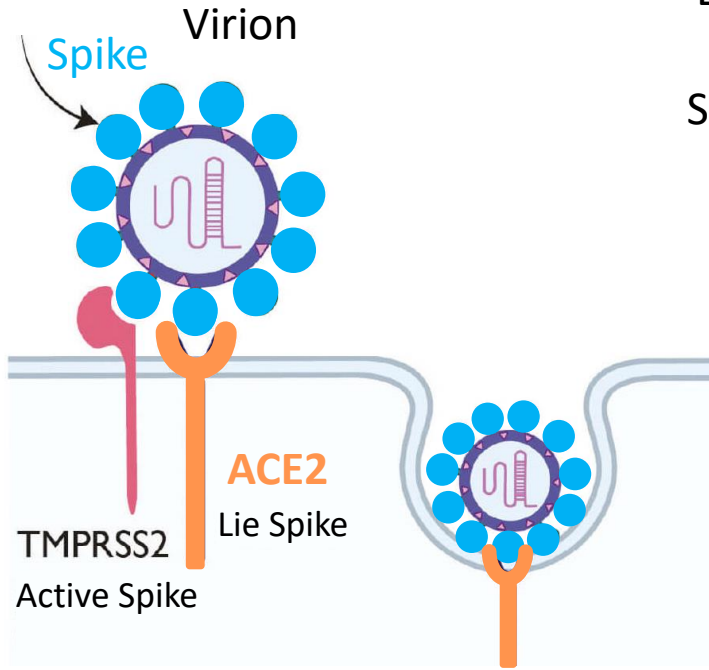


Les polymérases virales n'ont pas d'activité de relecture (proof-reading) elles font plus de «fautes» (voir cours Pr Andrey)

Les mutations conférant un avantage sont sélectionnées



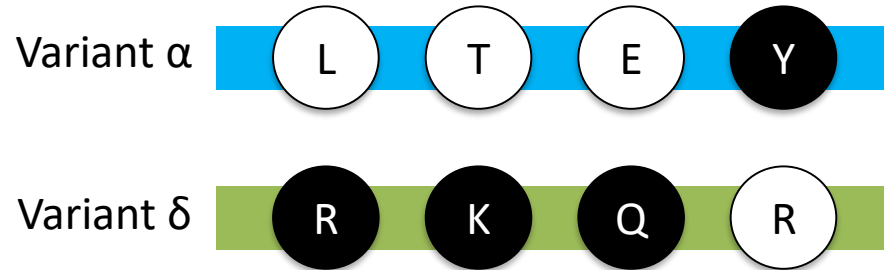
Les variants de la protéine Spike



Leucine en position 452 de la protéine Spike

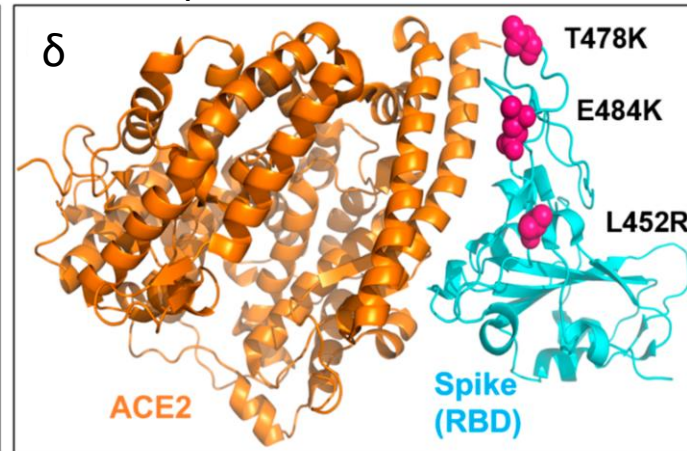
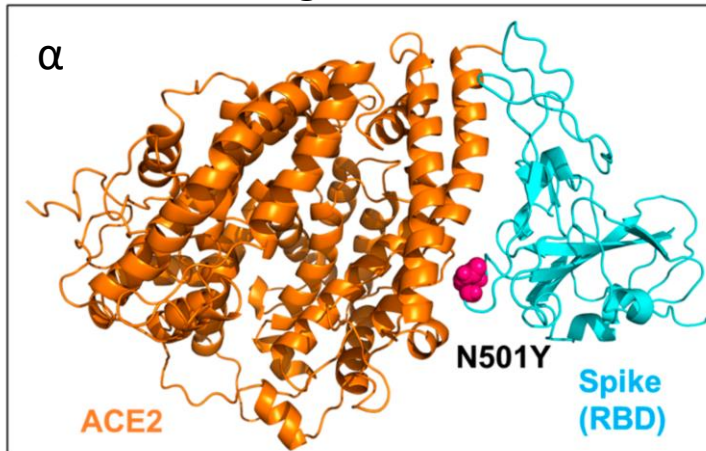
Souche de 2019

L452 T478 E484 N501

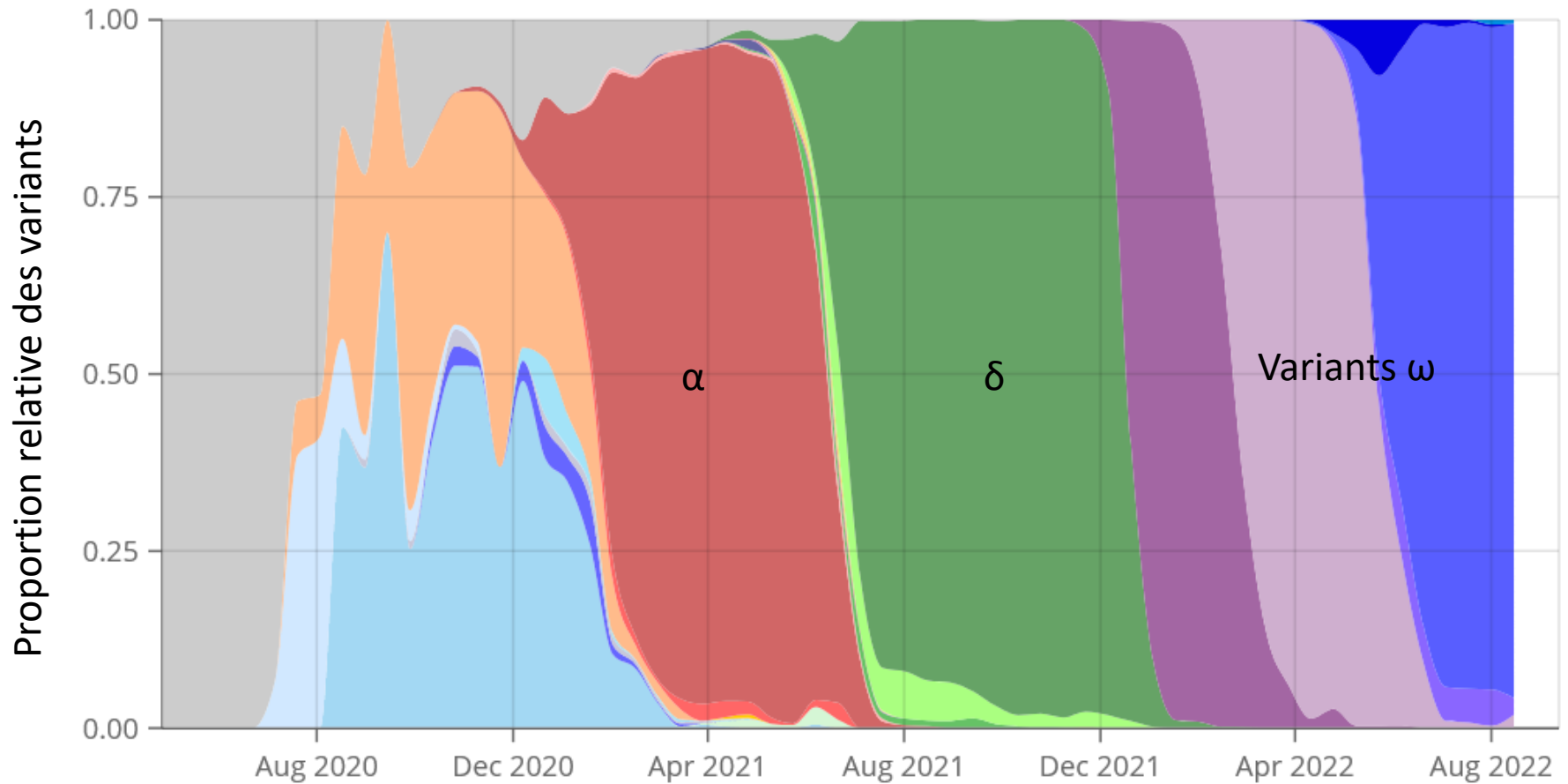


Mutations principales de la protéine Spike dans les variants α et δ

Augmentation de l'affinité entre Spike et ACE2



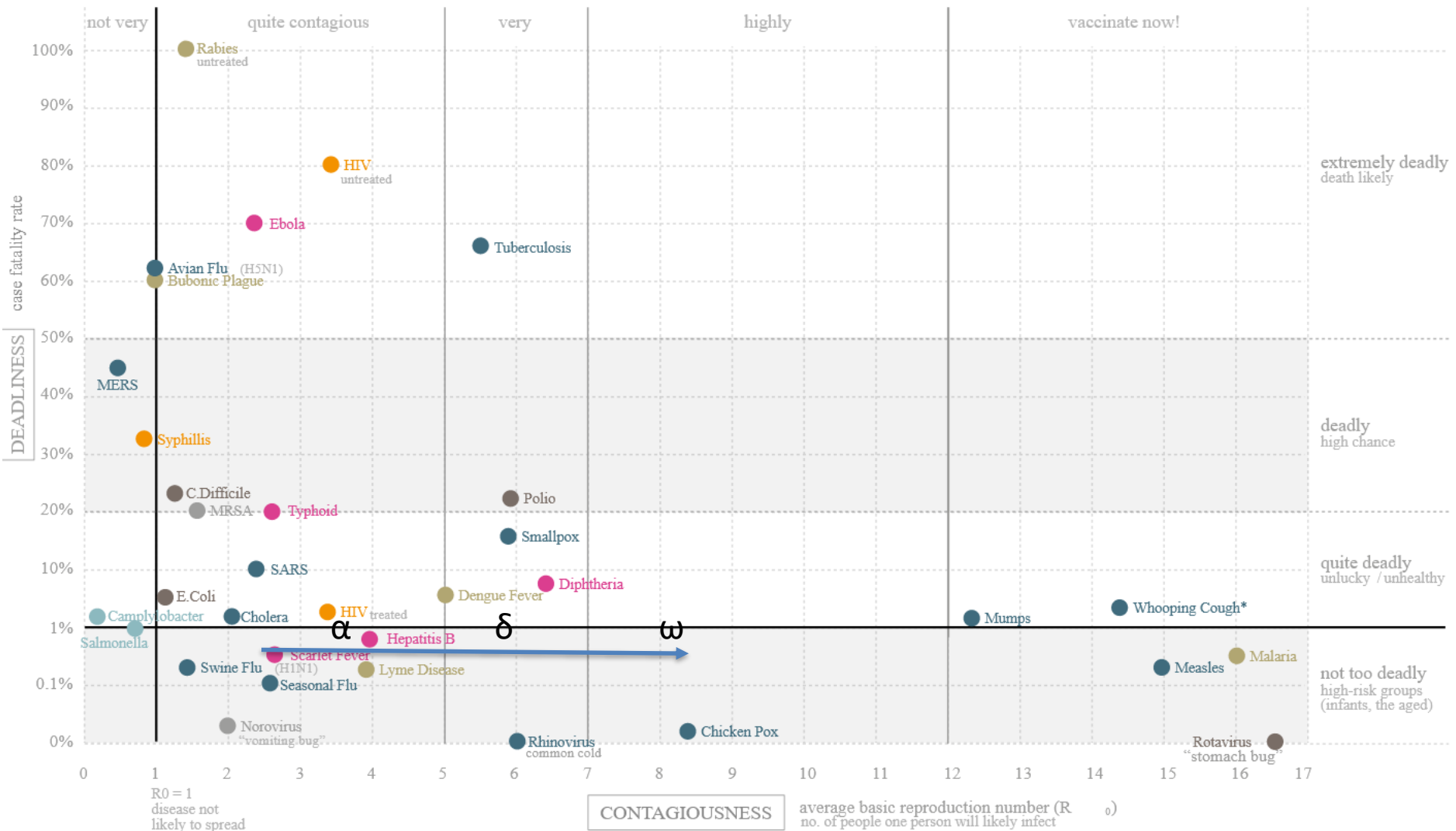
L'évolution des variants SARS-CoV2 à Genève



covariants.org

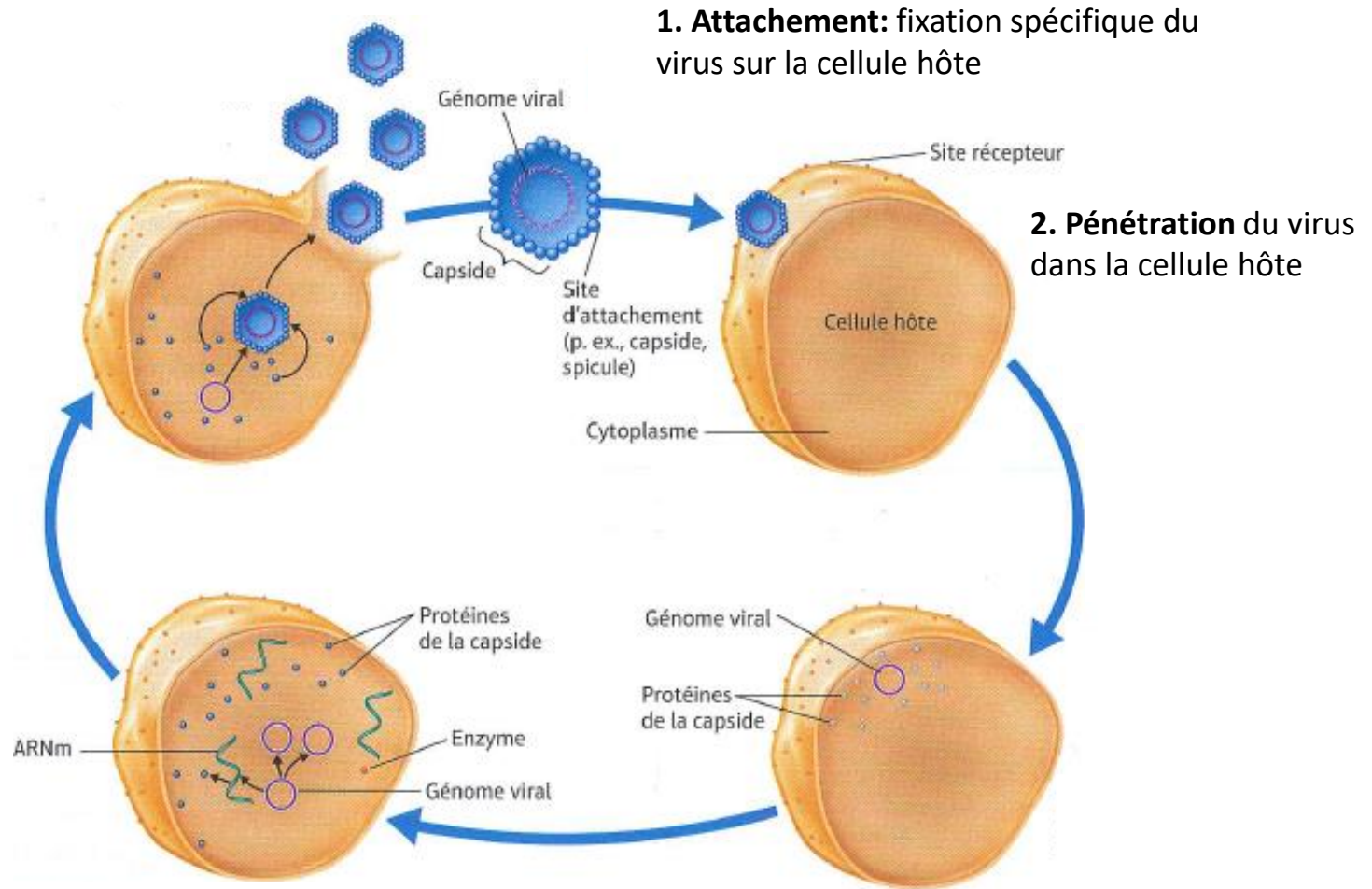
Contagiosité (R_0) et mortalité

PRIMARY TRANSMISSION METHOD airborne bites body fluids fecal-oral food sexual contact surfaces



5. Le cycle viral

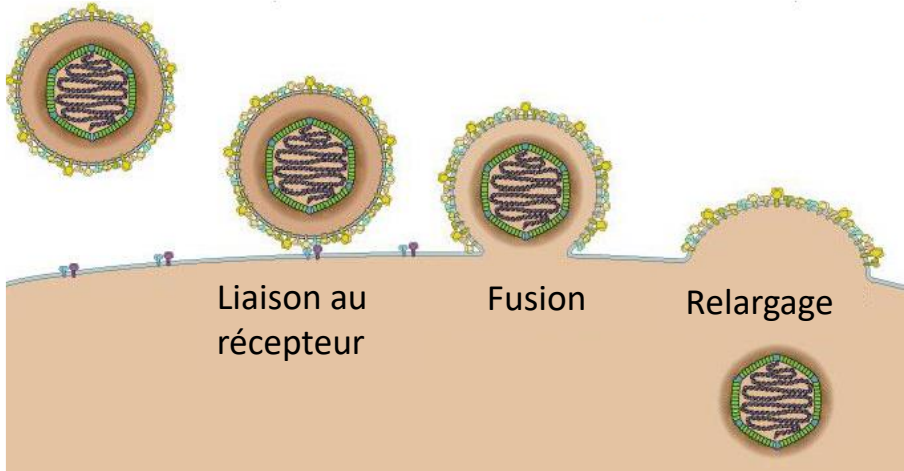
Etapes générales de la multiplication d'un virus



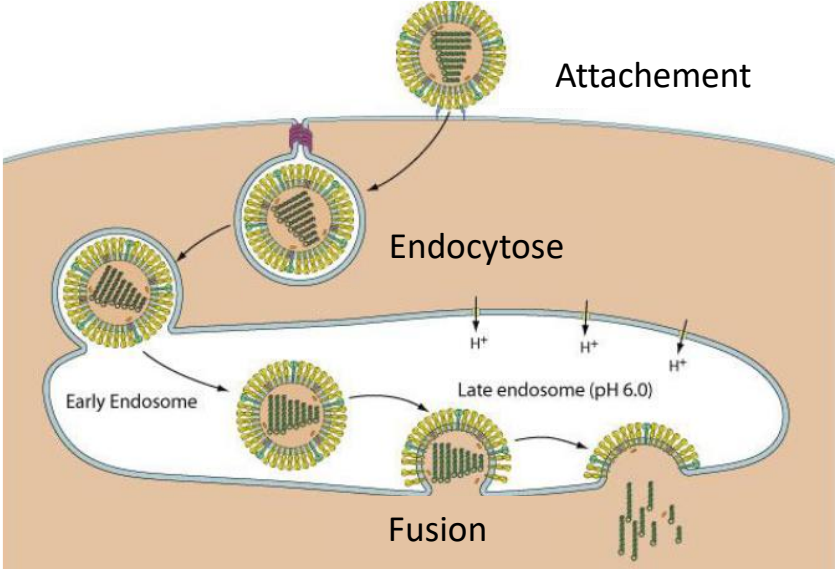
Le noyau de la cellule n'est pas représenté ici afin de représenter une généralisation de la multiplication virale

Les voies d'entrée

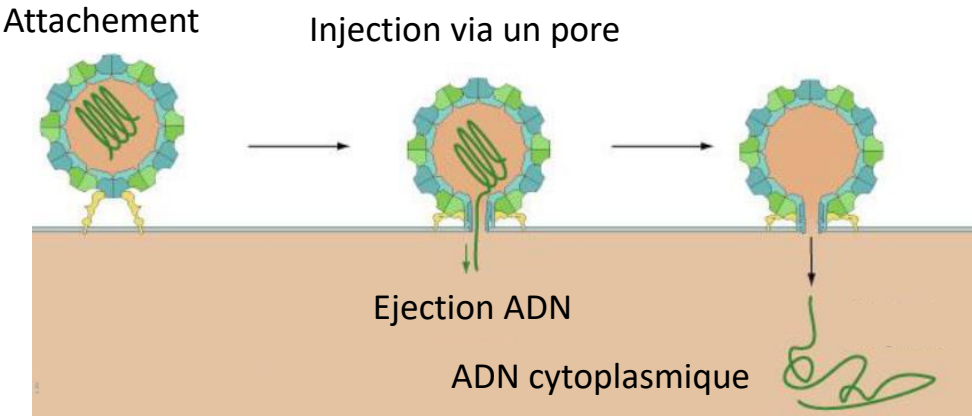
Fusion



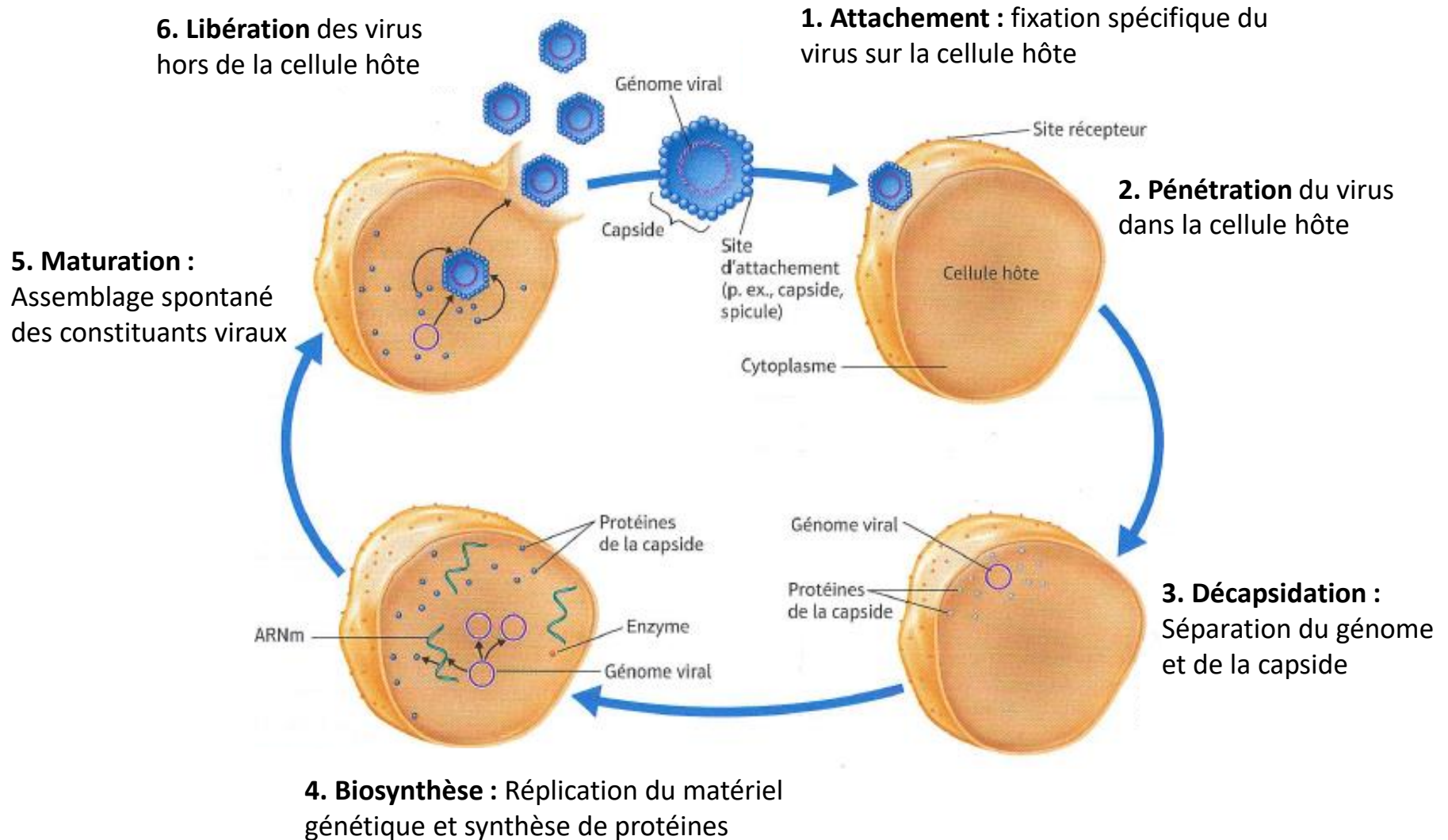
Endocytose



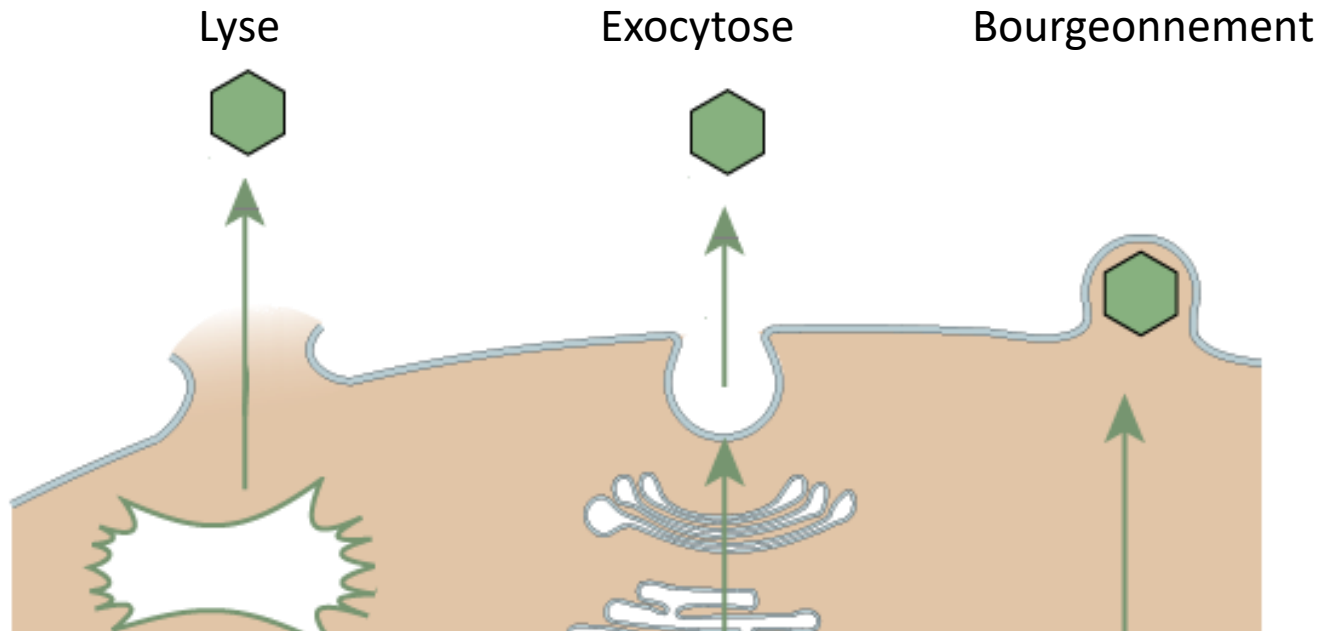
Injection



Etapes générales de la multiplication d'un virus



Sortie de la cellule hôte



Différents destins de la cellule infectée :

- Mort par lyse ou apoptose
- Pas d'effet «cytopathique visible»

Deux exemples de cycles viraux et comment les bloquer

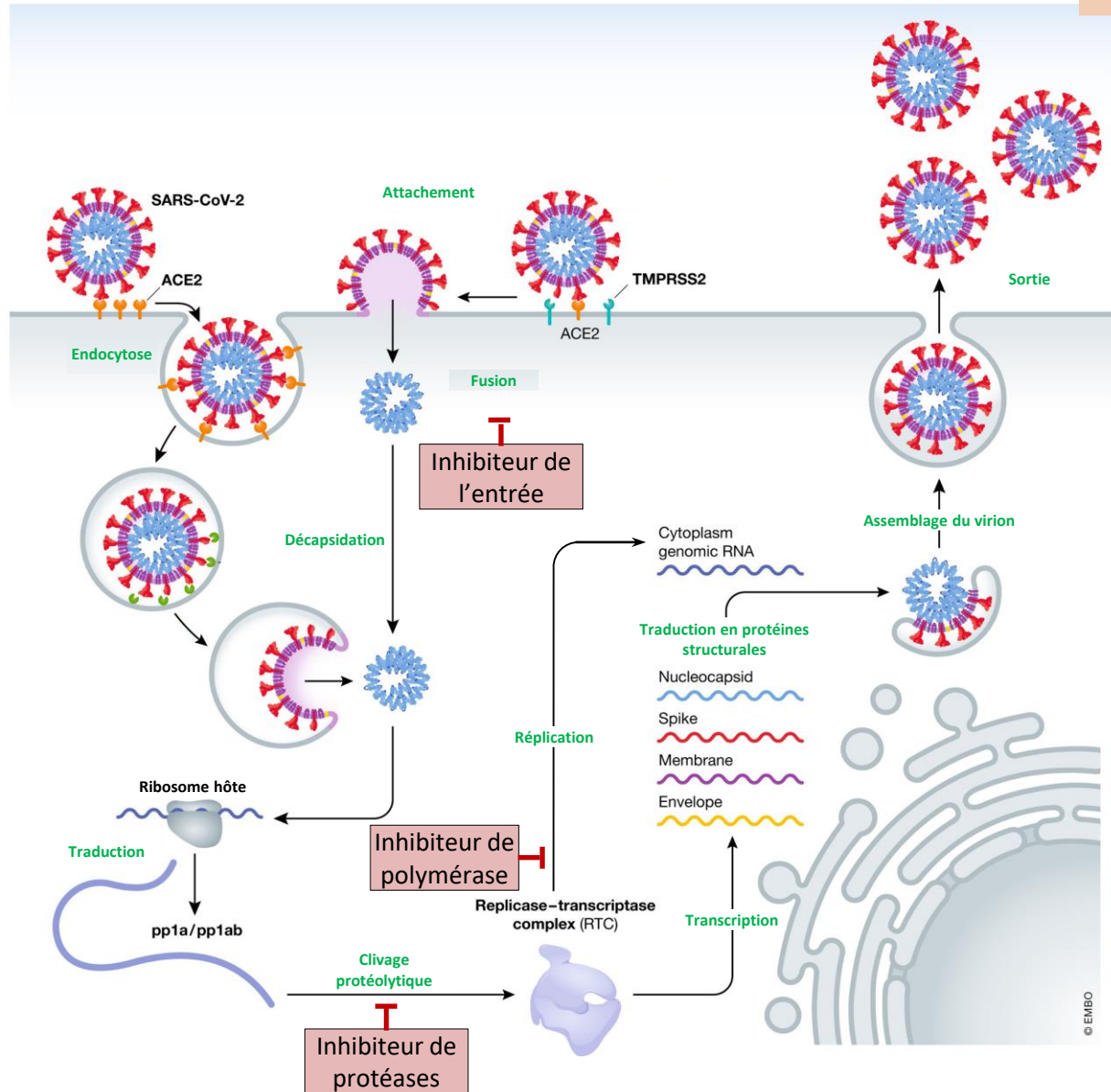
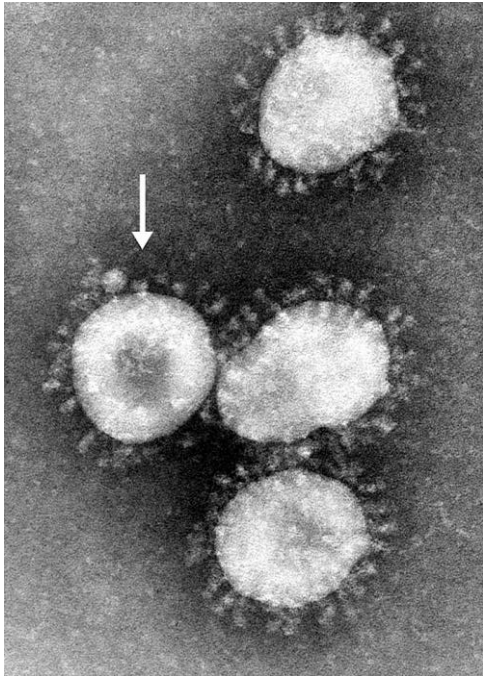
Les virus à ARN (+) ont un cycle de vie similaire et des antiviraux contre un virus à ARN(+) peuvent être utilisés indistinctement des virus

Vrai
Faux

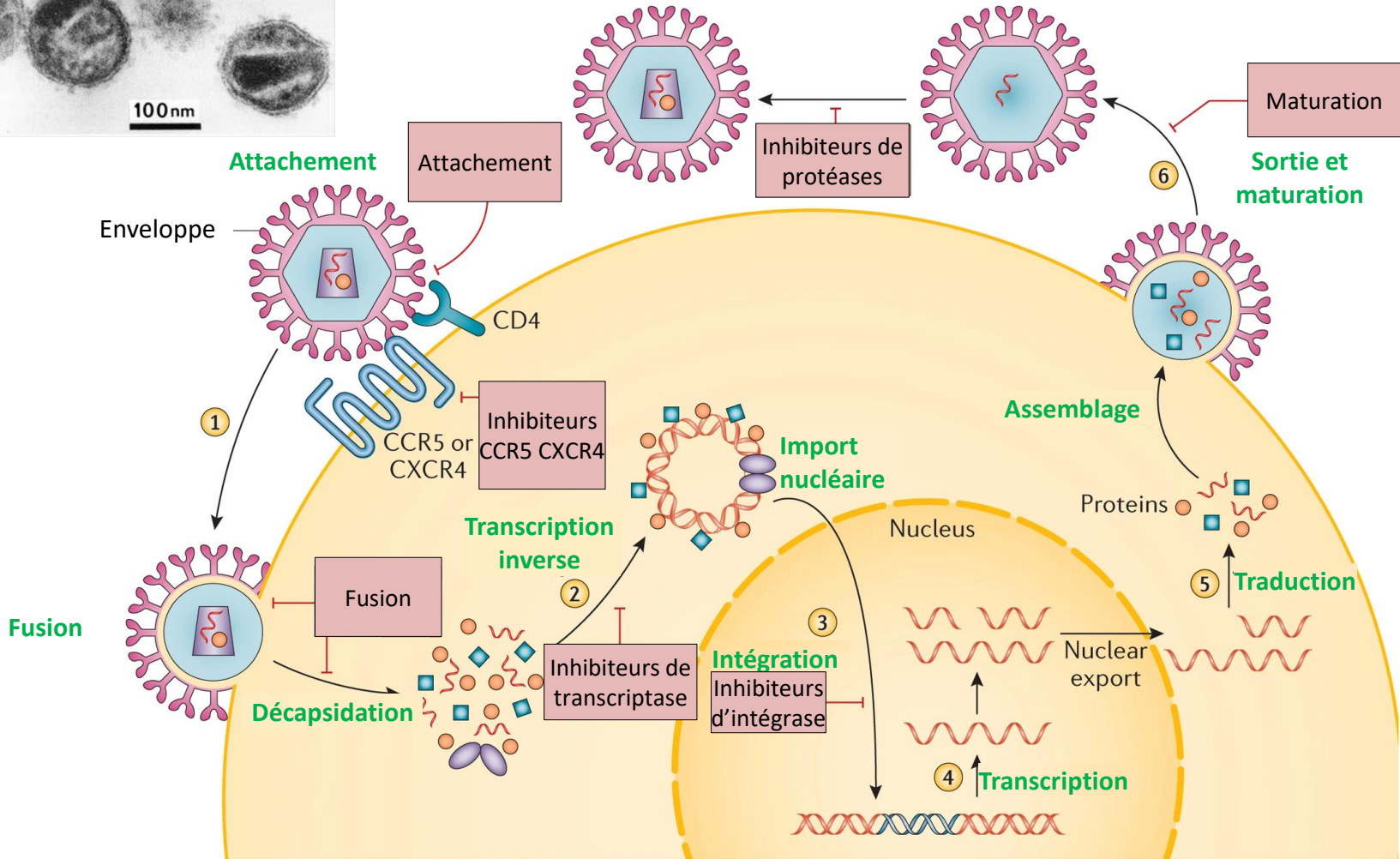
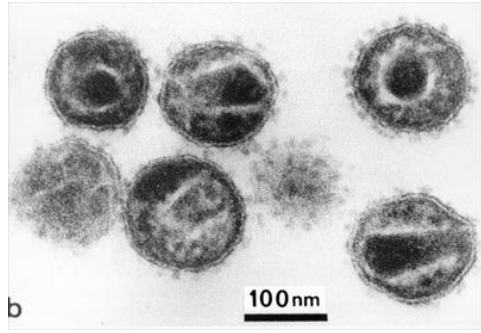


<https://pingo.coactum.de/989780>

Le cycle (simplifié) du SARS-COV2 – ARN(+)



Le cycle (simplifié) du VIH – ARN(+)



Objectifs d'apprentissage

A la fin de ce cours, vous devrez pouvoir discuter :

- les caractéristiques générales des virus dont leurs cycles de réplication
- leur capacité évolutive
- leur impact sur la santé humaine
- Les principes d'action des antiviraux avec les exemples du VIH et du SARS-CoV-2

Merci !



<https://pingo.coactum.de/989780>