

3. Les virus et leur découverte

4. Qu'est-ce qu'un virus ? En latin, virus = poison. Les virus sont, en général, très petits. Les virus ont absolument besoin d'une cellule hôte pour se multiplier. En comparaison avec certaines bactéries ou parasites qui ont aussi obligatoirement besoin de cellules pour se multiplier, les virus possèdent une information génétique minimale pour se reproduire, alors que des bactéries ou parasites apportent leur machinerie cellulaire pour répliquer l'ADN, synthétiser l'ARN, et traduire l'ARN en protéines.

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

6. La découverte des virus est relativement plus tardive. Le nombre de pathogènes décrits a augmenté après les travaux pionniers de Koch et Pasteur. On remarque que les virus ont été découverts plus tard que les bactéries et à un rythme moins soutenu. Ceci n'est pas une corrélation avec leur importance mais lié à la difficulté d'observer les virus.

7. Question Pingo.

8. Un agent infectieux plus petit que des bactéries et qui ne peut pas être retenu par un filtre. Le premier virus décrit est un virus de plante qui provoque des tâches sur des feuilles de tabac. C'est le « tobacco mosaic virus » - TMV. Il a été découvert par chercheur qui essayait de filtrer un extrait de plantes pour éliminer les bactéries. Cependant il n'a pas pu éliminer l'agent pathogène par cette approche. C'était donc quelque chose plus petit qui pouvait infecter le tabac et provoquer cette maladie des feuilles. Maintenant, on sait que c'est un virus avec un génome ARN, associé à une capsid protéique qui protège l'ARN.

9. Les virus infectent tous les organismes possibles. Mais ils sont spécifiques pour leur hôte. Un virus des plantes ne va pas infecter un humain, et un virus humain ne va pas infecter une bactérie. Dans certains cas, cependant, la barrière de l'espèce peut être franchie, comme par exemple pour la grippe, le VIH ou le SARS-CoV-2. Notre génome possède beaucoup d'ADN d'origine virale mais pour la plupart ce ne sont pas/plus des virus fonctionnels.

10. Les virus influencent notre santé.

11. Découverte du premier virus animal. La « fièvre aphteuse » qui affecte notamment les bovins, les porcs, les chèvres, les moutons. C'est l'une des maladies animales les plus contagieuses. Elle est causée par le « foot-and-mouth disease virus ». Du fait que la fièvre aphteuse n'infecte l'humain que rarement, mais se diffuse rapidement parmi les animaux, elle constitue une menace beaucoup plus évidente pour l'économie agricole que pour la santé humaine.

12. Vue générale des infections virales et de leurs organes cibles. Depuis, de nombreux virus ont été liés à des maladies humaines touchant tous les organes. Cette diapositive est à titre indicatif, n'apprenez pas tous les virus !

13. De nombreux virus émergent... et il est donc probable que la liste des virus infectant l'humain ne cesse de s'allonger.

14. 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
- => Les règles sont similaires à celles des infections bactériennes.

15. Pathogenèse virale.

La pathogenèse décrit le déroulement d'une infection et tous les événements qui contribuent au développement du tableau clinique. Ici, elle résulte de deux composantes principales :

- 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 systémique liés à l'infection par Influenza (fièvre, douleurs articulaires...) liés à la sécrétion de cytokines induites par la détection du virus
- ⇒ Là encore les similitudes avec les infections bactériennes sont grandes.

16. Relations entre virus et cancers. Les virus oncogènes sont des virus ayant la capacité de rendre cancéreuse la cellule qu'ils infectent. Le mot « oncogène » est issu du grec « oncos », qui signifie tumeur. De façon générale, ils sont responsables d'environ 15 % des cancers. Ces virus possèdent globalement les mêmes caractéristiques que les autres virus (mode d'action, structure, composition...). Le papillomavirus, le virus de l'hépatite B et celui de l'hépatite C sont les principaux virus associés à l'apparition de cancers (en nombre de nouveaux cas).

Pour en savoir plus. Ces virus modifient l'activité de protéines importantes dans la régulation du cycle cellulaire ou le maintient de l'intégrité du génome de l'hôte.

17. L'organisation des virus.

18. La structure virale : le virion. Il y a des virus non enveloppés, avec une capsid qui protège le matériel génétique et qui peut aussi apporter des facteurs du virus essentiels à son établissement dans la nouvelle cellule. Il y a des virus avec une enveloppe additionnelle qui est constituée de la membrane de l'ancienne cellule hôte, avec des protéines du virus à la surface. Ces structures sont essentielles pour pouvoir interagir avec une nouvelle cellule hôte. Pour les virus non-enveloppés, ce sont les protéines virales qui font partie de la capsid qui jouent ce rôle. Comme les virus enveloppés ont aussi une capsid, il faut noter que cette dernière est également composée de protéines virales mais qui ne sont pas exposées à la surface du virus et ne jouent donc pas ce rôle de reconnaissance d'un récepteur cellulaire.

19. Le génome viral est restreint.

20. Les gènes et protéines virales – exemple de SARS-CoV-2. Ne retenez pas les noms des gènes mais la présence de protéines structurelles et non structurelles. Les protéines structurelles sont celles de la capsid ou associées à l'enveloppe. A l'inverse, les protéines non structurelles participent à la réplication du virus. Elles peuvent également interférer avec les défenses antivirales de la cellule infectée. Les protéines non-structurelles ne sont généralement pas incorporées dans le virion.

Pour en savoir plus I. Cependant dans certains cas, Les protéines non-structurelles sont incorporées dans le virion, notamment si elles sont essentielles dans les étapes précédant la traduction des protéines virales. Par exemple, la reverse-transcriptase et l'intégrase de HIV sont présentes dans le virion (voir cycle du VIH, diapositive 38).

Pour en savoir plus II. Le génome du SARS-CoV-2 permet de produire entre 29 et 33 protéines virales après protéolyse. A son extrémité 5', sont placés ORF1a et ORF1b codant des protéines non structurales (NSP). ORF1a et ORF1b représentent deux tiers du génome et se chevauchent légèrement et sont donc parfois confondus et appelés ORF1ab. ORF1ab est considéré comme un gène unique codant 16 protéines dont plusieurs sont des enzymes qui ont un rôle essentiel dans la réplication et l'expression du génome. A son extrémité 3', sont placés les gènes qui codent les protéines structurales et accessoires. Le SARS-CoV-2 a quatre gènes spécifiques codant des protéines structurales : S (protéine Spike, voir diapositives 27 et 37), M, E et N. Ne retenez pas le nom de toutes les protéines si ce n'est les protéases et la protéine Spike mentionnées plus tard dans le cours.

21. Convention Brin - et Brin +. Ces notions seront précisées dans les cours suivant du bloc « de la l'ADN à la protéine ».

22. Classification selon Baltimore : 7 classes selon la nature des génomes viraux dans le virion. L'information génétique peut être stockée par différentes formes d'ADN ou d'ARN. Suivant l'acide nucléique de stockage, différentes étapes sont nécessaires pour pouvoir produire l'ARN messenger qui permet la traduction de nouvelles protéines virales. Retenez les grandes familles et l'existence d'une « gymnastique » moléculaire pour répliquer le génome et former de l'ARN(+) comme matrice pour la traduction de protéines virales, pas les détails ni les virus représentatifs chaque famille.

23. Une grande diversité de virus.

24. La capacité évolutive des virus.

25. Le taux de mutation des virus est élevé. Les polymérases virales n'ont pas d'activité de relecture (proof-reading). Il en résulte l'apparition de nombreuses erreurs lors de la réplication d'ADN ou d'ARN.

26. Les mutations conférant un avantage sont sélectionnées. Les mutations délétères sont perdues, les mutations neutres sont diluées alors que les mutations bénéfiques à la prolifération sont rapidement « fixées ».

27-29. Exemples des mutations dans la protéine Spike et évolution du R₀ des variants en Suisse.

30. Le cycle viral

31. Etapes générales de la multiplication d'un virus animal.

La multiplication d'un virus implique la modification de la cellule hôte afin que se produise la traduction des gènes viraux. Les virus à ARN se répliquent dans le cytoplasme, alors que les virus à ADN (sauf les poxvirus) se répliquent dans le noyau.

1. Attachement. Les virus animaux possèdent des sites d'attachement qui se fixent à des récepteurs complémentaires situés sur la membrane plasmique de la cellule hôte. Ces récepteurs peuvent être des lipides, des protéines ou des sucres.

Le virus reconnaît grâce à ses protéines de surface (sur la capsid pour les virus non-enveloppés et sur l'enveloppe pour les virus enveloppés) un récepteur spécifique (\pm corécepteur) à la surface de la cellule cible. C'est principalement la présence ou non de ce récepteur qui définit le tropisme d'un virus pour certaines cellules et donc certains tissus. Mais certaines cellules ayant le bon récepteur (et dites susceptibles à l'infection) peuvent n'être pas permissives pour le virus (si la réplication du génome ne

se fait pas, par exemple). Les récepteurs de la cellule hôte sont des structures qui ont des fonctions spécifiques pour l'hôte mais que le virus détourne à son profit.

2. Pénétration. De nombreux virus non-enveloppés et quelques virus enveloppés pénètrent dans les cellules eucaryotes par endocytose par récepteur interposés (virus enveloppés ou non enveloppés) : Lorsqu'un virus s'attache à un récepteur de la membrane plasmique d'une cellule hôte, cette membrane s'invagine et se referme pour former des vésicules. Par la suite, ces vésicules fusionnent avec des organites tels que les lysosomes.

Les virus enveloppés peuvent également pénétrer dans les cellules par fusion. L'enveloppe virale fusionne avec la membrane plasmique de la cellule et relâche la capsid dans le cytoplasme.

L'invasion par injection est en revanche plutôt rare pour les virus infectant les animaux (à l'exception des poxvirus) mais représente la règle pour les bactériophages (les virus des bactéries).

32. Les modes d'entrée dans la cellule hôte.

33. Etapes générales de la multiplication d'un virus animal.

3. Décapsidation : C'est la séparation de l'acide nucléique viral de la capsid. Pour en savoir plus. Elle peut se faire par i) par un pH bas à l'intérieur de vésicules, ii) des enzymes de l'hôte présentes dans le cytoplasme, ou iii) par des enzymes virales.

4. Biosynthèse : c'est la réplication du matériel génétique et la synthèse des protéines virales de régulation (enzymes) et de structure (capsid) à partir de l'ARN messager et grâce à la machinerie cellulaire de l'hôte. L'étape de la biosynthèse est celle qui présente le plus de différences d'un virus à l'autre selon leur génome.

5. Maturation : Maturation des protéines par des protéases et assemblage spontané des constituants viraux.

6. Libération des virions hors de la cellule hôte par lyse (virus non-enveloppés) par exocytose ou par bourgeonnement (virus enveloppés).

34. Sortie de la cellule.

35. Deux exemples de cycles viraux et comment les bloquer

36. Question Pingo.

37. Le cycle du SARS-COV2.

L'attachement du SARS-CoV-2 à sa cellule hôte est médié par la liaison de la protéine virale Spike au récepteur ACE2 initiant la fusion de la membrane virale et de la cellule hôte. Le SARS-COV2 peut également envahir la cellule hôte après absorption endosomale et activation de la protéine Spike. L'ARN viral libéré est traduit par les ribosomes de la cellule hôte. Les polyprotéines pp1a/pp1ab sont clivées principalement par une protéase du virus. Les protéines non structurales résultantes forment le complexe réplisome-transcriptase, qui initie la machinerie de réplication du génome et de synthèse de l'ARN viral. Après traduction, les protéines structurales et l'ARN génomique forment de nouvelles particules, qui sont libérées par exocytose. Il faut environ 10 minutes pour infecter une cellule hôte, environ 10 heures pour générer une nouvelle particule de virion, et chaque cellule hôte peut libérer jusqu'à 1 000 particules virales.

Pour en savoir plus. La physiopathologie du SARS-COV2 est complexe. Dans le cas du syndrome de détresse respiratoire aiguë, les lésions alvéolaires peuvent être un effet direct de l'infection des cellules hôtes ou un effet indirect provoqué par des réponses inflammatoires locales. Cela peut conduire à l'induction d'un « état de fuite » à la fois de l'épithélium et du l'endothélium pulmonaires, favorisant l'inflammation et la coagulation, tandis qu'un afflux de cellules immunitaires entraîne une immunopathologie.

Actuellement, le cycle de réplication du SARS-CoV2 peut être inhibé à différents stades : entrée virale, inhibition de la protéase et réplication de l'ARN. Le bebtelovimab se lie à une partie du domaine de liaison au récepteur de la protéine Spike (S) du SARS-COV2, empêchant ainsi l'interaction de la protéine Spike avec ACE2 et l'entrée virale ultérieure dans les cellules hôtes. Le remdesivir est un analogue nucléosidique utilisé pour inhiber l'action de l'ARN polymérase. Le paxlovid est un inhibiteur de protéase. Ici retenir les étapes cibles des inhibiteurs, pas les noms des médicaments.

38. Le cycle du VIH.

Le VIH pénètre dans les cellules cibles par l'intermédiaire des récepteurs spécifiques, en interagissant avec la glycoprotéine d'enveloppe (étape 1). Après l'entrée par fusion et le relargage de l'ARN viral, ce dernier est ensuite reverse-transcrit en ADN par une enzyme déjà présente dans le virion (étape 2). Le complexe de pré-intégration qui en résulte est importé dans le noyau et l'ADN viral est alors intégré dans le génome de l'hôte grâce à une intégrase du virus déjà présente dans le virion (étape 3). Grâce à des enzymes de l'hôte, l'ADN du VIH est transcrit en ARNm viraux (étape 4). Ces ARNm sont ensuite exportés vers le cytoplasme où ils sont traduits (étape 5) pour fabriquer des protéines virales et finalement des virions matures (étape 6).

Quasiment chaque étape - entrée du VIH, transcription inverse, intégration et maturation des protéines - du cycle de vie du VIH est une cible potentielle pour les médicaments antirétroviraux. A noter que les traitements actuels contrôlent l'infection mais pas la guérison.

Pour en savoir plus. Le virus entraîne la disparition des lymphocytes T CD4 nécessaires au bon fonctionnement du système immunitaire. Il en résulte une sensibilité accrue aux infections et à certains cancers, principalement ceux dus à des virus. La sévérité de la maladie s'évalue, entre autres, par la quantité de cellules lymphocyte T CD4+ restantes dans l'organisme. Le réservoir du virus intégré, le provirus, est principalement constitué d'une population de lymphocytes T CD4 mémoires à durée de vie très longue. Ces cellules constituent une source pérenne de virus infectieux ce qui nécessite de poursuivre les traitements à vie.