

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn  
Badis-Mostaganem  
Faculté des Sciences de la  
Nature et de la Vie



جامعة عبد الحميد بن باديس  
مستغانم  
كلية علوم الطبيعة و الحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE  
MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

**Zerrifi Asma et Dellaoui Somia**

Pour l'obtention du diplôme de

**MASTER EN BIOLOGIE**

**Spécialité : génétique fondamentale et appliquée.**

THÈME

**LES VIRUS**  
**CARACTÉRISTIQUES, CLASSIFICATION ET MULTIPLICATION**

DEVANT LE JURY

**Président** M.CHIBANIA.  
**Examineur** M.DJIBAOUI.R.  
**Encadrante** M. DALACHE. F.

Pr. Université de Mostaganem  
Pr. Université de Mostaganem  
Pr. Université de Mostaganem

2019-2020

## *REMERCIEMENTS*

*Tout d'abord louange à notre Dieu seul le tout puissant qui a éclairé nos chemins et nous a guidé pour terminer cette étude dans de bonnes conditions.*

*On exprime nos profonds remerciements à notre promoteur Mme. Dalache pour l'aide qu'elle nous a apporté, pour sa patience et ses encouragements à finir ce travail, son œil critique nous a été très précieux pour structurer notre mémoire.*

*Nos vifs remerciements au membre de jury d'avoir accepté d'évaluer notre travail.*

*Enfin, à tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à l'élaboration de ce travail.....MERCI*



# *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail à:*

## *Ma chère mère*

*La source de tendresse, aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'Age adulte. Alors merci beaucoup Maman.*

## *Mon cher père*

*La personne que j'aime plus au monde, aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai pour toi. Merci beaucoup Papa pour avoir été présente chaque fois que j'ai eu besoin de toi et qui ne laisse aucune occasion sans me soutenir. Grâce à tes sacrifices, j'ai pu arriver là où je suis. Je te dois beaucoup et tu auras toujours une place importante dans mon cœur. Alors merci encore une fois.*

## *Ma chère famille*

*Je vous dédie ce travail témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu le tout puissant vous préserver et vous accorder la santé, longue vie et du bonheur.*

## *Mes chers frères : Ibrahim, Amine, Oussama*

*Les personnes, présentes dans tous les moments difficiles de ma carrière par leurs, soutien moral et leurs encouragements continus.*

## *Mes chères sœurs : Fatima, Samia, Mensouria*

*Qui m'ont toujours poussé et encouragé à finir mes études malgré toutes les contraintes. Ce qui m'a permis de ne jamais dévier de mon objectif final.*

*Mes beaux frères Toufik, Mourad et ma belle-sœur Senia*

*Merci de m'avoir aidé et encouragé, et pour m'avoir changé les idées quand j'en avais besoin.*

*Mes chers petits neveux Mohammed Seddik, Bachir, Iyad et Anes.*

*Qui me donne le sourire quand je suis fatiguée, de vos visages heureux et de votre vitalité, je vous aime beaucoup sans oublier Abderrahmane.*

*Mes très chères amies Wafaâ, Soumia, Khedidja*

*J'ai aucun mot ou phrase qui peuvent exprimer notre super amitié, je vous souhaite que du bonheur et la santé, sans oublier Souhila, Nadjat, Hayet*

*Ma binôme Soumia et toute sa famille.*

*Tous mes collègues de la promotion : 2019/2020.*

*Toutes les personnes que j'aime et je respecte*

*A la mémoire de mon frère Bachir*

*Vous n'avez quitté le monde qu'après avoir terminé votre carrière universitaire, vous étiez connu pour votre morale et votre amour du savoir, donc vous avez toujours été une source d'inspiration dans les moments difficiles, vous resterez immortel dans mon cœur et mon esprit. J'espère que vous serez fier de moi pendant que je marche sur vos traces pour obtenir mon diplôme.*

*Voilà, Une étape du voyage qui se termine ici et une autre qui commence...*

# *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail à :*

*Mes très chers parents*

*Qui m'ont appris tout ce que je sais et qui m'ont guidé dans le tunnel  
et éclairé par le savoir qui m'ont orienté vers le droit chemin.*

*Ma grande mère et mon grand père*

*Mes chers frères*

*Chemes El Dine, Abdellatif et surtout à Nourine.*

*Mes chères sœurs*

*Rabiala, Wisal, Rimasse.*

*Mes chères tantes*

*Lalia, Djouher, Halima.*

*Mes chères cousines*

*Firdous, Afnan, Mahdjouba, Kahina.*

*Mes très chères amies*

*Nadjat, Khedidja, Souhila, Iness, Wardiya et Asmaâ.*

*Ma binôme Asma et toute sa famille*

*Tous mes collègues de la promotion : 2019/2020*

*Toutes les personnes que j'aime et que je le respecte*

# Sommaire

Liste des abréviations

Glossaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Résumé

-Introduction

## Chapitre I : Les virus (Structure et Classification)

1- Généralité sur les virus .....	01
1.1- Historique .....	01
1.2- Définition .....	04
1.3- La taille des virus .....	06
1.4- Caractéristiques des virus .....	06
1.5-Structure des virus.....	07
1.5.1-Génome .....	07
1.5.2-Capside.....	09
1.5.3-enveloppe.....	11
1.6-Virus enveloppé et virus nus.....	13
1.6.1- virus nus.....	13
1.6.2- virus enveloppé.....	13
1.6.3- Conséquences de la présence ou l'absence de l'enveloppe virale.....	14
1.7-Virus, virion, viroïde.....	15

1.7.1- virus.....	15
1.7.2- Virion.....	16
1.7.2.1- Maturation des virions .....	16
1.7.2.2-Composants du virion (particule virale) .....	17
1.8- Classification.....	23
1.8.1- Principaux critères pour distinguer les virus.....	23
1.8.2- Les deux méthodes de classification.....	26
1.8.2.1 - Classification de Baltimore.....	26
1.8.2.2 - Classification de Comité International de Taxonomie Virale (CITV) .....	31

## **Chapitre II : Cycle de multiplication virale**

2-Cycle de multiplication virale .....	36
2.1- Interaction virus-cellule hôte.....	36
2.2-Conditions nécessaires à la multiplication d'un virus .....	36
2.3-Types d'infections.....	37
2.3.1-L'infection productive : l'infection lytique.....	37
2.3.2- l'infection persistante productive .....	37
2.3.3- l'infection latente .....	38
2.3.4- l'infection abortive.....	38
2.3.5- la transformation cellulaire.....	38
2.4- Etapes de cycle de multiplication.....	39
2.4.1- Etape initiale.....	39

2.4.1.1- Attachement ou adsorption.....	39
2.4.1.2- Pénétration.....	41
2.4.1.3- Décapsidation .....	42
2.4.2-Etape intermédiaire.....	43
2.4.2.1-Réplication et expression du génome virale.....	43
2.4.3-Etape finale.....	57
2.4.3.1-Assemblage et maturation.....	57
2.4.3.2- Libération des virus (sortie de virus) .....	57
2.5-Particules virales et particules infectieuses.....	59
2.6- Exemples de cycle de multiplication.....	59
2.6.1- Exemple du virus de la grippe .....	59
2.6.2- Exemple du virus HIV-1.....	61
2.6.3- Exemple du virus SARS-COV-2.....	62
2.7- Effets des virus sur la synthèse macromoléculaire de la cellule hôte.....	64
2.8- Conséquences possibles de la multiplication virale pour la cellule infectée .....	64
2.8.1-Mort de la cellule .....	64
2.8.2-Tolérance de l'infection.....	65
2.8.3-Transformation cellulaire maligne.....	65
2.9- Variabilité génétique des virus.....	66
-Conclusion	

Références bibliographiques

## *Liste des abréviations*

**AN** : acide nucléique.

**ADN** : acide désoxyribonucléique.

**ADN db** : ADN double brin.

**ADN sb** : ADN simple brin.

**ADNc** : ADN complémentaire.

**ARN** : acide ribonucléique.

**ARNt** : ARN de transfert.

**ARNm** : ARN messenger.

**CMV** : Cytomegalovirus.

**HSV** : Herpès simplex virus.

**HTLV** : human T-Lymphotropic virus.

**IRES** : Internal Ribosome Entry Site.

**Kb** : Kilo base.

**Kpb** : Kilo paires de bases.

**RT** : Reverse Transcriptase.

**SRAS** : syndrome respiratoire aigu sévère (maladie des poumons).

**VIH** : virus de l'immunodéficience humaine.

**VMT** : virus de la mosaïque du tabac.

**Gp120** : glycoprotéine de 120 000 daltons, 120 kDa de poids moléculaire.

**CD4** : Cluster of Differentiation 4.

# Glossaire

**Acaryotes** : organismes dépourvus de noyau, d'organites et de métabolisme.

**Agent ultrafiltrable** : organisme infectieux passant les filtres bactériens. Les premiers virus furent découverts par la possibilité de transmettre la maladie de la mosaïque du tabac d'une plante à l'autre avec un extrait filtré sur filtre en porcelaine.

**Polymérase ADN-dépendante** : polymérase utilisant l'ADN comme matrice pour synthétiser un ARN ou un ADN complémentaire à cette matrice.

**Anticorps** : globulines reconnaissant des molécules spécifiques, appelées antigènes.

**Antigène** : molécule provoquant une réaction immunitaire adaptative, puis réagissant avec ses produits, particulièrement les anticorps spécifiques.

**Antigénicité** : capacité de fonctionner comme un antigène donné.

**Anti-récepteurs** : protéine virale qui permet l'attachement du virus à la cellule hôte par reconnaissance d'un récepteur à la surface de l'hôte.

**Corécepteur** : C'est une molécule protéique insérée dans la membrane cytoplasmique. Sur les monocytes-macrophages infectables par les souches monocytotropes.

**ARN ambisens** : ARN pour lequel tant le brin original que le brin complémentaire ont la même polarité que celle d'au moins un ARNm. Voir schéma.

**Gène Oncogène** : est un gène codant pour une protéine capable d'induire la transformation cellulaire et une tumeur dans l'organisme. Un oncogène peut être d'origine cellulaire (proto-oncogène ou c-onc) ou virale (v-onc).

**Phase d'éclipse** : au début de l'infection virale, après la décapsidation, c'est la phase de durée variable au cours de laquelle les protéines de régulation du cycle viral et correspondant à des glycoprotéines ; elles portent la structure antigénique de surface et le ligand reconnaissant le récepteur à la surface de la cellule cible.

**Nécrose** est considérée comme une mort passive, qui se termine par la lyse cellulaire et la dispersion du contenu de la cellule dans le milieu extracellulaire.

**Apoptose** : mort cellulaire programmée: il s'agit d'un processus très rapide conduisant à la segmentation du génome cellulaire, à la fragmentation du noyau, puis du cytoplasme. C'est un processus physiologique responsable de l'élimination de nombreuses cellules "non-désirables"

## Liste des figures

<b>Figure 01</b> : Exemple d'infection par le virus de la mosaïque du tabac.....	02
<b>Figure 02</b> : Un virus est un agent infectieux. ....	04
<b>Figure 03</b> : Structure général du virus .....	04
<b>Figure 04</b> : Structure moléculaire du virus .....	05
<b>Figure 05</b> : Comparaison de taille entre différents types des virus .....	06
<b>Figure 06</b> : Exemple d'un virus à ADN « l'hépatite B ».....	08
<b>Figure 07</b> : Exemple d'un virus à ARN « le VIH » .....	08
<b>Figure 08</b> : Structure de nucléocapside et de capsomère.....	09
<b>Figure 09</b> : Structure des protéines de la capsid de l'adénovirus.....	09
<b>Figure 10</b> : Nucléocapside à symétrie hélicoïdale ou tubulaire.....	10
<b>Figure 11</b> : Nucléocapside à symétrie icosaédrique ou cubique .....	11
<b>Figure 12</b> : Virus à symétrie complexe.....	11
<b>Figure 13</b> : Structure influenza virus où les protéines d'enveloppe sont visibles. ....	12
<b>Figure 14</b> : Structure d'enveloppe virale.....	13
<b>Figure 15</b> : Schéma représente un virus enveloppé et l'autre nu.....	14
<b>Figure 16</b> : Schéma représente la structure générale du virion de lentivirus.....	16
<b>Figure 17</b> : virion d'un lentivirus enveloppé.....	17
<b>Figure 18</b> : Virus à ARN double brin de la famille des Reoviridae.....	18
<b>Figure 19</b> : Virus à ARN (-) non segmenté de l'ordre des Mononegavirales.....	19
<b>Figure 20</b> : Virus à ARN (-) segmenté de la famille des Orthomyxoviridae.....	19
<b>Figure 21</b> : Structure d'un Parvoviridae où l'acide nucléique est un ADN simple brin.....	20
<b>Figure 22</b> : Les protéines structurales d'un <b>rétrovirus</b> .....	22
<b>Figure 23</b> : la classification de Baltimore selon le mode d'expression. ....	27
<b>Figure 24</b> : Les différents types d'infection. ....	37
<b>Figure 25</b> : La structure d'attachement de VIH et la cellule cible. ....	41
<b>Figure 26</b> : Les différents mécanismes de pénétration. ....	42
<b>Figure 27</b> : Les mécanismes pour aboutir aux ARN messagers.....	46
<b>Figure 28</b> : Les deux phases de cycle des virus à ADN double brin. ....	48
<b>Figure 29</b> : Réplication des virus à ADN simple brin.....	49
<b>Figure 30</b> : Réplication du génome viral (ARN bicaténaire).....	49

<b>Figure 31:</b> Cycle de réplication du génome à ARN de polarité positive.....	50
<b>Figure 32 :</b> Exemple du cycle de multiplication des Rhabdovirus.....	52
<b>Figure 33 :</b> Réplication des rétrovirus par la transcription inverse.....	53
<b>Figure 34 :</b> Réplication du génome de l'Hépatite B par la transcription inverse.....	54
<b>Figure 35 :</b> Sortie des virus nus (papillomavirus) par lyse cellulaire (éclatement).....	58
<b>Figure 36 :</b> Sortie de virus enveloppé (VIH) par bourgeonnement.....	59
<b>Figure 37 :</b> Les différentes étapes du cycle de multiplication du virus de la grippe.....	60
<b>Figure 38:</b> Le cycle du rétrovirus HIV-1.....	61
<b>Figure 39 :</b> Cycle d'infection de SARS-COV-2.....	63

## *Liste des tableaux*

<b>Tableau 01</b> : les différents types d'acides nucléiques viraux .....	07
<b>Tableau 02</b> : Comportement des virus enveloppés et nus dans différentes conditions .....	15
<b>Tableau 03</b> : Classification des virus selon l'organisme parasité .....	24
<b>Tableau 04</b> : Classification des virus selon leur mode de transmission.....	24
<b>Tableau 05</b> : Classification de quelques virus pathogènes.....	25
<b>Tableau 06</b> : les sept groupes proposés par Baltimore selon le type de génome.....	27
<b>Tableau 07</b> : Règle de taxonomie.....	32
<b>Tableau 08</b> : Développement de nombre de taxons chaque année.....	33
<b>Tableau 09</b> : Nouvelles règles de taxonomie.....	35
<b>Tableau 10</b> : différentes types d'infections virales.....	38
<b>Tableau 11</b> : Fonctions cellulaires de récepteurs viraux. ....	39
<b>Tableau 12</b> : Exemples de protéines non-structurales virales.....	45

## **Résumé**

Les virus font désormais partie de notre vie quotidienne, et le meilleur exemple en est la propagation du virus SARS-CoV-2 (responsable de la pandémie de la Covid-19), cette année au point où la vie s'est arrêtée, ce qui nous a incités à faire ce travail. Ce document est divisé en deux chapitres ; dans le premier chapitre nous donnons une définition des virus puis leurs caractéristiques qui concernent leur génome (ADN ou ARN et sa polarité), leur structure enveloppé ou nu, leur classification (selon Baltimore et selon l'ICTV). Dans le deuxième chapitre nous décrivons les étapes de leur cycle de multiplication, la réplication de leur génome et l'expression de leurs gènes. Ensuite, nous avons enrichi cela avec des exemples de cycle de multiplication (exemple du virus de la grippe, du HIV-1, du SARS-COV-2). Le document a été finalisé par une revue succincte des conséquences de la multiplication virale pour la cellule infectée et LA variabilité génétique des virus. Tous les chapitres décrits ont été enrichis par des exemples de virus plus ou moins connus.

**Mots clés :** virus, génome, multiplication virale, cellule infectée.

## **Abstract**

Viruses are now part of our daily life, and the best example of this is the spread of the SARS-CoV-2 virus (responsible for the Covid-19 pandemic), this year to the point where life has stopped, this which inspired us to do this work. This document is divided into two chapters; in the first chapter we give a definition of viruses then their characteristics which concern their genome (DNA or RNA and its polarity), their enveloped or naked structure, their classification (according to Baltimore and according to the ICTV). In the second chapter we describe the stages of their multiplication cycle, the replication of their genome and the expression of their genes. Then we enriched this with examples of the multiplication cycle (example of influenza virus, HIV-1, SARS-COV-2). The document was finalized with a brief review of the consequences of viral multiplication for the infected cell and genetic variability of viruses. All the chapters described have been enriched by examples of more or less known viruses.

**Keywords :** Virus, genome, viral multiplication, infected cell.

## ملخص

إن الفيروسات أصبحت الآن جزءاً من حياتنا اليومية ، وأفضل مثال على ذلك هو انتشار فيروس SARS-CoV-2 (المسؤول عن وباء Covid-19) هذا العام إلى الدرجة التي توقفت فيها الحياة ، ما دفعنا إلى القيام بهذا العمل. وبهذا الصدد، سنتطرق في عملنا هذا إلى فصلين ؛ في الفصل الأول ارتأينا أن نقدم تعريفاً للفيروسات ثم خصائصها التي تتعلق الحمض الريبي منقوص الأكسجينADN والحمض الريبي غير منقوص الأكسجينARN والاستقطاب وبنيتها الحلزونية) ، وبنيتها المغلفة أو العارية ، وتصنيفها.

في الفصل الثاني نصف مراحل دورة حياتهم ، وتضاعف المعلومة الوراثية الخاص بهم والتعبير عن جيناتهم. ثم دعمنا هذا بأمثلة من دورة حياة فيروس الأنفلونزا، الإيدز-1HIV، كورونا (SARS-COV-2). تم إنهاء الوثيقة بمراجعة موجزة لعواقب تكاثر الفيروس على الخلية المصابة والتغير الجيني للفيروسات. كما تم إثراء جميع الفصول بأمثلة على فيروسات أكثر أو أقل شهرة.

**الكلمات الرئيسية :** المعلومة الوراثية، فيروس، تكاثر الفيروس، الخلية المصابة .

# Introduction

## Introduction

Les micro-organismes sont représentés par diverses formes de vie parmi lesquelles les bactéries et les parasites, mais aussi certaines plantes microscopiques comme les algues vertes ainsi que certains champignons microscopiques. On débat sur le fait de savoir s'il faut y inclure les virus, car pour de nombreux microbiologistes, il ne s'agirait pas d'êtres vivants puisqu'ils ne peuvent métaboliser ni se répliquer de manière autonome.

Les virus sont des entités acaryotes et des parasites obligatoires qui dépendent de la cellule qu'ils infectent pour la réplication de leur génome et la production de leurs constituants. La découverte des virus trouve son origine, avec les travaux de **Dimitri Ivanovski** en 1892 qui les a nommés agents pathogènes filtrants. **Beijerinck**, en 1898, sera le premier à appeler « **virus** », l'agent causal de la mosaïque du tabac.

Les virus présentent de nombreuses caractéristiques communes, mais Ils sont différents par leur forme, leur génome et leur mode de multiplication. Ils peuvent infecter tous les organismes vivants des bactéries (les phages) les eucaryotes (virus) et des virus eux-mêmes (les virophages). Ces différences permettent de classer les virus dans sept groupes par Baltimore et dans 143 familles selon l'ICTV.

La multiplication virale se déroule en plusieurs étapes successives, l'étape de Réplication du génome viral se déroule en parallèle de l'étape de synthèse des protéines virales grâce à la collaboration entre les enzymes virales et les enzymes cellulaires de la cellule infectée, les stratégies utilisées pour la réplication et l'expression (transcription et traduction) des génomes viraux varient en fonction de la classe de Baltimore du virus.

Il est important de mentionner que les virus font désormais partie de notre vie quotidienne, et le meilleur exemple en est la propagation du virus SARS-CoV-2 (responsable de la pandémie de la Covid-19), cette année au point où la vie s'est arrêtée, ce qui nous a incités à choisir « **les virus** » comme sujet de recherche.

Dans ce contexte et afin d'améliorer nos connaissances sur les virus, nous nous sommes intéressées aux données décrites dans les chapitres suivants :

- Définition des virus, et description de leur classification.
- Description de leur multiplication et l'expression de leurs gènes.
- Description des différentes interactions qui peuvent exister entre un virus et la cellule hôte.

Chapitre I

Les virus

*Structure et Classification*

## 1-Généralité sur les virus

### 1.1-Historique

Les pionniers de la révolution microbiologique ont permis des avancées considérables dans nos connaissances des maladies virales et leur prévention. On ne peut occulter les liens existant entre ces progrès et les travaux ultérieurs qui ont permis la découverte des virus. En voici, les artisans. (MAMMETTE, 2002)

- ❖ En 1721, introduction de la variolisation en Europe (semble présente en Chine et au Japon depuis le Xe siècle) par **Lady Mary Wortley Montague**. (PRESSCOTT *et al*, 2003)
- ❖ En 1798, **Edward Jenner** appliqua sur la base de ses observations l'inoculation de "cowpox", ou variole bovine, afin d'améliorer la pratique de la variolisation et offrir une bonne protection contre la variole.
- ❖ **Louis Pasteur** (1822-1895) et ses élèves, notamment **Émile Roux** (1853-1933), découvrirent les principes d'inactivation et d'atténuation des virus (vaccination contre la rage en 1885).
- ❖ En 1884, **Charles Chamberland** crée un filtre dans le but d'obtenir de l'eau exempte de microorganismes. Ce « filtre de Chamberland » possède des pores de 0,2 µm. En effet, tous les microbes connus à l'époque sont d'une taille supérieure. (CLAVERIE et ABERGEL, 2016)
- ❖ En 1892, **Dimitri Ivanovski** montre qu'une maladie de plants de tabac (la mosaïque du tabac) est due à un agent infectieux capable de traverser le filtre de Chamberland. Il suppose alors qu'il s'agisse d'une bactérie plus petite, ou bien d'une toxine produite par cette bactérie. (ROLLAND et ROLLAND, 1997)
- ❖ En 1898, **Martinus Beijerinck** met en avant la nouveauté de cet agent infectieux filtrable, et introduit la notion de virus.

- ❖ Dans la même année que celle des expériences de **M. Beijerinck** 1898, **Friedrich Loeffler** et **Paul Frosch** découvrirent que la stomatite aphteuse des bétails était également due à un virus filtrable plutôt qu'à une toxine.
- ❖ En 1901, il y a eu la découverte du premier virus humain, celui de la fièvre jaune par **Walter Reed, James Carroll et Jesse Lazear**.
- ❖ En 1908, **Wilhelm Ellerman et Olaf Bang** rapportèrent qu'une leucémie pouvait se transmettre entre poulets par des filtrats acellulaires et était donc probablement due à un virus.
- ❖ En 1911, **Peyton Rous** montra qu'un virus était responsable d'une tumeur maligne du muscle chez les poulets.
- ❖ En 1915, **Frederick Twort** isola des virus de bactérie qui pouvaient attaquer et détruire des microcoques et des bacilles intestinaux.
- ❖ En 1921, **Félix d'Hérelle** établit de façon décisive, l'existence des virus bactériens « **Bactériophages** ». il isola ces virus de patients atteints d'une dysenterie probablement due à « **Shigella dysenteriae** ».
- ❖ En 1935, **Wendell M. Stanley** avait cristallisé le virus de la mosaïque du tabac (TMV pour « Tobacco Mosaic Virus ») (**Figure 01**). (**PRESSCOTT *et al*, 2003**)

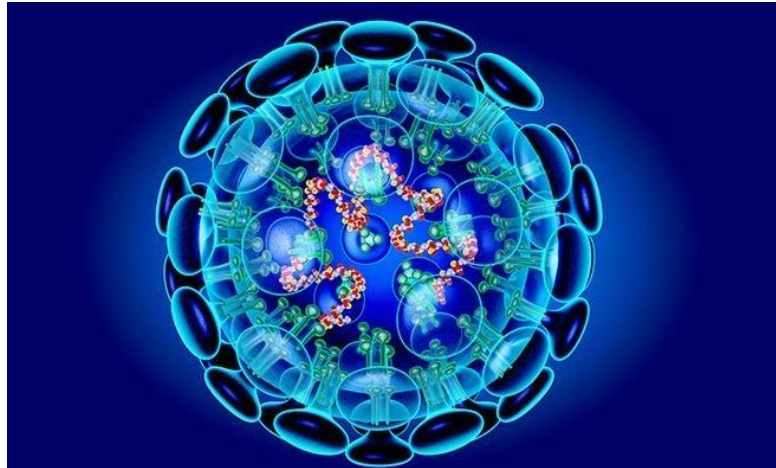


**Figure 01** : Exemple d'infection par le virus de la mosaïque du tabac.

- ❖ En 1970, **Howard Temin et David Baltimore** décriront indépendamment l'existence de la transcriptase inverse (Reverse transcriptase) qui transcrit l'ARN en ADN, et reçoivent le prix Nobel en 1975.
  
- ❖ En 1983, **Françoise Barré-Sinoussi, Montagnier** et leur équipe de l'Institut Pasteur de Paris isolent le LAV «Lymphadenopathy Associated Virus», la cause du SIDA, le virus de l'immunodéficience humaine ou VIH. mais Il y a controverse avec Robert GALLO, il est admis que l'équipe de Montagnier a été la première à identifier le VIH, bien que l'équipe de Gallo est créditée d'avoir développé certaines connaissances scientifiques ayant contribué à l'émergence de la découverte. L'équipe de Gallo a également été la première à cultiver le virus dans une lignée cellulaire immortelle,
  
- ❖ Actuellement, de nouveaux virus continuent à être découverts, comme par exemple le virus de l'hépatite C en 1989, le virus Nipah en 1999 (infection respiratoire du porc et encéphalite chez l'homme), le Méta pneumovirus en 2001, le virus du SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère) en 2003.
  
- ❖ En 2008, Des travaux sur le cancer du col de l'utérus dû au papillomavirus par **Harald zur Hausen**.
  
- ❖ En 2008 aussi, les virus géants créèrent une nouvelle surprise. **Didier Raoult et ses collègues** mirent au jour une nouvelle souche de Mimivirus en cultivant des amibes dans de l'eau provenant d'une tour de refroidissement parisienne. Dotée d'un génome légèrement plus grand que Mimivirus, cette nouvelle souche fut dénommée Mamavirus. Mais la véritable surprise était que Mamavirus pouvait lui-même être infecté par un virus parasite, qui a reçu le nom de Sputnik. En d'autres termes, on venait de découvrir le premier virus de virus (virophage).
  
- ❖ En avril 2011, **Mathias Fischer et Curtis Suttle**, de l'Université de Colombie-Britannique à Vancouver, publièrent la découverte d'un nouveau virophage, nommé Mavirus, parasite du virus géant CroV qui infecte, lui, un protiste de l'espèce Cafeteria roenbergensis.(CAMPOCASSO, 2012)

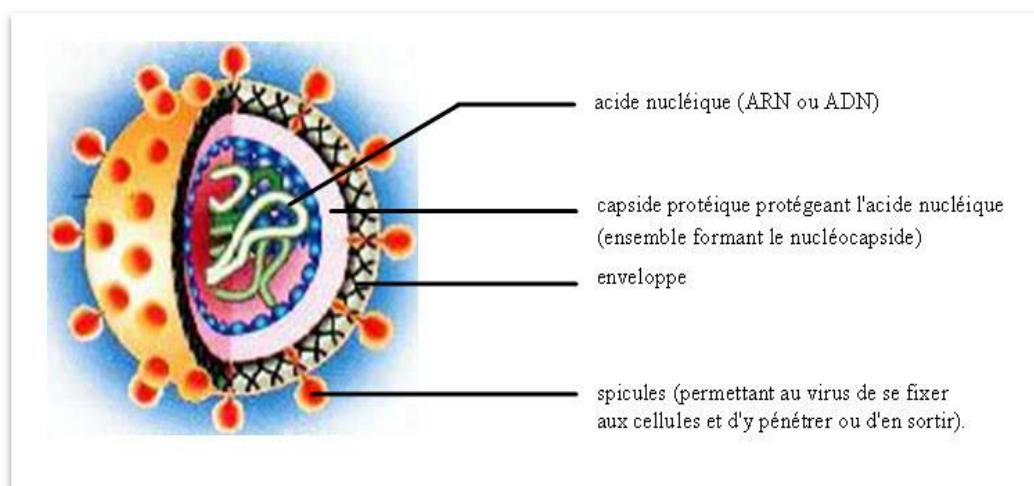
## 1.2-Définition

Un virus est un agent infectieux très simple, défini par une structure se résumant à deux ou trois éléments, selon les virus. Les virus sont donc totalement différents des bactéries ou des parasites, qui sont des cellules, ce que ne sont pas les virus. « **Les virus sont les virus** » a dit **André Lwoff**, un des pères de la virologie moderne (**Figure 02**). (**HURAUX *et al*, 2008**)



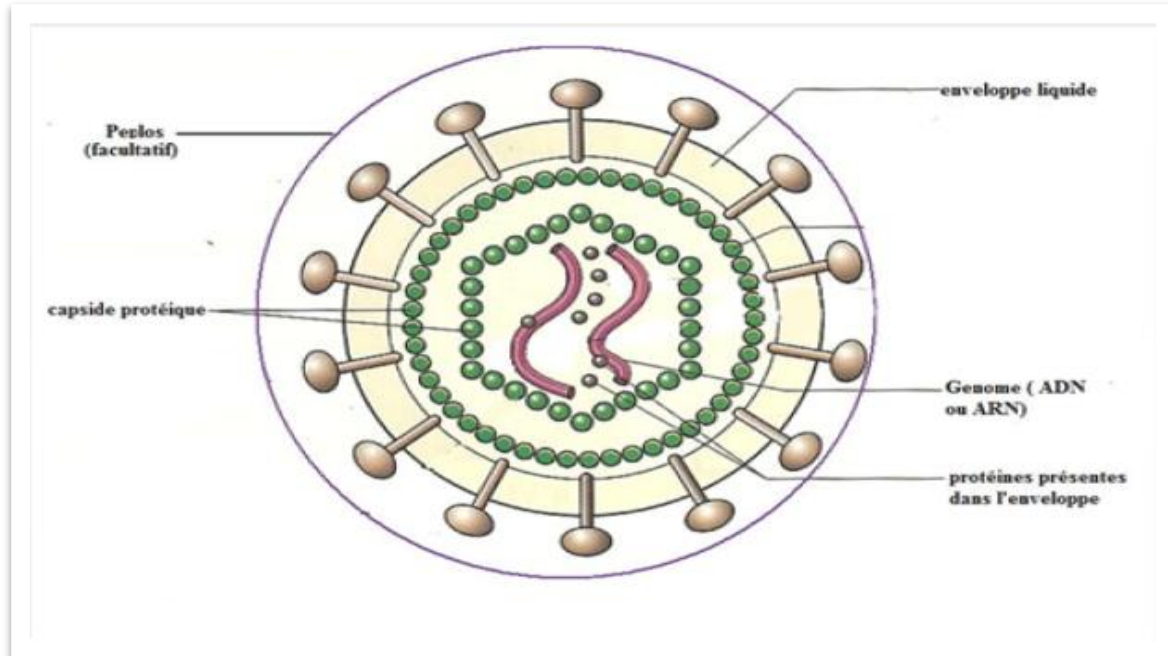
**Figure 02** : Un virus est un agent infectieux.  
(<https://www.sciencealert.com>)

Les virus sont des entités acaryotes, qui consistent en une ou plusieurs molécules d'ADN ou d'ARN enfermées dans une coque protéique (avec parfois, en plus des lipides et des glucides). Ils ne peuvent se reproduire qu'à l'intérieur de cellules vivantes et sont donc des parasites intracellulaires obligés (**Figure 03**). (**PRESSCOTT *et al*, 2003**)



**Figure 03** : Structure général du virus. ([https:// www.researchgate.net](https://www.researchgate.net))

Et d'un point de vue fonctionnel, les virus sont des éléments génétiques nécessitant un hôte, dont ils utilisent le métabolisme et ses constituants pour se répliquer, que ce soit intégré à un chromosome du génome hôte (on parle alors de provirus) ou parallèlement à lui (cas par exemple des usines à virions) (**Figure04**).



**Figure 04** : Structure moléculaire du virus. (<https://tpelesvirus.e-monsite.com>)

### Les catégories des virus

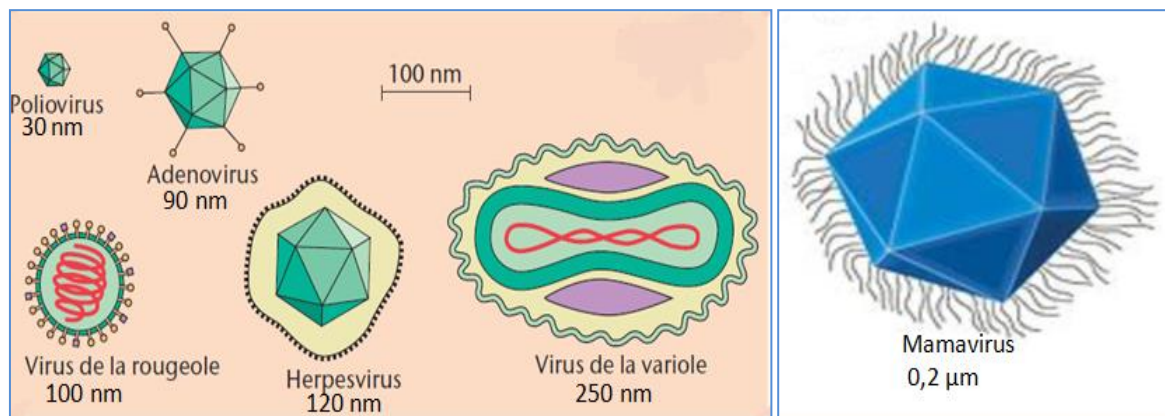
Il existe trois catégories de virus selon le type d'hôte qu'ils parasitent :

- La première catégorie regroupe ceux qui infectent les bactéries et sont appelés bactériophages comme le phage M13.
- La deuxième catégorie regroupe ceux qui infectent les cellules eucaryotes (soit les animaux comme le virus de la variole, ou les végétaux comme Le virus de la mosaïque du tabac )
- La troisième catégorie regroupe ceux qui infectent des virus eux-mêmes et sont nommés virophages comme Sputnik qui est un cas à part capable d'infecter un autre virus (Mamavirus) appartenant à la classe des virus géants (génome de plus de 300 000 pb et taille supérieure à 0,2  $\mu\text{m}$ ). (**MITCH, 2017**)

## 1.3-La taille des virus

Les virus représentent la plus petite forme de vie aujourd'hui connue (moins que les bactéries), puisqu'ils ont une taille comprise entre environ 400 nm pour les plus gros (Poxviridae, virus de la variole par exemple), et 20 nm pour les plus petits (Parvoviridae, parvovirus par exemple). Mais il existe d'autres virus dont la taille dépasse le  $\mu\text{m}$ , tels que les virus géants qui ont une taille de 0,2  $\mu\text{m}$  (Mamavirus), et les Filoviridae (virus Ebola par exemple de 01 à 14  $\mu\text{m}$ ) (**Figure 05**).

Les génomes des virus ne comportent que quelques gènes à 1 200 gènes, L'un des plus petits virus connus est le virus delta, qui parasite lui-même celui de l'hépatite B. Il ne comporte qu'un seul gène. L'un des plus gros virus connus est le Mimivirus, avec un génome qui comporte 1 200 gènes. (**CLAVERIE et ABERGEL, 2016**)



**Figure 05** : Comparaison de taille entre différents types de virus. (**HALLER, 2008**)

## 1.4-Caractéristiques des virus

Les virus ont été classés dans 143 familles mais ils présentent de nombreuses caractéristiques communes qui sont :

1. Les virus sont très petits.
2. Les virus se répliquent.
3. Chaque particule virale ne contient qu'un seul type d'acide nucléique.
4. Les virus sont des éléments réplicatifs assemblés à partir de leurs composants.
5. Les virus sont strictement dépendants du métabolisme d'une cellule.
6. Les virus sont spécifiques de cellules et d'organismes. (**HURAUX et al, 2003**)

**1.5- Structure des virus**

Les virus sont constitués de différents composants qu'on peut résumer dans un génome, une capsid et une enveloppe.

**1.5.1- Génome**

Les génomes viraux arborent une grande diversité de nature et de structure. En effet, il existe deux formes de support de l'information génétique (ADN et ARN) déclinés en plusieurs variantes : ARN simple brin positif, ARN simple brin négatif, ARN double brin, ADN simple brin, ADN double brin rétroïde, et ADN double brin non-rétroïde, de sorte que dans la classification des virus on distingue en premier lieu les virus à ADN et les virus à ARN (**Tableau 01**). (CHELLI, 2013)

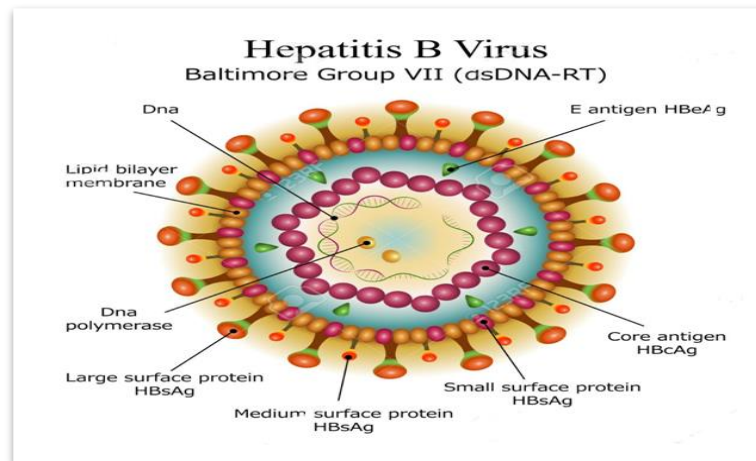
**Tableau 01 : les différents types d'acides nucléiques viraux (LE FAOU, 2012)**

ADN ou ARN	Structure	Polarité	Segmenté	Taille	Exemple
ARN	sb	+	non	8 kb	<i>Picornaviridae</i>
	sb, circulaire	-	non	1,7 kb	<i>Caliciviridae</i>
	sb	-	non	15 kb	<i>Paramyxoviridae</i>
	sb	-	oui	12 kb	<i>Orthomyxoviridae</i>
	db		oui	17 kb	<i>Reoviridae</i>
ADN	sb, linéaire	+ou-	non	5,5 kb	<i>Parvoviridae</i>
	db, linéaire		non	35 kpb	<i>Adenovidae</i>
	db, linéaire		non	152 kpb	<i>Herpesviridae</i>
	db, circulaire		non	8 kpb	<i>Papillomaviridae</i>
	db partiel, circulaire		non	3,2 kpb	<i>Hepadnaviridae</i>

sb : simple brin

db : double brin.

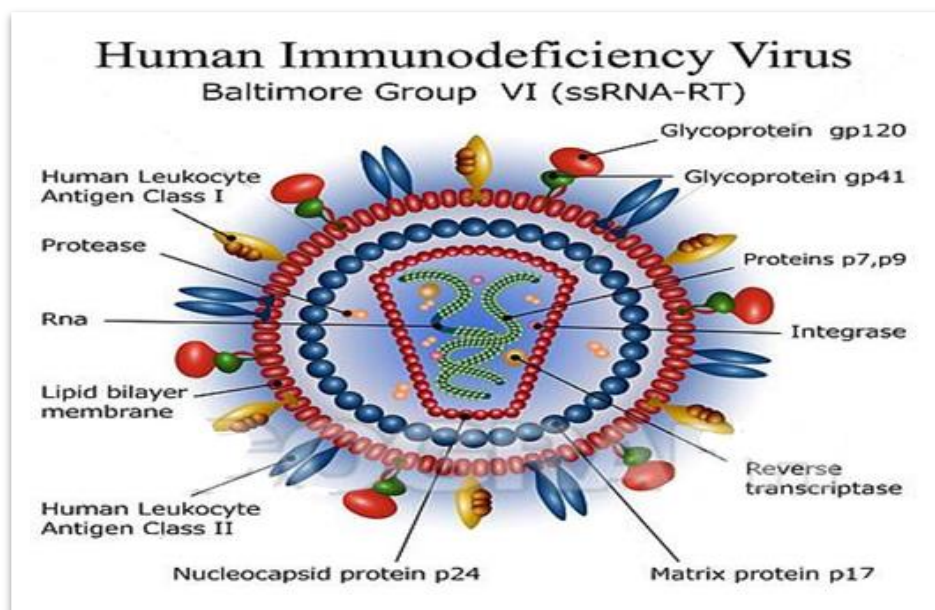
Les virus à ADN sont génétiquement stables et possèdent souvent de grands génomes comprenant une quantité considérable d'information génétique de 03 à 300 kpb. La majorité des virus à ADN sont à double brin. Dans ce cas le génome se présente sous la forme d'un filament linéaire avec des extrémités définies, ou sous forme d'anneau (circulaire) (**Figure 06, exemple du l'hépatite B**).



**Figure 06 :** Exemple d'un virus à ADN « l'hépatite B ». (<https://previews.123rf.com>)

Les virus à ARN possèdent, en règle générale, un génome à un brin, qui peut être codé dans deux directions différentes : soit les gènes sont stockés dans la direction 5'→3' (polarité positive ou +), comme celle dans laquelle les gènes sont codés dans l'ARN messager des cellules, soit ils sont stockés dans la direction opposée (polarité négative ou -). Ce génome est de taille plus restreinte de 07 à 30 kb (**Figure 07, exemple du VIH**).

La capacité réduite de codage des génomes viraux est souvent compensée par un chevauchement des cadres de lecture et par le phénomène d'épissage des ARN messagers comme découvert chez les adénovirus. (**JOUBERT, 2017**)



**Figure 07 :** Exemple d'un virus à ARN « le VIH » (<https://comps.gograph.com>)

1.5.2- Capside

Le génome est emballé dans une structure protéique appelée CAPSIDE, du mot grec, capsas, signifiant boîte. C'est une structure polymérisée dont les sous-unités protéiques constitutives sont codées par le génome viral et assemblées sous forme de capsomères (appelés actuellement unité de structure). La capside protège le génome. Elle a une conformation géométrique qui, selon les virus est, soit tubulaire, soit polyédrique. On appelle **nucléocapside** la structure compacte formée par l'assemblage de la capside autour du génome (Figure 08). (MORICE, 2007)

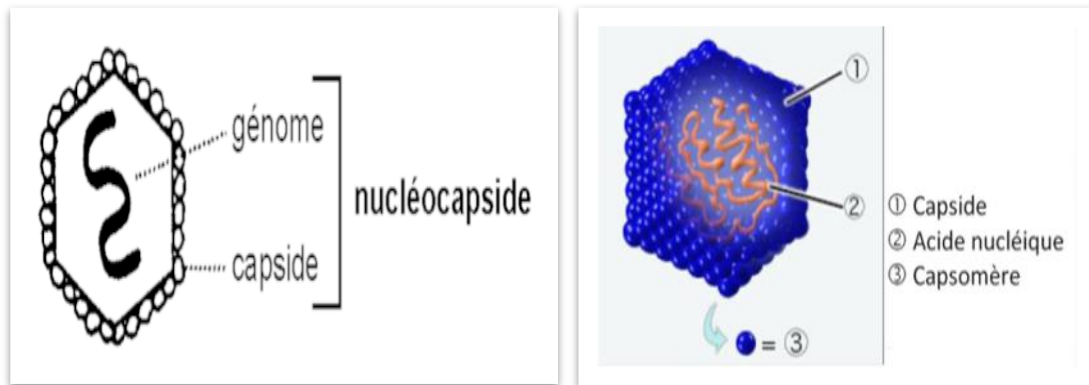


Figure 08 : Structure de nucléocapside et de capsomère.

Assemblage des sous-unités de structure :

- Structure primaire des protéines : assurée par des liaisons covalentes, peptidiques.
- Structure secondaire et tertiaire (structure tridimensionnelle) : assemblage des protéines en sous-unités et assemblage des sous-unités en capside : assurée par des liaisons non covalentes (Figure 09). (<http://www.microbiologie-médicale.fr>)

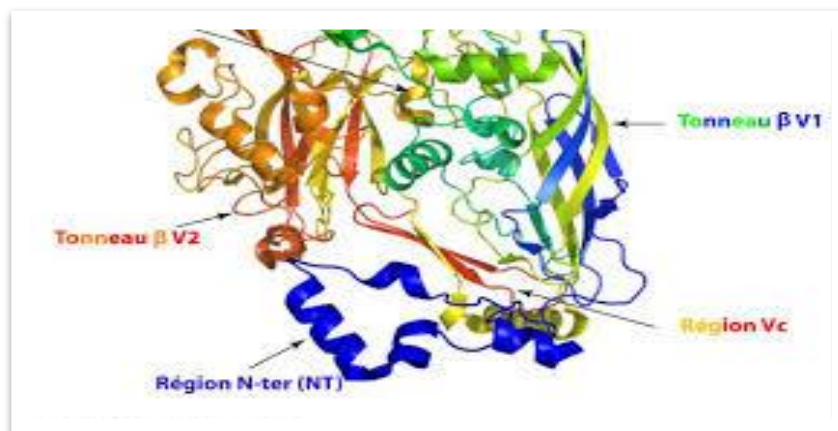
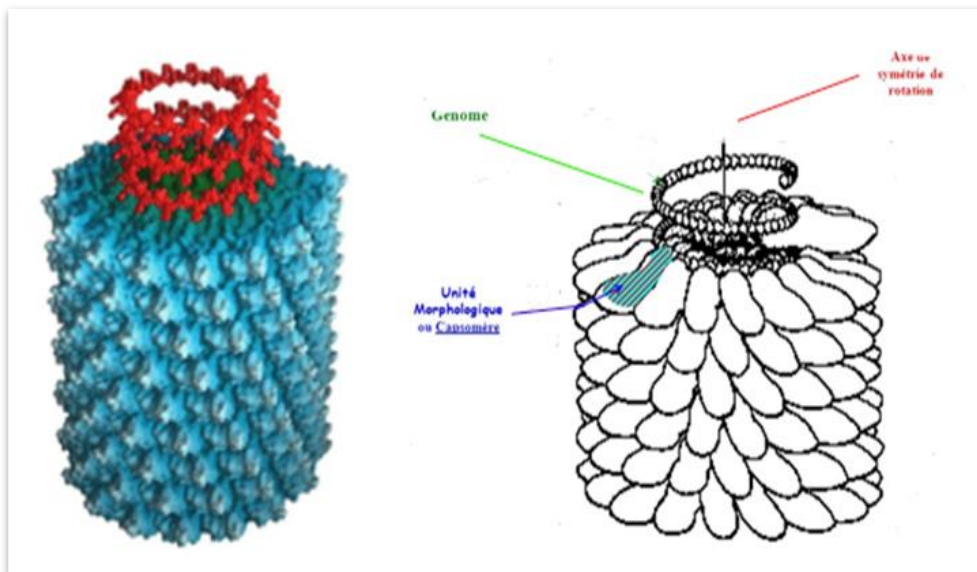


Figure 09 : Structure des protéines de la capside de l'adénovirus.

Il existe trois types de capsides du point de vue morphologique :

### 1.5.2.1- Nucléocapside à symétrie hélicoïdale ou tubulaire

Cette capside est constituée par la succession de sous-unités protéiques identiques entre elles qui s'accrochent le long de l'acide nucléique. Les protéines de la capside sont étroitement liées avec le filament d'acide nucléique (le plus souvent ARN), et forment une hélice. Le complexe protéines-acide nucléique, organisé sous forme spiralée, a un axe de symétrie long qui passe par le centre du squelette en forme de cylindre. Par exemple, chez le virus de la mosaïque du tabac (VMT) (**Figure 10**). (**HALLER, 2008**)



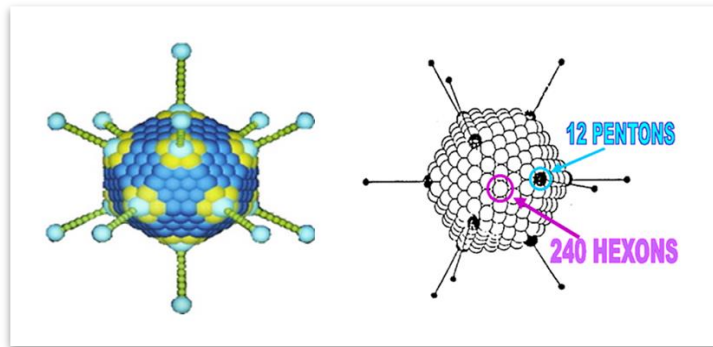
**Figure 10** : Nucléocapside à symétrie hélicoïdale ou tubulaire.

### 1.5.2.2- Nucléocapside à symétrie icosaédrique ou cubique

La capside de ces virus est la plus fréquemment retrouvée (tout type d'hôtes et de matériel génétique), elle se compose de 20 faces triangulaires équilatérales (icosaèdre), 30 arêtes et 12 sommets, étant la forme la plus adaptée pour assembler des sous-unités identiques (**Figure11**). (**ROUX, 2013**)

Un squelette icosaédrique possède une symétrie cubique avec :

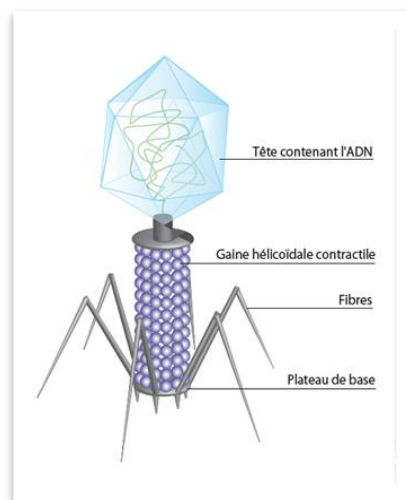
- un axe de symétrie quintuple qui intervient au niveau des côtés de l'icosaèdre.
- un axe de symétrie triple qui passe par le milieu d'un triangle.
- un axe de symétrie double le long des arêtes. (**HALLER, 2008**)



**Figure 11 :** Nucléocapside à symétrie icosaédrique ou cubique.

### 1.5.2.3- Nucléocapside à symétrie complexe (mixte)

C'est une capsidie symétrique, qui n'est ni hélicoïdale, ni vraiment icosaédrique, mais souvent le virus est assemblé à partir d'éléments synthétisés séparément (tête, queue ...). Par exemple : Le phage T4 d'Escherichia Coli est un virus complexe composé d'une tête icosaédrique liée à une queue hélicoïdale à laquelle sont attachés des poils et des fibres caudales (**Figure12**). (**PERRY et al, 2004**)



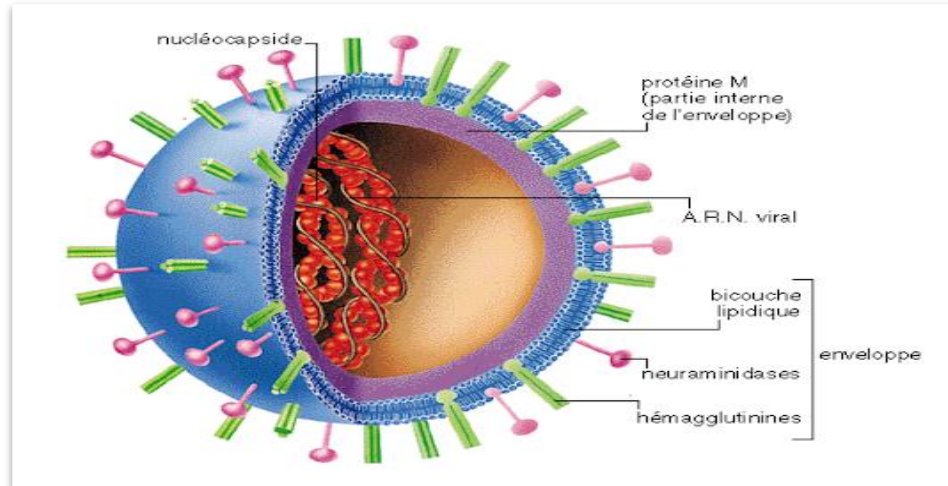
**Figure 12 :** Virus à symétrie complexe

Le Bactériophage T4 avec la symétrie en icosaèdre (la tête) et la symétrie en hélice (la queue)

### 1.5.3- Enveloppe

C'est une structure glucido-lipido-protidique provenant de la membrane cellulaire et contenant des protéines d'information virale. Le contenu en lipides de l'enveloppe confère à la particule virale ses propriétés de sensibilité à la dessiccation et aux solvants. (**HERVE et FLEURY, 2009**)

L'enveloppe joue un rôle capital dans l'attachement du virus sur la cellule-cible, par l'entremise de glycoprotéines membranaires spécifiques de récepteurs cellulaires. Un exemple typique de glycoprotéine membranaire est l'hémagglutinine du virus Influenza (**Figure 13**).

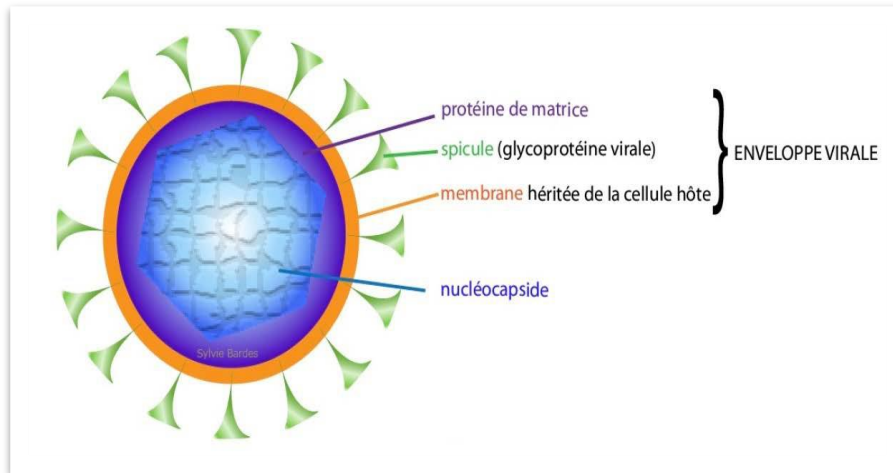


**Figure 13 :** Structure du virus influenza où les protéines d'enveloppe sont visibles.

L'enveloppe virale est hérissée de glycoprotéines d'origine virale, parfois appelées spicules (ou anti-récepteurs).

Ces protéines constituent généralement des antigènes remarquables, tout en exerçant plusieurs fonctions : ainsi, l'hémagglutinine sert d'éliciteur (liaison à un récepteur cellulaire) et permet la fusion membranaire (**Figure 14**). (KNIPE, 2007)

- L'enveloppe a de nombreuses fonctions :
  - Morphologique.
  - Antigénique.
  - Hémagglutinante.
  - Enzymatique.
  - Site d'attachement au récepteur cellulaire.



**Figure 14 :** Structure d'enveloppe virale.

C'est l'élément le plus externe des virus enveloppés. Sa présence (virus enveloppés) ou son absence (virus nus) a un rôle important dans le mode de transmission des maladies virales.

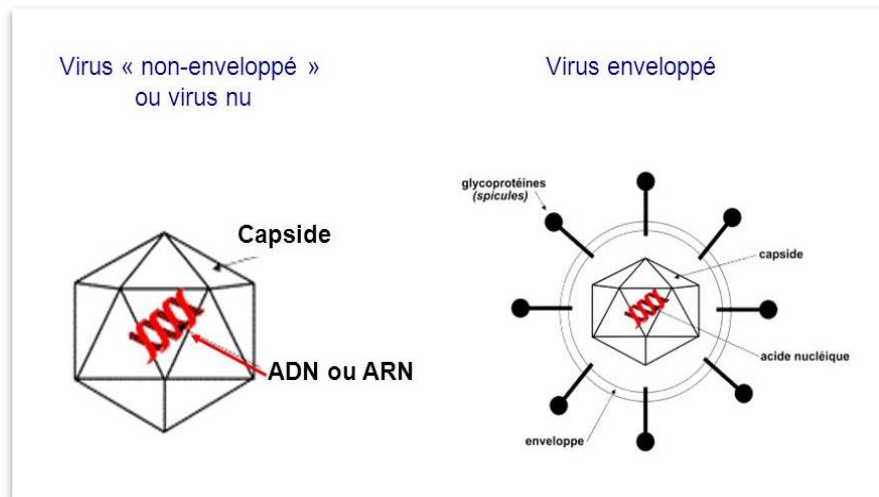
## 1.6-Virus enveloppés et virus nus

### 1.6.1- virus nus

Ce sont les virus sans enveloppe. Ils sont constitués uniquement de protéines et d'un acide nucléique. Les virus nus sont, en règle générale, plus résistants que les virus enveloppés, comme les poliovirus (**Figure 15**). (**HURAUX, 2007**)

### 1.6.2- virus enveloppés

L'acide nucléique, constituant le patrimoine génétique de ces virus est entouré d'une capsidie pour former une nucléocapside flexueuse, enroulée de manière plus ou moins régulière dans le virion dont l'enveloppe est constituée de protéines glycosylées et de lipides, les protéines spécifiques du virus émergent de la structure de l'enveloppe (**Figure15**). (**PERRY et al, 2004**)



**Figure 15 :** Représentation de la structure d'un virus enveloppé et l'autre nu.

### 1.6.3- Conséquences de la présence ou l'absence de l'enveloppe virale

Chez les virus, l'enveloppe intervient dans la stabilité de l'environnement et dans le mode de transmission alors que:

Avoir une enveloppe rend le virus très fragile. L'enveloppe a, en effet, la fragilité des membranes cellulaires dont il dérive. Or, un virus, quel qu'il soit, doit être entier pour être infectant, et il est deux endroits où les virus à enveloppe vont dégrader rapidement leur enveloppe et du même coup perdre leur pouvoir infectieux : dans le milieu extérieur et le tube digestif. Dans ces mêmes endroits, les virus nus, qui ont seulement un génome et une capsid résistent beaucoup plus longtemps.

- Dans le milieu extérieur, les virus à péplos ne vont pas survivre longtemps car ils vont être inactivés par deux facteurs : la température, même la température ordinaire, et la dessiccation.
- Dans le tube digestif, le péplos est rapidement dégradé par les enzymes digestives et le pH acide de l'estomac (**Tableau 02**). (**BAKRI, 2013**)

**Tableau 02** : Comportement des virus enveloppés et nus dans différentes conditions  
(HURAU, 2007)

<b>Propriétés</b>	<b>Virus enveloppé</b>	<b>Virus nus</b>
Stabilité dans l'environnement	0	+
Élimination dans les selles	0	+
Élimination dans la gorge	+	+
Contamination interhumaine directe, respiratoire ou salivaire, sexuelle ou oculaire	+	+
Contamination interhumaine indirecte, fécale-orale	0	+
Transmission préférentielle pendant la saison froide	+	+
Température de stockage de longue durée des prélèvements (°C)	-80	-20
Inactivation par solvants lipidiques (éther)	+	-

**Légende**

- Les coronavirus des gastroentérites, virus enveloppés, sont éliminés dans les selles (0).
- Certains virus à enveloppe exigent une inoculation transcutanée comme le virus de la rage : morsure d'animal enragé ou contact salivaire sur excoriations cutanées (+).
- La transmission par contacts étroits intermuqueux, par rapport sexuel, est exigée pour des virus comme le virus de l'HSV 2, l'HIV (+).
- Le virus de l'hépatite B (HBV) a une enveloppe, l'HBV n'est pas inactivé par l'éther (+), au contraire les virus nus sont inactivé par l'éther (-).

**1.7-Virus, virion, viroïde**

Au cours de nos recherches, nous avons rencontré deux autres termes : virion et viroïde, qui doivent être définis et différenciés entre eux et avec le terme virus.

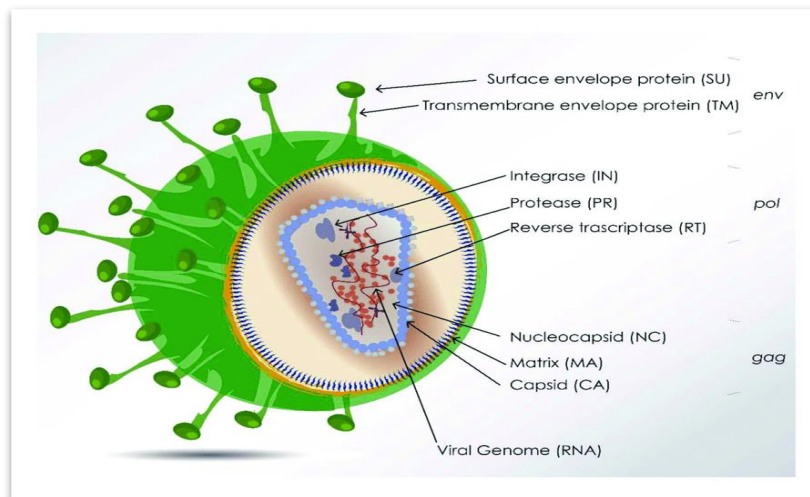
**1.7.1- Virus**

Un virus peut se présenter sous différentes formes :

- interne à une cellule hôte.
- en cours de multiplication.
- en fin de multiplication.
- Externe et hors d'une cellule hôte : cette forme s'appelle un virion.

### 1.7.2- Virion

Un virion est une particule virale qui a été expulsée par une cellule après que celle-ci a été détruite. Ce virus complet, composé de son enveloppe protéinique ou capside, et de son acide nucléique (ADN ou ARN), autonome, est alors capable d'aller infecter de nouvelles cellules. Toutefois, le virion est dépourvu de métabolisme propre, c'est-à-dire qu'il est inerte tant qu'il ne se trouve pas à l'intérieur d'une cellule (**Figure16**). (**PILLOU, 2014**)

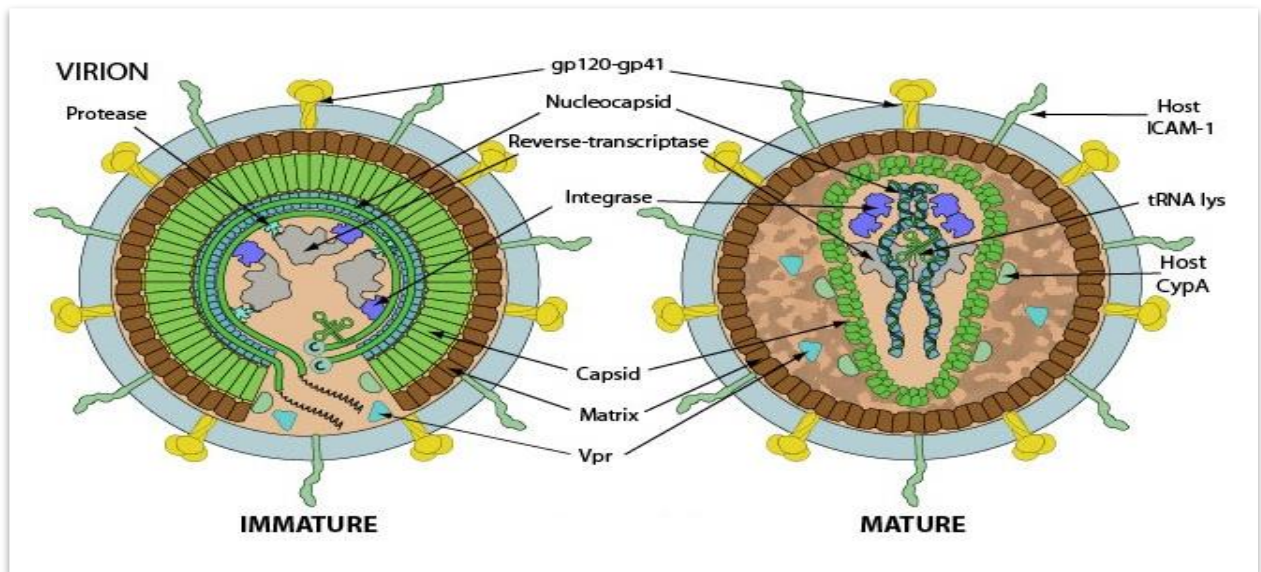


**Figure 16** : Représentation de la structure générale du virion de lentivirus.  
([https:// www.researchgate.net](https://www.researchgate.net))

#### 1.7.2.1- Maturation des virions

La maturation des virions est un processus qui a lieu après la séparation de la particule infectieuse virale de la cellule hôte par bourgeonnement ou scellement de la capsid sphérique ; Elle peut également se produire à l'intérieur de la cellule hôte.

La maturation consiste en des modifications, du repliement des protéines virales et/ou un clivage, irréversibles des protéines virales qui activent les virions afin qu'ils deviennent à leurs tours compétents pour la réinfection. La maturation correspond donc aux très profonds changements de structure et aux changements biochimiques programmés entre la formation de la particule initiale et le développement du virion infectieux (**Figure17**). (**JASPARD, 2020**)



**Figure 17 :** Virion d'un lentivirus enveloppé (<https://viralzone.expasy.org/264>)

La maturation est un processus qui se produit chez la grande majorité des virus animaux et dans tous les bactériophages. La dernière étape de la maturation d'un virus animal implique fréquemment :

- La protéolyse (hydrolyse autocatalytique) des protéines de la capside pour exposer un peptide de fusion (virus enveloppés).
- Un peptide lytique pour transloquer la particule ou le génome viral au travers de la membrane cellulaire (virus non enveloppés). (JASPARD, 2020)

### 1.7.2.2- Composants du virion (particule virale)

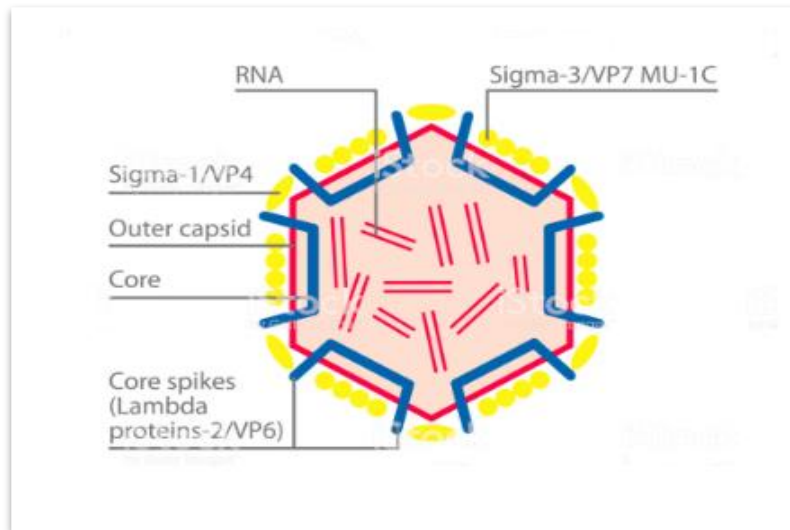
#### Acides nucléiques

Un virus ne contient qu'un seul type d'acide nucléique ARN ou ADN. Mais ces acides nucléiques peuvent présenter des structures inhabituelles qui ne sont rencontrées ni chez les procaryotes ni chez les eucaryotes.

Les virus peuvent avoir comme matériel génétique de l'ADN ou de l'ARN cependant ceux qui sont à ARN sont beaucoup plus nombreux. (DELAMARE *et al*, 2012).

**1. Les virus à ARN****ARN double brin**

Les virus à ARN double brin qui infectent les mammifères appartiennent à la famille des Reoviridae. Leur ARN est segmenté en dix à douze fragments d'ARN linéaire. Chaque ARN est monocistronique (**Figure 18**). (DELAMARE *et al*, 2012).



**Figure 18** : Virus à ARN double brin de la famille des Reoviridae.

**A. ARN de polarité positive**

Ils ont une structure d'ARN messager (coiffe en 5', queue de poly-adénosyl en 3'). Ces ARN sont lus directement dès leur entrée dans la cellule, traduits en protéines et sont infectieux. L'injection intracellulaire d'un ARN purifié permet la reconstitution de particules virales.

**B. ARN de polarité négative**

Ils ne sont pas infectieux et ils doivent être transcrits en ARN (+) pour que la synthèse protéique puisse prendre place. La polymérase virale doit accompagner l'ARN au moment de l'infection, elle est donc présente dans le virion. Les virus possédant un ARN (-) non segmenté sont regroupés dans l'ordre des Mononegavirales (**Figure 19**). L'ARN des Orthomyxoviridae est également de polarité négative mais, à la différence des précédents, il est segmenté. Les virus influenza A et B possèdent ainsi huit segments d'ARN, chacun codant une ou deux protéines (**Figure 20**). (DELAMARE *et al*, 2012)

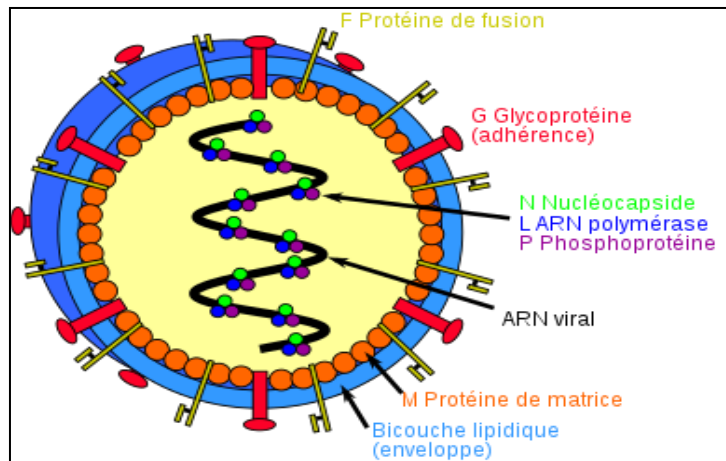


Figure 19 : Virus à ARN (-) non segmenté de l'ordre des Mononegavirales.

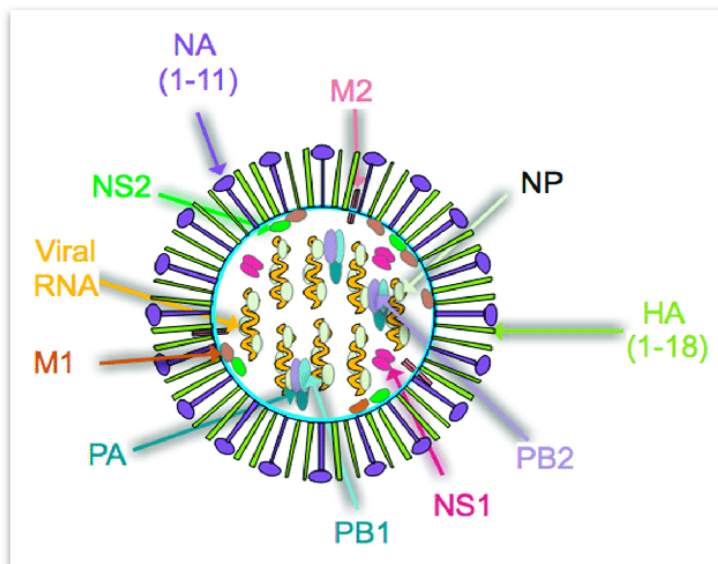


Figure 20 : Virus à ARN (-) segmenté de la famille des Orthomyxoviridae.

### C. Viroïde

Un viroïde est un agent infectieux des plantes et probablement des animaux, de structure plus simple qu'un virus, contiennent un seul ARN circulaire de petite taille (246 à 375 nt) et n'ont pas de capsid. Les viroïdes ne codent aucun peptide, mais certains possèdent une activité endonucléasique autocatalytique. En dehors des cellules ils se présentent sous une

forme repliée avec de très nombreux appariements internes ce qui leur permet de résister aux nucléases.

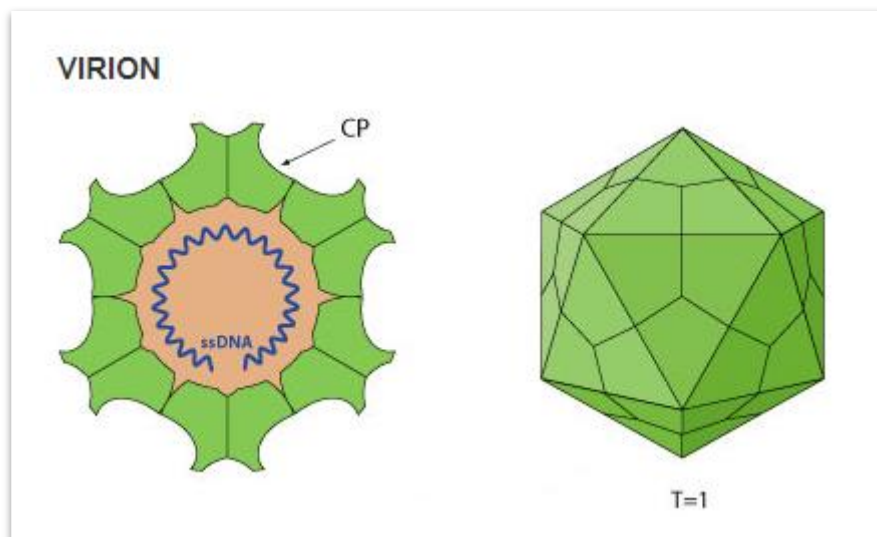
Les viroïdes diffèrent des virus en ces points :

- Ils existent à l'intérieur des cellules en tant que particules d'ARN uniquement, sans capsid ni enveloppe.
- Ils n'ont qu'un seul ARN circulaire qui contient très peu de nucléotides.
- Leur ARN ne code aucune protéine.
- Contrairement aux virus dont l'ARN peut être copié dans le cytoplasme ou le noyau, l'ARN des viroïdes est copié dans le noyau ou dans le chloroplaste. (CHELLI, 2013)

## 2. Les virus à ADN

### A. ADN simple brin

Ils n'existent que chez les Parvoviridae et dans les virions (**Figure 21**), ils sont de polarité soit positive soit négative. Ils mesurent environ 5 Kb et codent neuf protéines du fait d'un chevauchement des cadres de lecture. Les extrémités du génome sont répétées et présentent des séquences palindromiques qui permettent la formation d'une structure secondaire en trèfle, importante pour l'initiation de la réplication.



**Figure 21:** Structure d'un Parvoviridae où l'acide nucléique est un ADN simple brin. (<https://viralzone.expasy.org/264>)

**B. ADN double brin**

Ils sont souvent beaucoup plus longs que les ARN et peuvent coder jusqu'à plusieurs centaines de protéines. Ils possèdent une structure en double hélice sans particularité. Les génomes des Herpesviridae sont composés d'une molécule d'ADN linéaire de 125 à 250 Kpb. Ils codent de 70 à 200 protéines et peuvent comporter des segments répétés aux extrémités ou internes. (KNIPE, 2007)

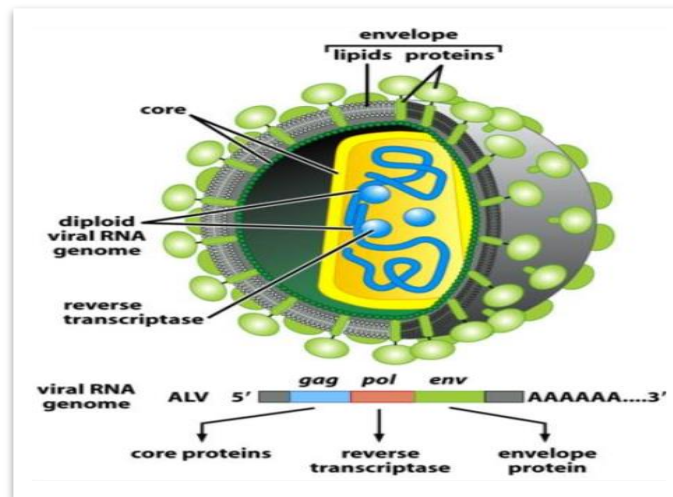
**Protéines virales**

Les protéines virales ne présentent pas de particularité, puisqu'elles sont synthétisées par la cellule hôte. Elles sont réparties en deux groupes :

- **Protéines non structurales** : ce sont les enzymes (polymérase, protéases...), protéines de régulation ou protéines chaperons qui permettent le déroulement du cycle viral. Elles sont parfois constitutives de la particule virale, mais à un petit nombre d'exemplaires. Par exemple, les virus à ARN (-) ont besoin de leur polymérase pour débiter le cycle infectieux, et celle-ci est présente dans la particule virale (Influenzavirus).

- **Protéines structurales** : elles participent à l'édification de la particule virale (protéines de capsid, glycoprotéines d'enveloppe...). Les protéines de la matrice des virus enveloppés assurent la liaison entre l'enveloppe et la capsid et peuvent posséder un domaine transmembranaire ; sinon les liaisons se font par des domaines hydrophobes avec les glycoprotéines de l'enveloppe. Les protéines de la matrice assurent le maintien de la forme des virus enveloppés (Rhabdoviridae). Elles peuvent avoir une disposition de type icosaédrique (Rétrovirus) en assurant ainsi une forme sphérique à la particule virale. (CHELLI, 2013)

- Les protéines externes sont responsables de l'adhésion de la particule virale à la surface de la cellule cible et induisent la synthèse d'anticorps neutralisants (hémagglutinine d'Orthomyxovirus). elles peuvent être ancrées directement dans la membrane (Orthomyxovirus) ou bien être liées à une protéine transmembranaire par des liaisons non covalentes (Rétrovirus).
- Les protéines insérées dans la membrane ont différentes fonctions :
  - l'adhésion au récepteur (glycoprotéine G du virus de la rage).
  - le transport (protéine M2 d'Orthomyxovirus).
  - la fusion de l'enveloppe virale et de la membrane de la cellule, ce qui permet l'initiation de l'infection (Rétrovirus) (Figure 22). (LE FAOU, 2012)



**Figure 22:** Protéines structurales d'un rétrovirus (initiation de l'infection).  
(<http://acces.ens-lyon.fr>,2011)

### Lipides

Leur synthèse est réalisée entièrement par la cellule hôte. Les lipides, qui constituent l'enveloppe, dérivent tous des synthèses membranaires de la cellule hôte (cytoplasmique ou nucléaire). Des acides gras (acides myristique ou palmitique) peuvent également entrer dans la composition de virus non enveloppés, par exemple les protéines VP4 des Entérovirus sont myristoylées. (DELAMARE *et al*, 2012).

### Autres constituants

Les virions peuvent contenir des éléments d'origine cellulaire nécessaires à leur réplication :

- L'ARNt utilisés comme amorce pour la transcription inverse de l'ARN viral en ADNc par la RT pour les Rétrovirus (ARNt-lys pour le VIH).
- Les glucides, présents dans les glycoprotéines, ne présentent pas de particularité.
- Des ions ( $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$ ...) peuvent être nécessaires pour assurer la cohésion de la structure de la capsid.
- Des protéines cellulaires peuvent également être présentes en particulier dans l'enveloppe ou associées à l'ADN (histones).
- Les Arénavirus contiennent des ribosomes incorporés au moment de la reconstitution de la particule virale dans la cellule. (KNIPE, 2007)

**1.8- Classification**

La classification des virus est originale par rapport à la nomenclature binomiale latine utilisée habituellement pour les organismes vivants. Pratiquement, la nécessité de diviser le monde des virus en entités facilement identifiables et acceptées universellement est la justification pour le développement d'un système de classification. (FAUQUET *et al*, 2005)

Cette classification suit certaines règles, servant à une meilleure compréhension des relations entre virus. Elle s'appuie sur des propriétés morphologiques, biologiques, biochimiques et de plus en plus aussi génétiques. Les critères principaux sont : (HALLER, 2008)

**1.8.1- Principaux critères pour distinguer les virus**

La classification des virus est basée sur la collecte et la comparaison de divers caractères qui décrivent le virus, et peut ensuite être utilisée pour distinguer un virus d'un autre. Les caractères peuvent consister en n'importe quelle propriété ou caractéristique du virus, et inclure la composition moléculaire du génome; la structure de la capsid virale et la présence de l'enveloppe ou pas; le programme d'expression génique utilisé pour produire des protéines virales; gamme d'hôtes; pathogénicité; et similitude de séquence. (ROI *et al*, 2012).

Bien que tous les caractères soient importants pour déterminer les relations taxonomiques, les comparaisons de séquences utilisant à la fois la similitude des séquences par paires et les relations phylogénétiques sont devenues l'un des principaux ensembles de caractères utilisés pour définir et distinguer les taxons viraux. (LEFKOWITZ *et al*, 2017)

Les virus ont d'abord été classés :

- **Selon l'organisme parasité (voir Tableau 03)**
- Les virus des procaryotes : des bactéries (bactériophage ou phages), des archées.
- Les virus des eucaryotes : des végétaux (phytovirus) et des animaux parmi lesquels on retrouve les virus qui infectent l'être humain.
- Les virus des virus : (virophages).

**Tableau 03 :** Classification des virus selon l'organisme parasité

<b>Des procaryotes</b>	<b>phytovirus</b>	<b>Des animaux</b>	<b>virophages</b>
Phage λ	Mastrevirus	Poxvirus	Sputnik
Phage T4	Nanovirus	Herpesvirus	Mavirus
Phage T5	Phytoreovirus	Adénovirus	
Phage M13	Pomovirus	Parvovirus	
Phage R17	Crinivirus	Coronavirus	
Phage ΦX174	Potyvirus	Rétrovirus	

▪ **Selon leur mode de transmission (voir Tableau 04)**

- Virus transmis par les voies respiratoires.
- Virus transmis par le tractus digestif (les virus entériques).
- Virus transmis par les arthropodes : les arbovirus. (**CHELLI, 2013**)

**Tableau 04 :** Classification des virus selon leur mode de transmission (**HURAUX, 2007**)

<b>Virus à ADN</b>		<b>Virus à ARN</b>	
<b>Nus</b>	<b>Enveloppés</b>	<b>Nus</b>	<b>Enveloppés</b>
Adénovirus <b>D R I</b>	Herpesviridae <b>I :</b>	Entérovirus <b>D</b>	Myxovirus Influenza :
Papillomavirus <b>C S I</b>	-Herpes simplex <b>M S G I</b>	HAV <b>D</b>	-Grippe <b>R</b>
JC et BK virus <b>I</b>	-Varicelle-Zona <b>R I</b>	Rhinovirus <b>R</b>	Paramyxoviridae :
Parvo B19 <b>R</b>	-CMV <b>S M G T I</b>	Rotavirus <b>D</b>	-Para-influenza <b>R</b>
	-E-BV <b>S M G T I</b>	Astrovirus <b>D</b>	-Oreillons <b>R</b>
	-HHV-6 à 8 <b>I</b>	Calicivirus <b>D</b>	-Rougeole <b>R I</b>
	-Herpes B du signe <b>C(HM)</b>		-RS <b>R</b>

<p style="text-align: center;"><b>Virus complexes :</b></p> <p>HBV <b>S M T C I</b></p> <p>Poxviridae :</p> <p>-Variole <b>R (HM)</b></p> <p>-Vaccine <b>C</b></p>	<p>Coronaviridae <b>R</b></p> <p>Rubéole <b>R</b></p> <p>Flaviviridae :</p> <p>-Fièvre jaune <b>C (HM)</b></p> <p>- HCV <b>G T C I</b></p> <p>Rage <b>C G (HM)</b></p> <p>Lassa, Hanta <b>R (HM)</b></p> <p>Ebola, Marbourg <b>R (HM)</b></p> <p>Retroviridae <b>I :</b></p> <p>-HIV-1 et 2 <b>S M G T C I (HM)</b></p> <p>-HTLV-1 et 2 <b>S M G T C I</b></p>
--	--

**D** : voie digestive

**R** : voie respiratoire

**M** : Echanges mère/enfant

**S** : Voie sexuelle

**T** : Transfusion sanguine

**G** : Greffe

**I** : Infection persistante

**(HM)** : Haute mortalité

**C** : Voie transcutanée

Mais aujourd'hui, les critères essentiels utilisés en taxonomie sont (**voir Tableau 05**) :

- Le type de génome viral et son organisation.
- La stratégie de réplication virale.
- La structure de la particule virale. (**LE FAOU, 2012**)

**Tableau 05 :** Classification de quelques virus pathogènes pour l’homme

<b>Famille</b>	<b>Acide nucléique</b>	<b>Enveloppe</b>	<b>Symétrie</b>	<b>Genre</b>	<b>Espèce pathogène</b>
Poxviridae	ADN bc	+	Nd	Orthopoxvirus	Variole, Vaccine
Hepadnaviridae	ADN bc circulaire	+	Cubique	Nd	Virus de l’hépatite B (HBV)
Orthomyxoviridae	ARN mc segmenté	+	Hélicoïdale	V.influenza A, B, C	Grippe
Paramyxoviridae	ARN	+	Hélicoïdale	Morbillivirus	Virus de la rougeole
Picornaviridae	ARN mc	-	Cubique	Rhinovirus	Virus de l’hépatite A (HAV) Rhumes
Rhabdoviridae	ARN	+	Hélicoïdale	Lyssavirus	Virus de la rage
Retroviridae	ARN mc + Transcriptase inverse	+	Nd	Lentivirus	VIH (Sida)
Filoviridae Arbovirus	ARN mc	+	Hélicoïdale	Nd	Virus Marbourg Virus Ebola

bc : bicaténaire      mc : monocaténaire      Nd : Non déterminé

**1.8.2- Les deux méthodes de classification**

La classification des virus ne peut être intégrée à celle réalisée pour les êtres vivants du fait que les virus ne sont pas considérés comme vivant, car ne pouvant se reproduire par leurs propres moyens. C’est ainsi qu’il a été nécessaire de mettre au point une classification particulière. Il en existe deux qui font autorités :

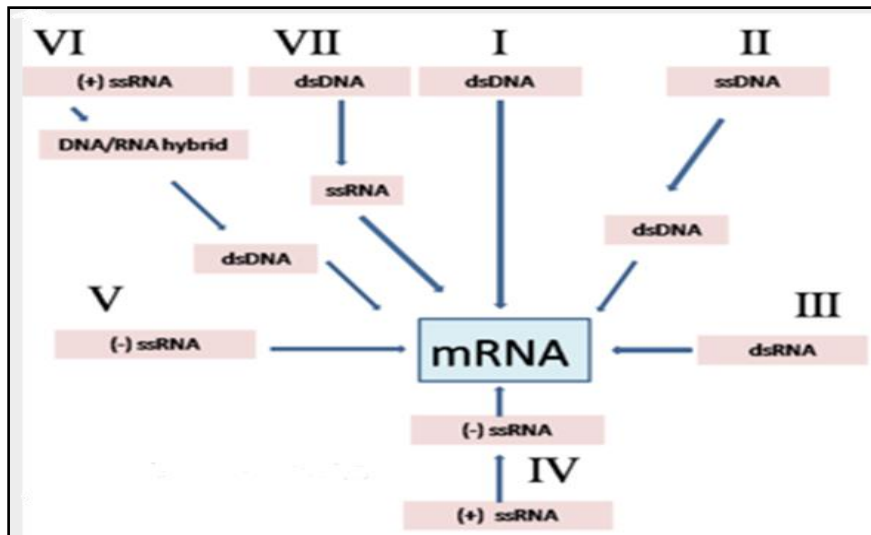
**1.8.2.1 - Classification de Baltimore**

La classification Baltimore est une classification des virus, proposée par le biologiste américain David Baltimore (lauréat du prix Nobel de physiologie ou médecine en 1975). Il s'agit d'un système de classification scientifique basé sur le génome des virus et leur type d'acide nucléique (à ADN ou à ARN, simple brin, double-brin) (**Tableau 06**), ainsi que son mode d'expression dans la synthèse de l'ARN messager viral, et le procédé de répllication de l'ADN, ce système est composé de sept groupes (**Figure 23**).

De nos jours, tous les chercheurs se basent sur cette classification de Baltimore. (**CHELLI, 2013**) Elle décrit les virus qui infectent les procaryotes (c'est-à-dire les phages) et les eucaryotes.

**Tableau 06** : les sept groupes proposés par Baltimore selon le type de génome

<b>Virus à ADN</b>
Groupe I : Virus à ADN à double brin Groupe II : Virus à ADN à simple brin
<b>Virus à ARN</b>
Groupe III : Virus à ARN à double brin Groupe IV : Virus à ARN simple brin à polarité positive Virus (+) : ss ARN ou de type ARN messager Groupe V : Virus à ARN simple brin à polarité négative
<b>Virus à ADN ou à ARN à transcription inverse</b>
Groupe VI : Rétrovirus à ARN simple brin Groupe VII : Rétrovirus à ADN double brin



**Figure 23 :** Classification de Baltimore selon le mode d'expression.

La classification dite de Baltimore (non phylogénétique) distingue 7 grandes familles de virus (I à VII) en fonction de la nature de leur génome (ADN ou ARN, simple ou double brin) et présence (ou pas) d'une polymérase embarquée (ARN polymérase ARN dépendante ou reverse transcriptase).

### A)-Virus à ADN

L'information génétique de ces virus est stockée sous forme d'ADN.

#### Groupe I : Virus à ADN à double brin

Ces virus possèdent de l'ADN bicaténaire et incluent les familles virales suivantes:

- Famille des *Myoviridae* : exemple le phage T4.
- Famille des *Podoviridae*
- Famille des *Siphoviridae* : exemples : le Phage  $\lambda$  et le Phage T5.
- Famille des *Ascoviridae*
- Famille des *Adenoviridae* : exemples de maladies : Kératites, Angines ou Diarrhées.
- Famille des *Asfiviridae*
- Famille des *Baculoviridae*
- Famille des *Corticoviridae*
- Famille des *Fuselloviridae*
- Famille des *Guttaviridae*
- Famille des *Herpesviridae* : exemples : les virus humains de l'herpès.
- Famille des *Inoviridae*

- Famille des *Lipothrixviridae*
- Famille des *Nimaviridae*
- Famille des *Marseilleviridae*
- Famille des *Mimiviridae* : exemples : Mimivirus ou Tupanvirus.
- Famille des *Papovaviridae*: exemples : Papillomavirus ou Polyomavirus.
- Famille des *Phycodnaviridae*
- Famille des *Plasmaviridae*
- Famille des *Poxviridae* : exemples virus de la vaccine, virus de la variole.
- Famille des *Rudiviridae*
- Famille des *Tectiviridae*

### Groupe II : Virus à ADN à simple brin

Ces virus possèdent un ADN monocaténaire et incluent les familles virales suivantes :

- Famille des *Inoviridae*
- Famille des *Microviridae*
- Famille des *Geminiviridae*
- Famille des *Circoviridae*
- Famille des *Nanoviridae*
- Famille des *Parvoviridae* : exemple : Parvovirus B19.

### B)-Virus à ARN

L'information génétique de ces virus est stockée sous forme d'ARN.

### Groupe III : Virus à ARN double brin

Ces virus possèdent des génomes d'ARN bicaténaire, ils sont toujours segmentés, et incluent les familles suivantes :

- Famille des *Birnaviridae*
- Famille des *Chrysoviridae*
- Famille des *Cystoviridae*
- Famille des *Hypoviridae*
- Famille des *Partitiviridae*
- Famille des *Reoviridae* : exemples Rotavirus ou Orthoreovirus.
- Famille des *Totiviridae*

### Groupe IV : Virus à ARN simple brin à polarité positive

Ces virus possèdent un génome ARN monocaténaire de sens positif. Beaucoup de virus bien connus sont trouvés dans ce groupe, y compris les familles suivantes :

- Famille des *Arteriviridae*
- Famille des *Coronaviridae* : exemple : Coronavirus.
- Famille des *Roniviridae*
- Famille des *Astroviridae*
- Famille des *Barnaviridae*
- Famille des *Bromoviridae*
- Famille des *Caliciviridae* : exemple : virus de Norwalk.
- Famille des *Closteroviridae*
- Famille des *Comoviridae*
- Famille des *Dicistroviridae*
- Famille des *Flaviviridae* : exemples : virus de la fièvre jaune, virus de l'hépatite C.
- Famille des *Flexiviridae*
- Famille des *Hepeviridae* : exemple : virus de l'hépatite E.
- Famille des *Leviviridae*
- Famille des *Luteoviridae*
- Famille des *Marnaviridae*
- Famille des *Narnaviridae* : virus à ARN nus.
- Famille des *Nodaviridae*
- Famille des *Picornaviridae* : exemples : virus de l'hépatite A, Rhinovirus.
- Famille des *Potyviridae*
- Famille des *Sequiviridae*
- Famille des *Tetraviridae*
- Famille des *Togaviridae* : exemple : Rubivirus (virus de la rubéole)
- Famille des *Tombusviridae*
- Famille des *Tymoviridae*
- Famille des *Virgaviridae*

### Groupe V : Virus à ARN simple brin à polarité négative

Ces virus possèdent un génome ARN monocaténaire de sens négatif, Ce génome est soit segmenté ou non.

- **Virus à polarité négative segmentés** ; on y retrouve les familles suivantes :
  - Famille des *Arenaviridae* : exemples : virus de la fièvre de lassa.
  - Famille des *Bunyaviridae* : exemple Bunyavirus, Hantavirus.
  - Famille des *Orthomyxoviridae* : virus de la grippe (A, B, C, D), virus de l'Hépatite delta.
  
- **virus à polarité négative non-segmentés** ; y compris les familles suivantes :
  - Famille des *Bornaviridae*
  - Famille des *Filoviridae* : exemple : virus Ebola.
  - Famille des *Paramyxoviridae* : exemples : virus de la rougeole, virus des oreillons.
  - Famille des *Rhabdoviridae* : exemples : virus de la Rage.

### C)-Virus à ADN ou à ARN à transcription inverse

#### Groupe VI : rétrovirus à ARN simple brin

L'information génétique est codée sous forme d'ARN monocaténaire. Une enzyme associée au virus, la transcriptase inverse, crée de l'ADN à partir de l'ARN pour assurer la réplication dans une cellule hôte. Ces virus incluent les familles virales suivantes:

- Famille des *Metaviridae*
- Famille des *Pseudoviridae*
- Famille des *Retroviridae* - exemples VIH 1, HTLV (lymphome)

#### Groupe VII : rétrovirus à ADN double brin

Ces virus possèdent des génomes d'ADN bicaténaire et produisent la transcriptase, leurs réplication se base sur l'ARNm. Ces virus incluent les familles virales suivant:

- Famille des *Hepadnaviridae* : exemple : virus de l'hépatite B.
- Famille des *Caulimoviridae* : exemple : virus de la mosaïque de Cho-flour. (**HULO et al, 2011**)

#### 1.8.2.2 - Classification du Comité International de Taxonomie Virale (CITV)

La classification taxonomique des virus et la dénomination des taxons de virus relèvent de la responsabilité du Comité international de taxonomie des virus (ICTV). L'ICTV est chargé

de développer, d'affiner et de maintenir une taxonomie universelle des virus. Cette tâche comprend la classification des espèces de virus et des taxons de niveau supérieur en fonction des propriétés génétiques et biologiques de leurs membres; nommer les taxons viraux; maintenir une base de données détaillant la taxonomie actuellement approuvée, Jusqu'à maintenant ; cette classification est basée initialement sur la classification de Baltimore. (LEFKOWITZ *et al*, 2017)

### **A)-Nomenclature**

La taxonomie des virus diffère des autres types de classification biologique car l'ICTV réglemente non seulement un code de nomenclature, mais considère et approuve également la création de taxons viraux donc ; Sur la base de propriétés partagées, les virus sont regroupés à différents niveaux hiérarchiques (actuellement les ordres, les familles, les sous-familles, les genres et les espèces). (LEFKOWITZ *et al*, 2017)

Les noms utilisés pour déterminer les **ordres** (suffixe **-virales**, comme : *Mononegavirales*), les **familles** (**-viridae**, *Luteoviridae*), les sous-familles (**-virinae**, *Paramyxovirinae*) et les **genres** (**-virus**, *Retrovirus*) sont présentés sous forme latine et en italique, comme pour d'autres organismes. Par contre, pour les noms des espèces virales, la nomenclature officielle est **anglophone** et comporte une désignation du virus de type vernaculaire comme [maladie] suivi de [virus]. Le nom d'espèce virale est écrit avec une majuscule pour le premier terme et pour les noms propres compris dans la dénomination et est aussi écrit en italique (*Tobacco mosaic virus*). Par exemple : le virus de la rage fait partie du genre *Lyssavirus*, de la famille des *Rhabdoviridae* et de l'ordre des *Mononegavirales* (**Tableau 07**). (HURAUX *et al*, 2003)

**Tableau 07 : Règle de taxonomie. (THIRY, 2010)**

<b>Niveaux Taxonomiques</b>	<b>Suffixes</b>
Ordre	Virales
Famille	Viridae
Sous-famille	Virinae
Genre	Virus
Espèce	Nom commun du virus

**B)-Développement de taxonomie de 1971 jusqu'à maintenant**

Depuis que la taxonomie a été produite pour la première fois en 1971 ; chaque année, les virologues soumettent des propositions à l'ICTV recommandant la création de nouveaux taxons ainsi que le changement de nom, le déplacement ou l'abolition des taxons existants. Ces propositions sont soumises au groupe d'étude approprié qui évalue et modifie ensuite la proposition si nécessaire, en consultation avec l'auteur d'origine. Une fois par an, le Comité exécutif (CE) de l'ICTV se réunit (**Tableau 08**). (**LEFKOWITZ et al, 2017**)

**Tableau N°08 : Développement de nombre de taxons chaque année.**

<b>Année</b>	<b>Divulguer des renseignements</b>	<b>Famille</b>	<b>Sous-famille</b>	<b>Genre</b>	<b>Espèce</b>
1971	1 <sup>ère</sup> Rapport de l'ICTV	2	0	43	290
1974	Vote postal avril-mai 1974	5	0	49	298
1975	Session plénière, septembre 1975, Madrid	17	1	63	309
1976	2 <sup>ème</sup> Rapport de l'ICTV	17	3	67	754
1978	Session plénière, août 1978, La Haye	24	7	76	760
1979	3 <sup>ème</sup> Rapport de l'ICTV	24	8	84	1008
1981	Session plénière, août 1981, Strasbourg	29	8	93	1091
1982	4 <sup>ème</sup> Rapport de l'ICTV	29	8	97	1209
1984	Session plénière, septembre 1984 Sendai	35	8	103	1222
1987	Session Plénière, août 1987, Edmonton	37	8	116	1275
1990	Session plénière, août 1990, Berlin	40	9	137	1290
1991	5 <sup>ème</sup> Rapport de l'ICTV	40	9	142	1674
1993	Session plénière, août 1993, Glasgow	49	9	160	1700
1995	6 <sup>ème</sup> Rapport de l'ICTV	50	9	166	2220
1996	Session plénière, août 1996,	53	9	182	2253

	Jérusalem				
1997	Vote postal automne 1997	56	9	197	2267
1998	Vote postal automne 1998	63	9	233	2370
1999	7 <sup>ème</sup> Rapport de l'ICTV	64	9	234	1551
1999	Session plénière, août 1999, Sydney	64	9	239	1550
2002	Vote postal printemps 2002	70	9	247	1602
2002	Session plénière, juillet 2002, Paris	70	11	251	1619
2004	Vote postal 2004	73	11	290	1832
2005	8 <sup>ème</sup> Rapport de l'ICTV	73	11	289	1899
2008	Kingston, juin 2007 ; Istanbul, août 2008	82	11	307	2079
2009	9 <sup>ème</sup> Rapport de l'ICTV	87	19	349	2285
2011	Paris, juin 2010 ; Sapporo, septembre 2011	94	22	395	2480
2012	Louvain, juillet 2012	96	22	420	2617
2013	Edimbourg, juillet 2013	103	22	455	2827
2014	Kingston et Montréal, Canada, juillet 2014	104	23	505	3185
2015	Londres, Royaume-Uni, juillet 2015	111	27	609	3704
2016	Budapest, Hongrie, août 2016	122	35	735	4404
2018	Washington, juillet 2018, février 2019	143	64	846	4958

**C)-Dernier rapport de l'ICTV**

En octobre 2018, l'ICTV franchit un pas vers une classification phylogénétique en approuvant l'usage futur de 15 rangs taxonomiques (domaine, sous-domaine, règne, sous-règne, embranchement (phylum), sous-embranchement, classe, sous-classe, ordre, sous-ordre, famille, sous-famille, genre, sous-genre, espèce), et en validant un embranchement, deux sous-embranchements et six classes (**Tableau 09**).

L'embranchement validé est celui des virus à ARN simple brin à polarité négative, dénommé *Negarnaviricota* et divisé en deux sous-embranchements, *Haploviricotina* (dont le virus Ebola et le virus de la rage) et *Polyploviricotina* (dont le virus de la fièvre de Lassa et le virus de la grippe A).(**STUART, 2019**)

**Tableau 09 : Nouvelles règles de taxonomie.**

<b>Niveaux Taxonomiques</b>	<b>Suffixes</b>
Domaine	Viria
Embranchement	Viricota
Sous-embranchement	Viricotina
Classe	Viricetes
Ordre	Virales
Sous-ordre	Virineae

Le dernier rapport de l'ICTV en Octobre 2018 répertorie un total de : 14 ordres, 7 sous-ordres, 143 familles, 64 sous-familles, 846 genres, 59 sous-genres et 4 958 espèces. (<https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>)

# Chapitre II

## Cycle de multiplication virale

**2-Cycle de multiplication virale****2.1- Interaction virus-cellule hôte**

A l'extérieur de la cellule hôte, les virions sont la forme de dissémination passive du virus. Parasites intracellulaires stricts, les virus ne se multiplient qu'à l'intérieur de cellules vivantes en utilisant leurs machineries cellulaires et leurs matières premières.

Le cycle de multiplication se déroule totalement dans le cytoplasme. La durée de ce cycle peut varier d'un virus à l'autre (4 à 8 heures pour le poliovirus, plus de 40 heures pour les Herpesviridae). Elle dépend de plusieurs paramètres comme la température, le pH, les cellules hôtes et la multiplicité d'infection. Les virus se fixent sur des récepteurs cellulaires puis sont introduits à l'intérieur de la cellule et décapsidés. **(IBRAHIM, 2014)**

**2.2-Conditions nécessaires à la multiplication d'un virus**

Se multiplier pour un être vivant est reproduire un édifice fait d'un enchevêtrement de macromolécules qui est à la fois très complexe, très précis et très organisé. Pour réussir un tel édifice, il faut quatre sortes d'éléments :

☞ Un plan de travail : c'est l'information génétique. Le virus a cette information dans son génome : c'est la séquence des bases de son génome, ADN ou ARN.

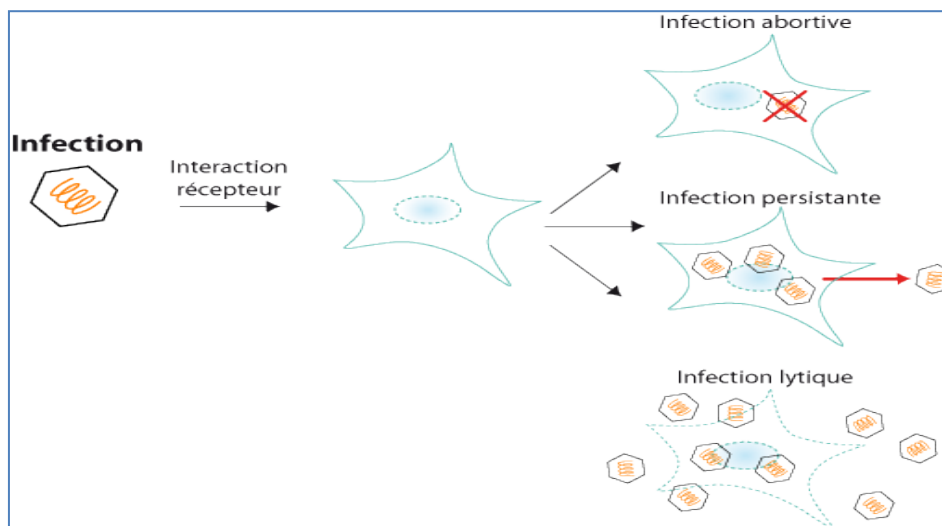
☞ La matière première : il s'agit des petites molécules comme les acides aminés, les acides gras, les molécules organiques simples et les sels minéraux. Le virus qui doit se multiplier n'a pas de réserves de petites molécules. Pas de vacuoles, pas de système digestif, même primitif, qui lui permettrait de puiser ces composants dans le milieu extérieur.

☞ Autre élément manquant au virus : des sources d'énergie. Toute édification consomme de l'énergie. C'est très souvent l'énergie libérée par hydrolyse de composés tels que l'ATP. Le virus n'a pas de réserve d'ATP ni les moyens d'en constituer ; il n'a aucune source d'énergie propre.

☞ Enfin, un élément manque encore au virus : l'assemblage des petites molécules en macromolécules exige des accélérateurs biologiques, des enzymes. Les virus n'ont pas les chaînes enzymatiques des grandes voies des synthèses biologiques. **(HURAUX, 2007)**

### 2.3-Types d'infections

La multiplication d'un virus consiste en l'introduction du génome viral (infection) dans une cellule et c'est elle qui va fabriquer de nouveaux virus, selon un procédé de biosynthèse que l'on appelle réplication. Cette réplication du génome viral dans la cellule-hôte définit différents types d'interactions virus-cellules : **(Figure 24)**



**Figure 24** : Les différents types d'infection.

#### 2.3.1-L'infection productive : l'infection lytique

A la suite de l'entrée du virus (ou de son génome uniquement) dans une cellule compétente, le génome viral est répliqué et ses protéines structurales synthétisées. Les virions sont ensuite assemblés, puis s'échappent de la cellule hôte de façon à pouvoir infecter d'autres cellules. Au terme de la réplication, la cellule hôte peut être lysée, ce qui a donné son nom au cycle. **(LAVALLEE, 2017)**

#### 2.3.2- L'infection persistante productive

On parle d'infection persistante lorsque la cellule survit à l'infection et produit des virus sans être lysée. Ce type d'infection est bien connu dans le cas de certains virus enveloppés capables de bourgeonner sans entraîner de lyse cellulaire. On comprend particulièrement facilement que les virus comme les rétrovirus, qui intègrent leur génome dans le génome de la cellule hôte, ne produisent pas systématiquement la lyse de cette cellule. On suspecte l'existence de mécanismes alternatifs, non-lytiques, pour la sortie des virus non-enveloppés, comme l'exocytose, ou le passage direct de cellule à cellule. (<https://www.virologie-uclouvain.be>)

**2.3.3- l'infection latente**

Une phase de latence caractérise toutes les infections à leur début : c'est la période d'incubation ; elle peut se prolonger (infection inapparente) avant de s'exprimer ; c'est le cas, par exemple, dans l'infection à V.I.H. (sida), à cytomégalovirus ou à virus d'Epstein-Barr (famille des herpès virus). Dans ce type d'infection ; Le génome viral pénètre le noyau de la cellule sans s'exprimer complètement. Dans certaines conditions il y aura activation du cycle productif. ([http:// www.mesanneesarmorin.free.fr](http://www.mesanneesarmorin.free.fr))

**2.3.4- l'infection abortive**

L'infection peut être abortive si le génome viral, après avoir été introduit dans la cellule ne peut s'y répliquer (par exemple, vu l'absence d'un facteur spécifique) ou si la réaction cellulaire est précoce et prévient ainsi la réplication du virus. (<https://www.virologie-uclouvain.be>)

**2.3.5- la transformation cellulaire**

Le génome viral est présent dans la cellule hôte (libre ou intégré à l'ADN). L'expression de certains gènes viraux oncogènes (*v-onc*) donne aux cellules des propriétés de croissance et d'immortalité analogues à celles des cellules cancéreuses. Le génome viral (sans *v-onc*) peut aussi s'intégrer à proximité d'un gène cellulaire (*c-onc*) et l'activer. Un virus peut être lytique dans des cellules et oncogène dans d'autres cellules où son génome persiste (**Tableau10**). ([http:// www.mesanneesarmorin.free.fr](http://www.mesanneesarmorin.free.fr))

**Tableau 10 : différents types d'infections virales. (BAKRI, 2013)**

<b>Infection</b>	<b>Expression du génome viral</b>	<b>Devenir de la cellule</b>	<b>Production de virions</b>
<b>Productive</b>	Expression de tous les gènes viraux	Lyse	+
<b>Abortive</b>	Expression interrompue (virus défectueux ou cellule non permissive)	Retour à la normale	-
<b>Latente ou persistante</b>	Persistance du génome viral dans la cellule avec expression de quelques gènes viraux	Survie avec modification (ex : transformation maligne)	-

**2.4-Etapes de cycle de multiplication**

La multiplication virale se déroule en plusieurs étapes successives bien coordonnées dans le temps, identiques pour tous les virus. Ces étapes sont :

**2.4.1-Etape initiale**

**2.4.1.1- Attachement ou adsorption**

La première étape est l'entrée en contact du virus et de la cellule. C'est l'attachement de la surface virale sur la surface cellulaire. Cet attachement se fait par une structure de la capsidie pour les virus nus, par des glycoprotéines d'enveloppe pour les virus enveloppés. Ces protéines ou glycoprotéines s'attachent à des récepteurs situés sur la membrane cytoplasmique de la cellule hôte. (MAMMETTE, 2002)

Le récepteur utilisé par les virus pour se fixer sur la cellule hôte est une molécule de surface de cette cellule. Celle-ci peut-être une protéine membranaire (le plus souvent), un sucre (souvent attaché lui-même à une protéine), des protéoglycanes, un glycosaminoglycane comme l'héparan sulfate. Ce récepteur n'est pas exprimé par la cellule dans le but de favoriser l'infection par les virus. Il joue généralement un rôle physiologique important pour la cellule en question: interaction avec les cellules voisines, capture et transport de composés extracellulaires. (Tableau 11). (<https://www.virologie-uclouvain.be>)

**Tableau 11 :** Fonctions cellulaires de récepteurs viraux.

<b>Virus</b>	<b>Récepteur</b>	<b>Fonction</b>
VIH (Virus du sida)	CD4	protéine de surface impliquée dans l'interaction entre cellules immunitaires (lymphocytes et macrophages)
	CCR5 (co-récepteur)	récepteur de chimiokine exprimé sur les macrophages
	CXCR4 (co-récepteur)	récepteur de chimiokine exprimé sur les lymphocytes T
EBV (virus d'Epstein-Barr)	CR2	récepteur du complément (réponse immunitaire)
Rhinovirus	LDLR	récepteur des lipoprotéines de faible densité
virus Coxsackie B	CAR	interaction homotypique entre cellules

Il définit aussi le spectre de sensibilité d'une cellule aux virus. Un virus peut se fixer sur les récepteurs présents sur différentes cellules d'espèces animales: Spectre large (le virus de la rage affecte tous les mammifères). Un virus peut se fixer sur les récepteurs propres à une seule espèce : Spectre étroit (virus de la poliomyélite, rougeole, rubéole, du sida... sont propres à l'espèce humaine). (<http://www.mesanneesarmorin.free.fr>)

Le nombre de récepteurs par cellule peut varier énormément selon le récepteur. L'expression (ou l'absence) de récepteurs à la surface des cellules détermine en grande partie le tropisme de la plupart des virus, c'est-à-dire le type de cellule dans laquelle ils sont capables de se répliquer. (HEAPHY, 2003)

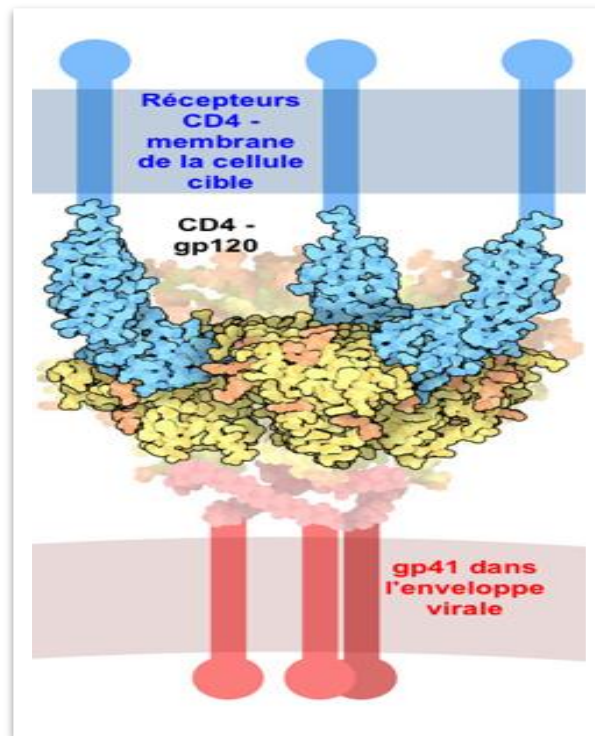
Certains virus peuvent se fixer à différents récepteurs. D'autres exigent deux éléments présents sur la même cellule (un récepteur et un corécepteur).

**L'exemple suivant illustre ce mode d'attachement :** Les virus de l'immunodéficience humaine (HIV) infectent principalement les lymphocytes T CD4+ car leur enveloppe peut s'attacher sur la molécule CD4, récepteur spécifique de ces virus. La structure d'attachement de l'HIV est la glycoprotéine de surface de l'enveloppe. (MAMMETTE, 2002)

Cette glycoprotéine est synthétisée sous forme d'un précurseur appelé gp160 très flexible et recouvert de glucides. Ce précurseur est hydrolysé :

- En une sous-unité gp120 exposée à la surface et impliquée dans la liaison au récepteur CD4 de la cellule hôte.
- En une sous-unité gp41 ancrée dans la membrane du virus et impliquée dans la fusion des membranes virale et cellulaire.

Le trimère [gp120-gp41] du HIV-1 interagit avec le récepteur primaire CD4 et un corécepteur (tel que le récepteur de la chimiokine CCR5) pour fusionner les membranes du virus et de la cellule cible (**Figure25**). (JASPARD, 2020)



**Figure 25 :** La structure d'attachement de VIH et la cellule cible.

#### 2.4.1.2- Pénétration

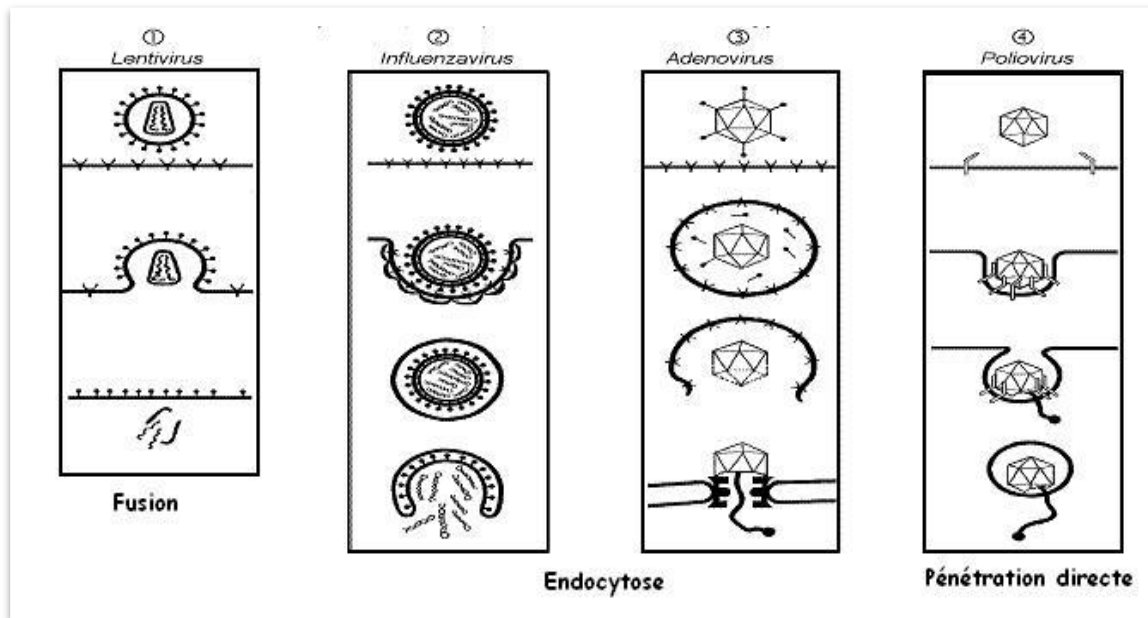
Plusieurs mécanismes sont possibles selon que le virus est nu ou enveloppé :

**1-** Fusion de l'enveloppe virale (due aux spicules) avec la membrane plasmique (mécanisme propre aux virus enveloppés) et introduction de la nucléocapside dans le cytoplasme (Paramyxovirus, Herpesvirus, HIV).

**2-** Endocytose de virus enveloppés par reconnaissance d'un récepteur. Le réseau de clathrine se dissocie et la vésicule (pH = 7,2) fusionne avec un endosome dont la membrane est pourvue d'une pompe à H<sup>+</sup>. Le contenu devient acide (pH = 6) ce qui permet la libération de la nucléocapside dans le cytoplasme (virus de la grippe).

**3-** Endocytose de virus nus par reconnaissance d'un récepteur. La fixation du virus et l'acidification de la vésicule dissocient progressivement la capside : certaines protéines virales peuvent alors induire la lyse de la membrane de l'endosome. Le "core" du virus se fixe près d'un pore nucléaire.

4- Pénétration directe du génome par un pore membranaire. (virus poliomyélitique). Fixation au récepteur cellulaire et insertion de protéines virales hydrophiles qui forment un canal soit dans la membrane cytoplasmique soit dans la membrane d'un endosome. Le génome pénètre le cytoplasme par ce canal (**Figure26**). ([http:// www.mesanneesarmorin.free.fr](http://www.mesanneesarmorin.free.fr))



**Figure 26 :** Les différents mécanismes de pénétration.

### 2.4.1.3- Décapsidation

L'acide nucléique du génome viral doit maintenant être libéré de la capsid afin de permettre l'expression des gènes viraux et la réplication du génome viral. Pour les virus qui entrent dans la cellule par endocytose, le pH acide qui règne dans la vésicule d'endocytose entraîne la dégradation des protéines de la capsid virale. La membrane virale fusionne avec celle de la vésicule d'endocytose. (**GOFFARD, 2010**)

Lors de la décapsidation, le génome et la capsid virale sont physiquement séparés, et puisque ces deux éléments doivent être réunis pour former une particule virale infectieuse, la décapsidation définit le début de la phase d'éclipse, pendant laquelle il est impossible de détecter des particules virales infectieuses à l'intérieur de la cellule hôte (**HUNT, MCILROY, 2013**).

Dans la majorité des cas la décapsidation a lieu dans le cytoplasme même pour les virus qui se répliquent dans le noyau. (**BAKRI, 2013**).

Pour de nombreux virus (par exemple, les Picornaviridae), la décapsidation coïncide avec l'étape d'entrée, tandis que pour d'autres il s'agit d'une étape bien distincte. En particulier, pour tous les virus à ADN qui se répliquent dans le noyau (par exemple, les Adenoviridae et les Herpesviridae), la décapsidation a lieu seulement à l'arrivée des capsides virales aux pores nucléaires, bien après l'entrée du virus dans la cellule. (HUNT, MCILROY, 2013)

### 2.4.2-Etape intermédiaire

Après l'étape d'initiation de l'infection, prend place la phase de répllication et d'expression du génome viral :

#### 2.4.2.1-Répllication et expression du génome virale

Ces phénomènes dépendent de la nature (ADN ou ARN) et de la structure (simple ou double brin) du génome viral

##### A). Cycle de répllication

a. Divisé selon la présence de virions infectieux:

- **Phase d'éclipse:** le virus est entré dans la cellule, mais aucun virion de descendance n'est encore créé.
- **Phase de maturation:** Des descendants viraux sont produits et des virions infectieux sont à nouveau présents.

b. Selon la séquence de biosynthèse :

- **Phase précoce:** biosynthèse des protéines pré-requises, nécessaire avant que la répllication puisse avoir lieu, comme les enzymes répllicasés ou les enzymes qui inhibent la synthèse des cellules hôtes.
- **Phase tardive:** synthèse des protéines de capsidées structurelles et répllication réelle du génome. (<https://www.kumc.edu>)

Cette étape de Répllication du génome viral se déroule en parallèle de l'étape de synthèse des protéines virales. Comme la finalité de la multiplication virale est la synthèse de nouveaux virions et que chaque nouveau virion doit contenir une copie du génome viral, le génome viral doit être répliqué.

C'est grâce à la collaboration entre les enzymes virales et les enzymes cellulaires de la cellule infectée que se fait la réplication du génome viral. (GOFFARD, 2010)

Le génome viral se substitue en totalité ou en partie au génome cellulaire qui jusqu'alors organisait les synthèses cellulaires. Désormais dirigée par le génome viral, la cellule va détourner la machinerie cellulaire au profit du virus et va ainsi produire des virus entraînant dans certains cas une inhibition des synthèses d'ARN et d'ADN cellulaires. Plus précisément, la cellule va faire des copies, (répliques) du génome viral, des répliques de protéines virales, protéines de capsid et glycoprotéines d'enveloppe. (MAMMETTE, 2002)

### **B).Modification du fonctionnement cellulaire par les virus**

Si les virus adaptent leur cycle de réplication au fonctionnement de la cellule, ils peuvent aussi considérablement modifier ce fonctionnement par :

#### ➤ **Apport direct de composants**

L'infection par un virus peut apporter à la cellule des acides nucléiques (génome viral), des protéines (par exemple les protéines de tégument des virus Herpès), ou même des ribosomes (transportés par certains arénavirus).

#### ➤ **La modification de la capacité codante cellulaire**

Du fait de la présence du génome viral. Celui-ci codera une série de protéines structurales et non-structurales nécessaires au cycle de réplication du virus. (GOFFARD, 2010)

#### ➤ **Perturbation du fonctionnement cellulaire par les protéines non-structurales virales**

Certaines protéines non-structurales participent essentiellement ou uniquement au processus de réplication du virus. Un exemple type en est l'ARN-polymérase ARN-dépendante codée par les virus à ARN. D'autres protéines non-structurales sont produites par les virus pour modifier le fonctionnement de la cellule. Souvent, les protéines non-structurales virales peuvent avoir les deux fonctions: elles participent à la réplication du génome viral, tout en modifiant le fonctionnement cellulaire.

Par exemple, la protéase 3C des picornavirus est requise pour assurer le clivage de la polyprotéine virale en ses composants mais elle clive aussi certaines protéines cellulaires, notamment impliquées dans la voie de l'apoptose ou de l'interféron (la mort cellulaire). (<https://www.virologie-uclouvain.be>)

Les effets des protéines non-structurales peuvent s'exercer à plusieurs niveaux :

- **le cycle de réplication cellulaire**

De nombreux virus à ADN codent pour une ou plusieurs protéines qui favorisent la progression du cycle cellulaire vers la phase S (phase de synthèse des acides nucléiques), de manière à pouvoir exploiter les métabolites et enzymes produits au cours de cette phase pour assurer la réplication de leur propre génome

- **l'expression des gènes cellulaires**

L'expression de gènes cellulaires peut être activée ou inhibée par certaines protéines virales. Par exemple, la protéine Tax du virus HTLV-I peut activer l'expression de gènes de cytokines comme l'IL-13 ou moduler le cycle cellulaire en activant l'expression de la protéine suppresseur de tumeur p21. (HEAPHY, 2003)

- **le trafic des composants cellulaires**

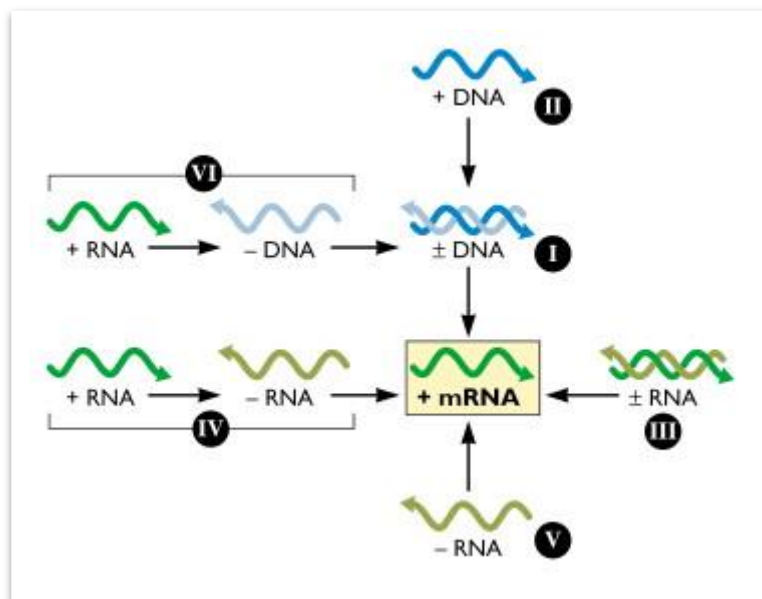
Les virus à ARN ont le plus souvent un cycle de réplication cytoplasmique car ils ne requièrent pas les enzymes nucléaires de la cellule. Néanmoins, la réplication de ces virus peut être favorisée par la présence de facteurs cellulaires, normalement présents dans le noyau. Plusieurs Picornavirus ont, par exemple, développé une stratégie visant à perturber le fonctionnement des pores nucléaires pour entraîner une redistribution de protéines nucléaires vers le cytoplasme, où elles s'associent avec le génome viral pour en faciliter la réplication ou l'expression (Tableau 12). (JASPARD, 2020)

**Tableau 12:** Exemples de protéines non-structurales virales qui interfèrent avec le trafic de protéines cellulaires.

<b>protéine non-structurale virale</b>	<b>le trafic de protéine cellulaire</b>
- <b>Picornavirus</b> : <i>Poliovirus</i> protéine 3A	inhibe la voie de sécrétion: blocage du passage dans l'appareil de Golgi.
- <b>Picornavirus</b> : <i>Rhinovirus</i> - <i>Poliovirus</i> : protéine 2A	protéase qui clive certaines nucléoporines et entrave le trafic nucléo-cytoplasmique.
- <b>Picornavirus</b> : <i>Cardiovirus</i> protéine L	interfère avec la GTPase RAN et avec la phosphorylation des nucléoporines : perturbe le trafic nucléo-cytoplasmique.

- <b>Rhabdovirus</b> : <i>Virus de la stomatite vésiculeuse (VSV) protéine M</i>	perturbe le trafic nucléo-cytoplasmique.
- <b>Herpesvirus</b> : <i>Cytomégalovirus (CMV) protéine US3</i>	protéine qui séquestre les chaînes naissantes du complexe HLA de classe I dans le réticulum endoplasmique, les empêchant ainsi d'atteindre la surface cellulaire.
- <b>Lentivirus</b> : <i>Virus du Sida (HIV) protéine Nef</i>	séquestre la molécule CD4 dans les endosomes et entraîne ensuite sa dégradation.

Les stratégies utilisées pour l'expression et la réplication des génomes viraux varient en fonction de la classe de Baltimore du virus (**Figure27**). (**HUNT, MCILROY, 2013**)



**Figure 27** : Les mécanismes pour aboutir aux ARN messagers selon Le type de génome viral d'origine. (**JASPARD, 2020**)

**C).Virus à ADN**

Seuls les virus à ADN dont la réplication est intranucléaire peuvent utiliser les enzymes cellulaires pour la transcription. Les autres virus doivent posséder leurs propres enzymes (ex : poxvirus qui ont une réplication cytoplasmique, virus à ARN). (**MAMMETTE, 2002**)

Il existe, pour les virus à ADN, une régulation dans le temps de l'expression des gènes. On distingue, selon les cas, les ARNm immédiats, précoces et tardifs.

- Certains virus, comme les parvovirus, ont un génome monocaténaire (ADN simple brin) (Groupe II selon Baltimore).

Ces virus utilisent néanmoins les ADN polymérases cellulaires pour leur réplication (qui passe transitoirement par une forme double brin), et l'ARN-polymérase II cellulaire pour la transcription du génome en ARNm.

- La dépendance de la réplication virale aux enzymes cellulaires nécessite que les cellules soient elles-mêmes en phase de réplication. Par exemple, les parvovirus infectent préférentiellement, voire exclusivement, les cellules en mitose. (<https://www.virologie-uclouvain.be>)

### ➤ Virus à ADN double brin

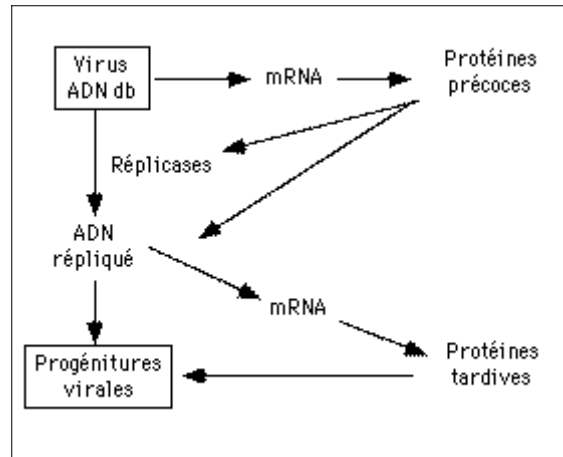
Les virus à ADN double brin (Groupe I selon Baltimore) utilisent généralement la machinerie cellulaire, tant pour leur réplication que pour la transcription de leurs gènes en ARNm et ensuite pour la maturation de ces ARNm. Leur cycle est donc nucléaire (à l'exception de celui des Poxvirus). (<https://www.virologie-uclouvain.be>)

La réplication de l'ADN ne présente pas de particularité. Elle est semi-conservatrice et met en jeu soit des polymérases virales (Herpesviridae) soit des enzymes cellulaires (Papillomaviridae). (DELAMARE *et al*, 2012)

Les virus à ADN double brin suivent des mécanismes de multiplication qui se rapprochent de ceux observés pour les gènes cellulaires. Le cycle viral peut être divisé en 2 phases (décrites ci-dessous) sauf pour les Herpesviridae chez lesquels on distingue 3 phases.

- **une phase précoce** où une petite partie du génome est transcrite grâce à une ARN polymérase-ADN dépendante cellulaire. Les ARN messagers précoces migrent dans le cytoplasme cellulaire pour être traduits par les ribosomes de la cellule en protéines régulatrices non structurales ou en enzymes impliquées dans la synthèse de l'ADN. Il y a ensuite réplication de l'ADN viral par l'ADN polymérase cellulaire ou virale aboutissant en un grand nombre de copies d'ADN viral.

- **une phase tardive** où les ADN néoformés vont servir de matrices pour une deuxième transcription aboutissant à la formation d'ARN messagers tardifs qui après traduction vont former des protéines de structure (capside, enveloppe) (**Figure28**). (MAMMETTE, 2002)



**Figure 28 :** Les deux phases de cycle des virus à ADN double brin.

Malgré leur cycle nucléaire (et donc malgré la présence des enzymes cellulaires requises pour la réplication et la transcription), les virus herpès codent pour leur propre ADN-polymérase, ce qui leur assure une certaine indépendance vis-à-vis du cycle cellulaire pour leur réplication. Les virus de la famille des Poxviridae comme le virus de la vaccine constituent une exception notoire. Ils ont un cycle de réplication cytoplasmique. Ces virus codent donc pour toutes les enzymes responsables de la réplication de l'ADN viral et pour les enzymes nécessaires à la production des ARNm. (<https://www.virologie-uclouvain.be>)

### ➤ Virus à ADN simple brin

La réplication a lieu dans le noyau. Elle implique la synthèse d'un ADN double brin intermédiaire qui sert de matrice pour la synthèse du génome comme chez les Parvovirus.

Les parvovirus utilisent néanmoins les ADN polymérases cellulaires pour leur réplication (qui passe transitoirement par une forme double brin), et l'ARN-polymérase II cellulaire pour la transcription du génome en ARNm (**Figure29**). (**HEAPHY, 2003**)

L'ADN viral possède des extrémités formant des épingles à cheveux. La réplication de l'ADN se fait par déplacement de brin en utilisant l'extrémité 3' libre comme amorce. Le clivage du génome est assuré par la protéine non structurale virale. Cette réplication est entièrement dépendante de la cellule hôte. (**DELAMARE et al, 2012**)

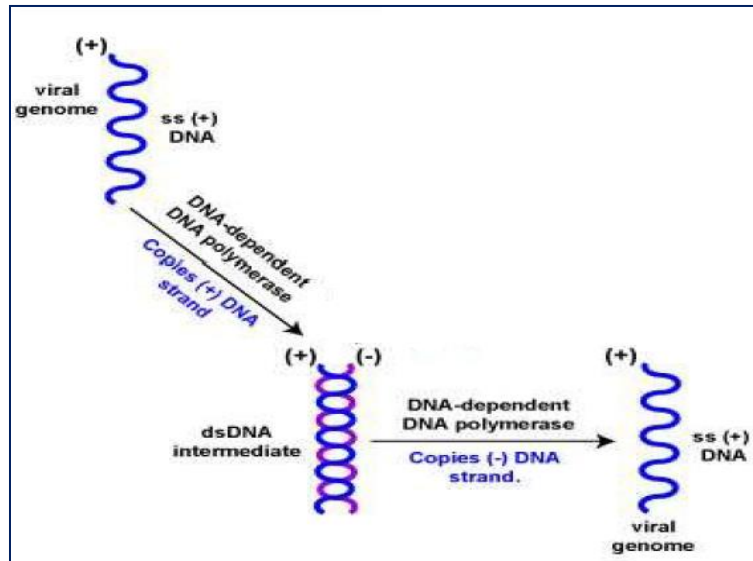


Figure 29 : Réplication des virus à ADN sb par les ADN polymérase cellulaires.

**D).Virus à ARN**

Alors que les génomes viraux à ADN sont assez homogènes dans leur structure, le génome des virus à ARN peut prendre différentes configurations : segmenté ou non, bicaténaire ou monocaténaire, de polarité positive ou négative. (MAMMETTE, 2002)

➤ **Virus à ARN double brin**

Ces virus ont un génome segmenté qui est transcrit à l'intérieur de la capsid par une ARN polymérase empaquetée dans le virion. Les ARNm produits sont sécrétés dans le cytoplasme et servent à deux fonctions:

- 1) d'ARNm monocistronique pour la production de protéines virales.
- 2) de matrice pour la synthèse du brin complémentaire afin de reformer le génome viral double brin (Figure30). (HEAPHY, 2003)

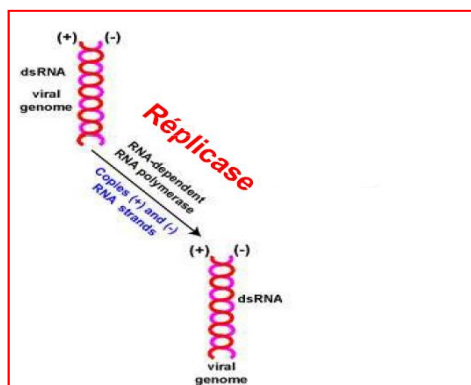


Figure 30 : Réplication du génome viral (ARN bicaténaire). (BAKRI, 2013)

➤ Virus à ARN simple brin de polarité positive

On appelle "ARN de polarité positive" ou "ARN+" les ARN qui ont la même polarité que l'ARN messager codant pour les protéines. La plupart des virus à ARN+ ont un génome qui possède les signaux requis pour être traduit directement par les ribosomes de la cellule hôte, (mais chez le Poliovirus, au lieu de la coiffe en 5', un repliement de la molécule d'ARN définit une structure reconnue par les ribosomes qui initie la traduction, il s'agit des IRES (Internal Ribosome Entry Site) (DELAMARE *et al*, 2012).

Le génome de polarité positive est traduit directement en une grande polyprotéine qui est ensuite clivée pour donner naissance à trois protéines P1, P2 et P3. La maturation de ces protéines virales fait intervenir plusieurs clivages en cascade. La région P1 contient l'information génétique codant pour les protéines de capsid. Les régions P2 et P3 codent pour des protéines non structurales dont l'ARN polymérase-ARN dépendante ou réplacase (Figure31).

La réplacase va synthétiser un brin (-) pour aboutir à la forme réplacative constituée d'un brin (-) et d'un brin (+) appariés en double hélice. Le brin (-) va servir à la synthèse de nouveaux brins (+) toujours grâce à la réplacase dans un complexe appelé « intermédiaire de réplacation ».

Ces nouveaux brins (+) vont être encapsidés afin de former de nouveaux virions. (MAMMETTE, 2002)

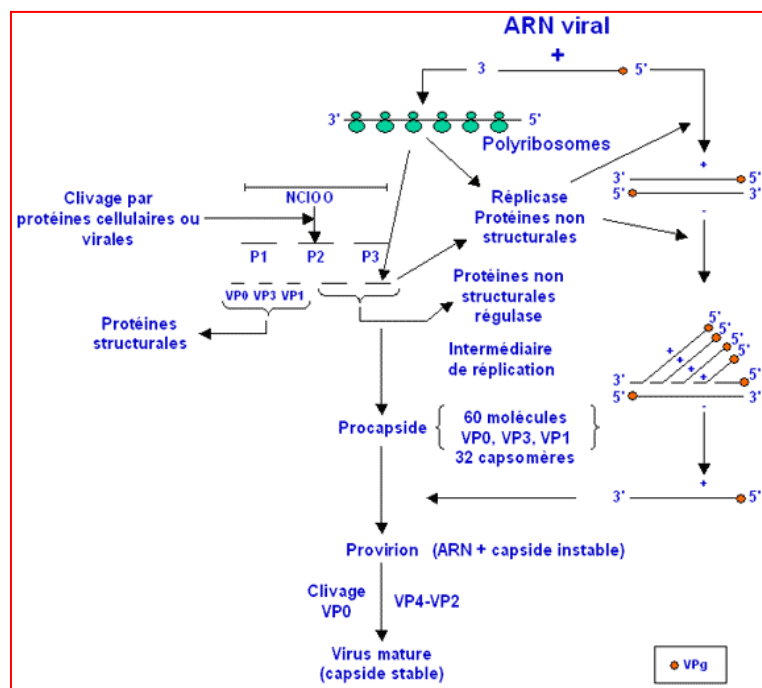


Figure 31: Cycle de réplacation du génome à ARN de polarité positive.

➤ **Virus à ARN simple brin de polarité négative**

Les virus à ARN négatif "ARN-" (Rhabdovirus, paramyxovirus, Orthomyxovirus) ont un génome dont la polarité est complémentaire à celle des ARN messagers. Les génomes de ces virus ne peuvent donc en aucun cas être utilisés directement par les ribosomes cellulaires pour assurer la traduction.

Comme dans le cas des virus à ARN (+), la polymérase utilisée par ces virus est codé par le génome viral. Il s'agit d'une ARN-polymérase ARN-dépendante qui assure les fonctions de transcription et de réplication du génome. (<https://www.virologie-uclouvain.be>)

Ce type de virus comprend des virus à génome segmenté (Orthomyxoviridae, Bunyaviridae) ou non segmenté (Bornaviridae, Filoviridae, Paramyxoviridae et Rhabdoviridae). (MAMMETTE, 2002)

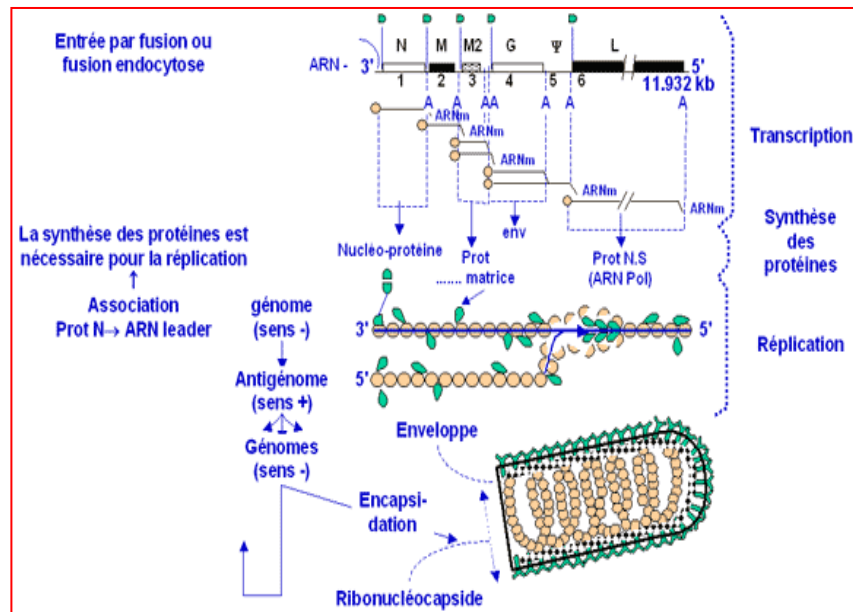
**a) Les virus à génome non segmenté**

Le génome des Rhabdovirus est constitué de gènes séparés par des séquences intergéniques situées entre chaque gène. Ces séquences contiennent un signal de polyadénylation, de terminaison et d'initiation pour la transcription du gène suivant. La transcription des gènes est réalisée par l'ARN polymérase associée au virion. La quantité de messagers synthétisés varie selon la localisation des gènes (diminution de 3' en 5'). Les ARN messagers sont traduits en protéines. Lorsque la concentration de nucléoprotéines (protéine N) atteint un certain seuil, celles-ci se fixent sur l'ARN(+) nouvellement synthétisé et permettent à l'ARN polymérase de copier les jonctions intergéniques sans s'arrêter afin d'obtenir un ARN génomique entier. (Figure32). (MAMMETTE, 2002)

**b) Les virus à génome segmenté**

La réplication se fait comme chez les virus à génome non segmenté sauf que les ARNm sont produits à partir de chaque segment d'ARN génomique.

Cette disposition en plusieurs segments favorise les recombinaisons génétiques entre les virus de cette famille augmentant ainsi la variabilité génétique de ces virus. (HEAPHY, 2003)



**Figure 32 :** Exemple du cycle de multiplication des Rhabdovirus.

### E). Virus utilisant la transcription inverse pour leur multiplication

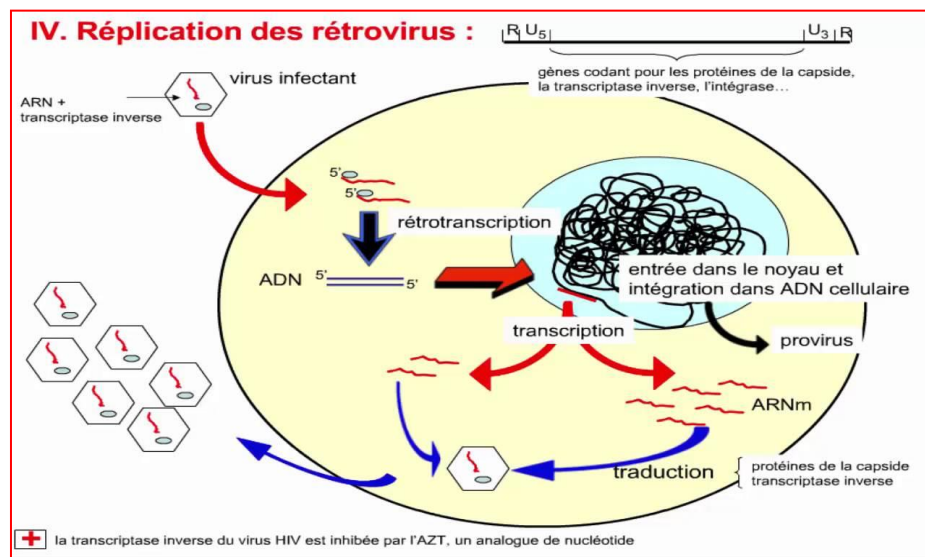
Une autre propriété spécifique de certains virus est la capacité de reproduire une molécule d'ADN à partir d'ARN (+) qu'il s'agisse d'ARN génomique pour les Retroviridae ou d'un produit de transcription pour les Hepadnaviridae (virus de l'hépatite B). Cette étape indispensable est rendue possible par la présence d'une enzyme virale, la transcriptase inverse (reverse transcriptase : RT). (MAMMETTE, 2002)

#### ➤ Virus à ARN simple brin de sens (+) avec production d'ADN intermédiaire

L'exemple le plus clair de ce type de virus est les Rétrovirus (groupe VI selon Baltimore). La caractéristique des rétrovirus est le fait que la particule virale contient deux copies identiques d'ARN génomique, lui-même non segmenté. Bien que de sens positif, l'ARN génomique sert uniquement de matrice à la formation d'ADN double brin intermédiaire. La cellule ne possède pas d'enzyme capable de polymériser de l'ADN à partir d'ARN. C'est pourquoi, le rétrovirus doit apporter cet enzyme avec lui. On l'appelle la transcriptase reverse. Une fois synthétisé dans le cytoplasme, l'ADN double-brin est transporté dans le noyau et peut s'intégrer dans le génome de la cellule (**Figure 33**).

Le génome intégré est ensuite transcrit par l'ARN polymérase cellulaire en ARNm et en ARN génomique complet introduit dans les nouvelles capsides virales. (HEAPHY, 2003)

La rétro transcription des rétrovirus s'effectue au moment où la nucléocapside virale pénètre dans le cytoplasme de la cellule infectée. C'est donc la molécule d'ARN qui est encapsidée pour former le virion. (<https://www.virologie-uclouvain.be>)



**Figure 33 :** Réplication des rétrovirus par la transcription inverse.

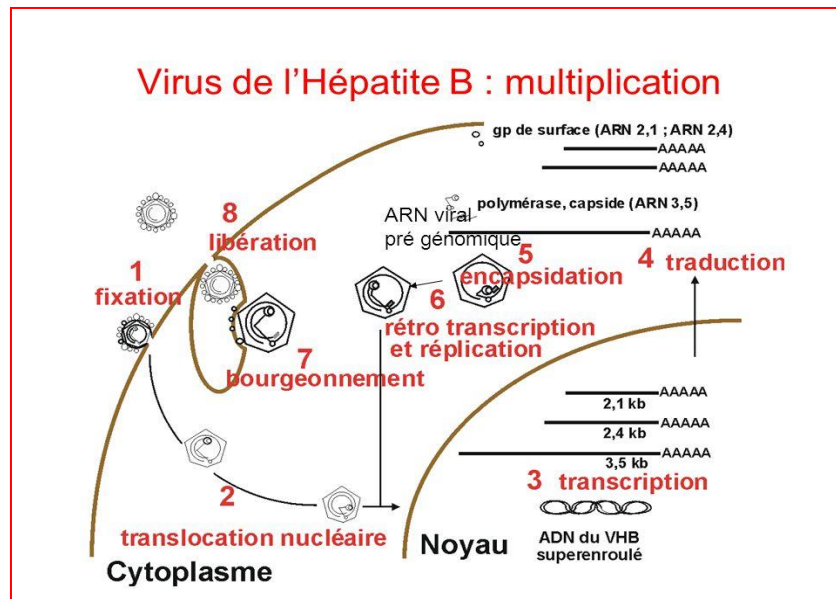
#### ➤ Virus à ADN double brin avec production d'ARN intermédiaire

Dans ce type de virus, on retrouve les Hepadnavirus (groupe VII selon Baltimore)

Le génome du virus de l'hépatite B se réplique dans le noyau. L'ADN linéaire est converti en ADN circulaire par une ADN polymérase apportée par le virus. Ce génome est ensuite transcrit en deux classes d'ARN ; les ARNm servant à la production de protéines virales et un ARNm de la longueur du génome entier qui sert de matrice pour la synthèse de l'ADN génomique par l'ADN polymérase virale qui sert ici de transcriptase réverse (**Figure34**). (**HEAPHY, 2003**)

La rétro transcription s'effectue au moment où le virus quitte le cytoplasme de la cellule infectée. C'est donc un génome à ADN qui est encapsidé pour former les virions. (<https://www.virologie-uclouvain.be>)

Après tout ça; On note que deux étapes sont essentielles, d'une part la synthèse des ARN messagers viraux à partir desquels seront traduites les protéines virales et d'autre part la synthèse des nouveaux génomes. Le virus utilise les enzymes cellulaires quand elles existent, ou à défaut ses propres enzymes. (**ALLARDET-SERVENT, 2010**).



**Figure 34** : Réplication du génome de l'Hépatite B par la transcription inverse.

## F). La transcription Virale

La transcription virale est principalement dédiée à l'expression de gènes de structure de la capsid, aux polymérases répliquatives (ADN ou ARN dépendantes), et à quelques protéines régulatrices. (<http://www.123bio.net>)

Chaque transcrit viral possède une séquence promoteur / régulateur, une boîte TATA, un site d'initiation de la transcription, une séquence leader 5' de 30-300 pb (non traduite), une séquence 3' non traduite de 10-30 pb et un signal poly A. (<https://viralzone.expasy.org>)

L'initiation de la transcription est un point de contrôle majeur pour l'expression des gènes viraux et cellulaires et nécessite le bon assemblage des facteurs de transcription cellulaire généraux TFIIA, TFIIB, TFIID, TFIIE, TFIIF et TFIIH, ainsi que l'ARN polymérase II pour former des complexes de pré-initiation (PIC) sur les principaux éléments promoteurs. (**Gruffat, 2016**)

La plupart des promoteurs viraux contiennent des motifs d'ADN qui sont communs avec ceux des gènes cellulaires, les promoteurs immédiats-précoces et précoces contiennent de nombreux *cis* cellulaires et viraux régulant les séquences en amont d'une boîte TATA, alors que les promoteurs tardifs diffèrent considérablement en ce qu'ils manquent de *cis*-acting séquences en amont du site de début de transcription (TSS) et la nature de *cis* des séquences de virus et *trans*-des signaux agissant permettent à la machinerie de transcription cellulaire de différencier les gènes précoces, précoces et tardifs immédiats. (**Gruffat, 2016**)

Dans de nombreux cas, un transcrit primaire peut donner lieu à plusieurs ARNm matures différents via un processus appelé épissage alternatif. Ces différents ARNm codent alors pour différentes protéines. L'utilisation d'épissage alternatif est un mécanisme par lequel les virus maximisent le potentiel de codage de leurs génomes. (<https://viralzone.expasy.org>)

En effet lorsqu'il s'agit de virus à ADN, il y aura une transcription, alors que dans le cas des virus à ARN il y'a d'abord rétro transcription en ADNc, puis la transcription se fera normalement à partir de l'ADN rétro-transcrit. (ANONYME, 2017)

Pour Les virus à ADN ; il faut nécessairement une transcription des messagers, Il y a une première transcription qui conduit à la synthèse de protéines précoces nécessaire à la réplication du génome viral. Le génome est répliqué. Une deuxième transcription s'effectue à partir des réplicats donnant des protéines tardives (protéines capsid, enveloppe et enzymes emportées par le virion). ([http:// www.mesanneesarmorin.free.fr](http://www.mesanneesarmorin.free.fr))

Contrairement aux virus à ADN ; Pour les poliovirus, tout est simple : le génome est un ARN qui sert d'emblée de messenger ; il est dit de polarité positive ou "positif" et immédiatement traduit par les ribosomes cellulaires en protéines virales, sans transcription préalable. (ANONYME, 2017)

Pour les virus à ARN de polarité négative (-), ce génome est d'abord transcrit en ARNm par une transcriptase virale associée au génome. ([http:// www.mesanneesarmorin.free.fr](http://www.mesanneesarmorin.free.fr))

Pour les rétrovirus, HTLV et HIV, il y a également une transcription mais particulière: transcription du génome à ARN en une copie d'ADN qui sera intégrée dans l'ADN cellulaire. Cette transcription est effectuée par une transcriptase virale dite inverse (TI) car elle catalyse l'opération inverse de la transcription cellulaire normale d'ADN en ARN. Les ARN messagers des rétrovirus sont ensuite transcrits à partir de la copie d'ADN intégrée, comme pour les gènes cellulaires. la transcription des virus à ADN et les rétrovirus dépend de l'ARN polymérase cellulaire. (ANONYME, 2017)

Au sein des cellules infectées, dans tous les cas, c'est par des ARN messagers viraux que les génomes viraux transmettent leur information et donnent leurs ordres à la machinerie cellulaire, il y a donc compétition entre les promoteurs viraux et les promoteurs cellulaires. Cette compétition a permis l'émergence de structures transcriptionnelles à la fois extrêmement efficaces et compactes. (<http://www.123bio.net>)

**G). La traduction : Synthèse des enzymes et protéines codées par le virus**

La synthèse des composants viraux par la cellule exige généralement un réajustement de la machinerie cellulaire. Ainsi, la majorité du contrôle sur la traduction de l'ARNm cellulaire se produit pendant l'initiation. L'initiation de la traduction est le processus dans lequel l'ARNm s'assemble en un complexe macromoléculaire avec les composants nécessaires à la synthèse des protéines

L'initiation commence par la liaison du méthionyl-ARNt initiateur (Met-ARNt) à la sous-unité ribosomique 40S. Cette étape est facilitée par la formation d'un complexe ternaire eIF2 – GTP – Met-ARNt. (GALE *et al*, 2002)

Après l'association avec l'ARNm, le complexe de pré-initiation 43S commence le balayage à partir de l'extrémité 5' de l'ARNm ou du site d'entrée du ribosome « IRES » (comme dans le cas de la traduction indépendante de la coiffe) et continue le balayage jusqu'à ce que le Met-ARNt interagisse avec l'initiateur Codon AUG.

La traduction contrôlée par les IRES nécessite des séquences spécifiques agissant en *cis* dans l'ARN viral qui médie l'interaction avec les facteurs hôtes *trans*- agissant.

Pendant la phase d'élongation de la traduction, l'ARNm est associé à plusieurs ribosomes 80S, ou polyribosomes, car les résidus d'acides aminés sont placés séquentiellement à l'extrémité carboxyle de la chaîne peptidique en croissance. (GALE *et al*, 2002)

Le processus de terminaison de la traduction se produit lorsque le ribosome 80S traducteur rencontre un codon de terminaison dans le cadre dans l'ARNm matrice. Le codon de terminaison est reconnu par un facteur de libération, qui intervient dans l'hydrolyse de la chaîne peptidique à partir de l'ARNt lié. (GALE *et al*, 2002)

La synthèse de protéines virales passe, pour certains virus, par la synthèse d'un précurseur unique, polypeptide géant secondairement clivé par des protéases pour obtenir les différentes protéines virales. Certaines de ces protéases (exemples du HIV et du virus de l'hépatite C) sont des enzymes virales qui vont s'autocliner à partir d'un précurseur protéique. (ANONYME, 2017)

**2.4.3-Etapes finales****2.4.3.1-Assemblage et maturation**

L'expression des gènes viraux permet la synthèse des protéines virales et la réplication permet l'accumulation de multiples copies du génome viral. L'association des protéines de structure virales avec l'acide nucléique viral aboutit à l'assemblage de nouvelles particules virales. (HUNT, MCILROY, 2013)

Ces mécanismes peuvent être simples avec auto-assemblage des protéines de capsid et encapsidation (l'inverse de la décapsidation) du génome. Mais ils peuvent être plus complexes avec l'intervention de protéines virales spécifiques. (MAMMETTE, 2002)

Éventuellement des étapes de maturation vont se poursuivre, afin de produire des particules virales infectieuses, avant la libération des génomes viraux. A partir du moment où les virions sortent de la cellule infectée, la maturation des particules virales est terminée, les virions restent en l'état. (GOFFARD, 2010)

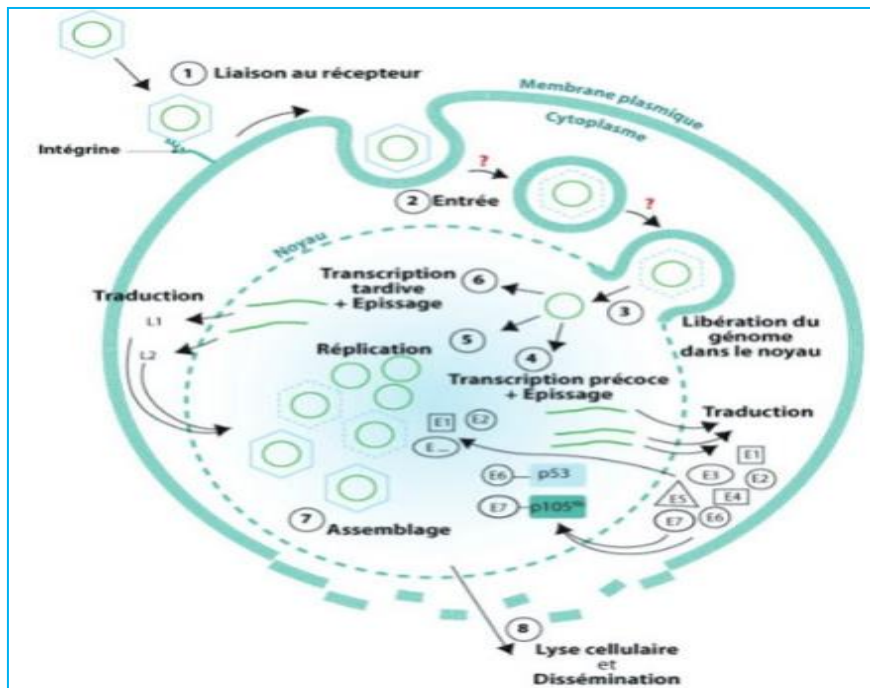
**2.4.3.2- Libération des virus (sortie des virus)**

Après l'assemblage et la maturation de nouvelles particules virales, ces derniers sont libérés par la cellule hôte, de manière à pouvoir se propager à d'autres cellules ou d'autres organismes. Les virus ont développé deux voies ou stratégies pour leur libération de la cellule, selon qu'ils sont nus ou enveloppés :

**A). Virus nus**

Pour les virus nus, les nouveaux virus sont relargués hors de la cellule hôte par lyse cellulaire (éclatement), ces virus qui n'ont pas d'enveloppe ont un assemblage indépendant de la libération. Cette dernière se passe normalement quand la cellule est détruite par l'effet de l'infection. On parle alors de virus lytique (Figure35). (HEAPHY, 2003)

La lyse cellulaire survient suite à la désorganisation structurale et métabolique de la cellule infectée causée par la production massive des éléments viraux au détriment des protéines cellulaires. (ANONYME, 2017)



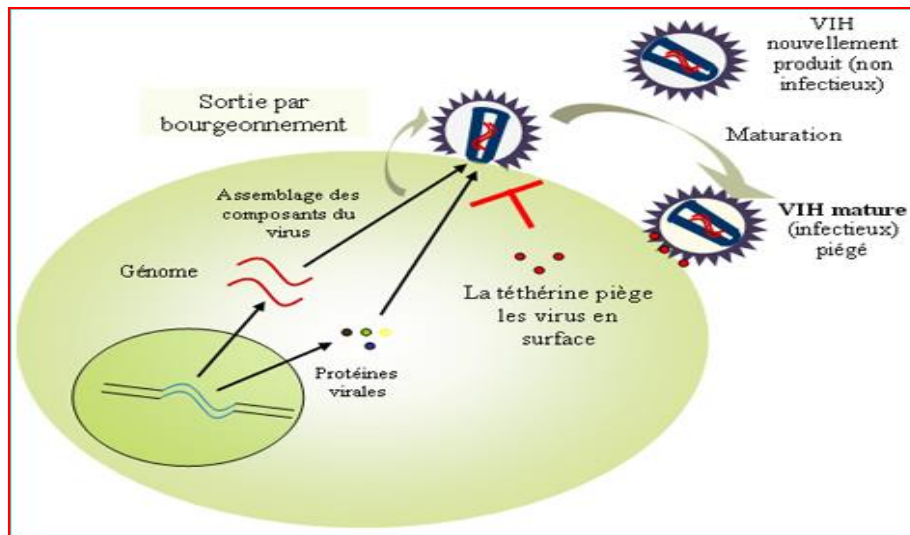
**Figure 35** : Sortie des virus nus (papillomavirus) par lyse cellulaire (éclatement).

### B). Virus enveloppés

Les virus enveloppés sont libérés des cellules infectées par bourgeonnement. Les glycoprotéines codées par ces virus sont insérées dans la membrane plasmique cellulaire. Pour ces virus, l'assemblage et la libération sont liés dans le processus de bourgeonnement, parce que, C'est lors du bourgeonnement que les virus à enveloppe constituent leur enveloppe qui est une bicouche lipidique cellulaire hérissée de spicules glycoprotéiques (**Figure36**). (**MAMMETTE, 2002**)

Le bourgeonnement s'initie alors et aboutit à la libération de nucléocapsides entourées d'une enveloppe correspondant à la membrane plasmique de la cellule productrice, dans laquelle sont insérées les glycoprotéines virales. (<https://www.virologie-uclouvain.be>)

A l'inverse de la libération par lyse cellulaire, la production de virus enveloppés par bourgeonnement ne s'accompagne pas forcément de la mort de la cellule productrice. Dans ce cas, les cellules peuvent être infectées d'une façon persistante, c'est-à-dire qu'elles peuvent continuer à se multiplier tout en libérant des virus. (**HEAPHY, 2003**)



**Figure 36 :** Sortie de virus enveloppé (VIH) par bourgeonnement.

### 2.5-Particules virales et particules infectieuses

Les virions produits par les cellules infectées ne sont pas tous fonctionnels. En effet, suite aux erreurs de la polymérase, il est possible que le génome encapsidé dans le virion ne soit pas fonctionnel. Il est possible aussi que la capsid ne soit pas formée correctement ou que toute autre altération accidentelle rende le virus non infectieux. On distingue ainsi les termes de "particule virale" qui correspondent à un virion complet mais pas forcément fonctionnel et de "particule infectieuse" qui correspond à un virion effectivement capable d'infecter une autre cellule. (<https://www.virologie-uclouvain.be>)

Donc : toutes les particules virales libérées d'une cellule infectée ne sont pas forcément infectieuses. Cela signifie que, le rapport de particules non-infectieuses aux particules infectieuses varie selon le virus. (HUNT, MCILROY, 2013)

### 2.6- Exemples de cycle de multiplication

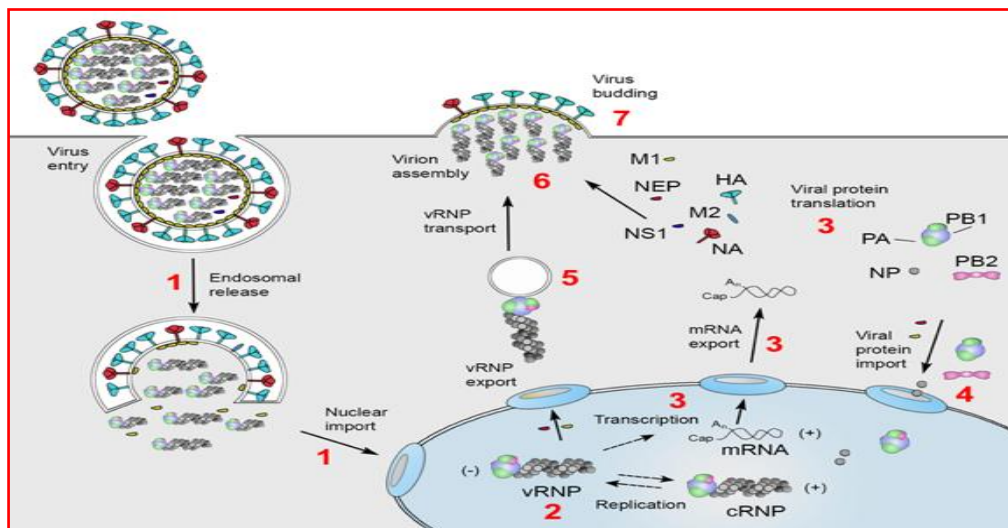
Afin d'illustrer le cycle de réplication du virus, nous avons voulu expliquer quelques exemples, et nous avons examiné les trois exemples suivants :

#### 2.6.1- Exemple du virus de la grippe (influenza virus)

1. Après la fusion des membranes virale et endosomale, les ribonucléoprotéines virales sont libérées dans le cytoplasme de la cellule hôte puis transportées dans le noyau. Le terme ribonucléoprotéine désigne l'ARN génomique encapsidé (Figure 37).

Dans le noyau :

- 2. D'une part l'ARN polymérase dépendante de l'ARN viral réplique les 7 ou 8 segments (influenza A, B ou C) de l'ARN viral simple brin à polarité (-) en ARN complémentaires. Les ARNc sont des ARN à polarité (+) qui forment des ribonucléoprotéines complémentaires et servent de matrices pour la synthèse de l'ARN virale.
- 3. D'autre part, l'ARN polymérase virale effectue également la transcription des segments d'ARN virale en ARN messagers (ARNm, maturés avec la coiffe "cap" en 5' et la queue polyadénylée en 3'). Les ARN messagers sont exportés vers le cytoplasme et y sont traduits.



**Figure 37** : Les différentes étapes du cycle de multiplication du virus de la grippe.

(HA: hémagglutinine ; M1 et M2 : protéines de la matrice; NA : neuraminidase; NEP : protéine d'export du noyau ; NS1 : protéine non structurale 1). (TE VELTHUIS, FODOR, 2016)

4. Les sous-unités d'ARN polymérases virales nouvellement synthétisées (trimère constitué des polymérases basiques 1 et 2, PB1 et PB2, et de la polymérase acide, PA) et la nucléoprotéine (NP) sont à leur tour importées dans le noyau : elles se lient aux segments génomiques d'ARN virale et aux ARNc pour assembler les RNP virale et les RNPs, respectivement. NP encapside l'ARN virale et le protège des nucléases.

5. Les RNP virales nouvellement synthétisées sont exportées dans le cytoplasme. Elles sont transportées dans des endosomes de recyclage vers la membrane cellulaire.

6. L'assemblage des nouveaux virions s'effectue au niveau de la membrane cellulaire en incorporant de nombreuses protéines de la cellule hôte.

7. Enfin, les virions matures sont libérés par bourgeonnement. (JASPARD, 2020)

### 2.6.2- Exemple du virus HIV-1

1. Le cycle du rétrovirus HIV-1 commence par la liaison des glycoprotéines de l'enveloppe virale aux récepteurs de la cellule hôte, suivie de la fusion des membranes virale et cellulaire puis de la libération du "noyau viral" dans le cytoplasme de la cellule hôte (Figure 38).

Le "noyau viral" contient :

- La protéine de la capsule virale p24 (qui entoure deux simples brins d'ARN) liée à la protéine p7 de la nucléocapside et à la protéine d'assemblage tardif p6.
- Il contient également des enzymes nécessaires à la réplication du virus (exemples : la transcriptase inverse, la protéase, la ribonucléase et l'intégrase et de nombreuses protéines cellulaires).

2. L'ARN viral subit une transcription inverse en ADN par la transcriptase inverse virale et la capsid est désassemblée.

3. L'ADN viral nouvellement formé est assemblé sous forme d'un complexe de pré-intégration (CPI) avec l'intégrase et certaines protéines de la capsid et d'autres cellulaires.

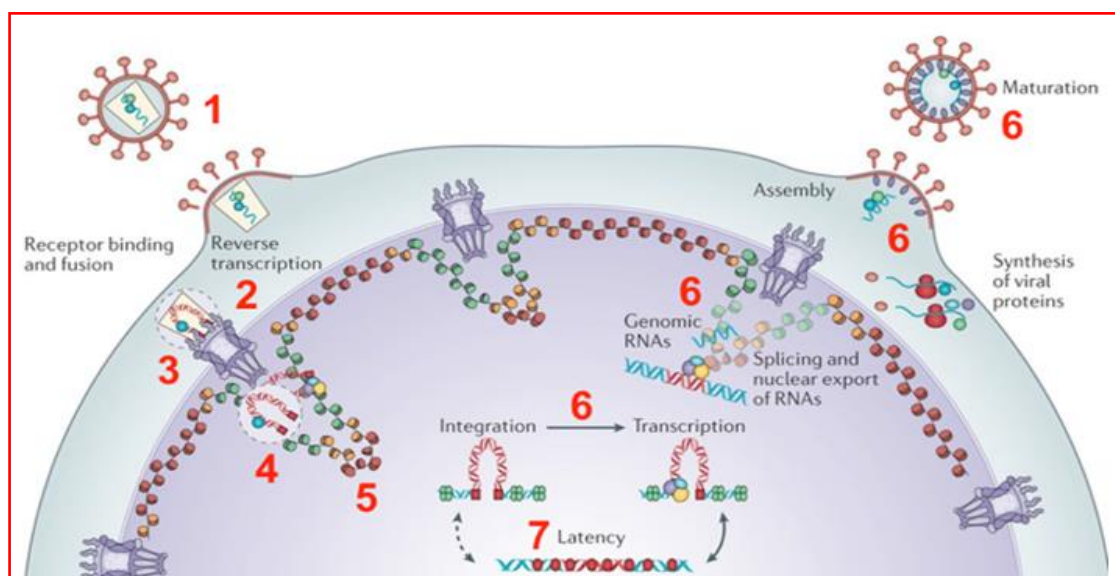


Figure 38: Le cycle du rétrovirus HIV-1. (LUSIC, SILICIANO, 2017)

4. Le CPI entre dans le noyau au travers des complexes de pores nucléaires. L'entrée s'effectue dans des cellules qui ne sont pas en division : les chromosomes y sont séparés du cytoplasme par l'enveloppe nucléaire.

5. Le CPI assure l'intégration de l'ADN viral dans le génome de la cellule hôte :

- Bien que l'intégration du génome viral puisse avoir lieu à différents endroits de celui de la cellule hôte, elle cible de préférence les régions à forte densité en gènes et à forte activité de transcription.

- Plusieurs facteurs influencent la sélection du site cible de l'intégration : la voie d'entrée dans le noyau, la phase du cycle cellulaire, la structure de la chromatine et la spécificité des séquences sous-jacentes, l'interaction de l'intégrase virale avec la chromatine (exemple, le facteur de croissance dérivé de l'épithélium de la lentille).

6. Si l'infection est productive, les transcrits viraux sont épissés et exportés du noyau. Il s'en suit l'assemblage de nouvelles particules virales qui sont produites via la membrane plasmique et deviennent infectieuses après maturation.

7. Alternativement, l'ADN viral intégré dans le génome de la cellule hôte peut être temporairement "silencieux" via plusieurs mécanismes qui aboutissent à la formation de réservoirs viraux "en attente" (phénomène de latence pro-virale). (JASPARD, 2020)

### 2.6.3- Exemple du virus SARS-COV-2

Le monde assiste à une large propagation de l'épidémie de la COVID-19 causée par le virus émergent SARS-COV-2, ce qui nous a incités à traiter les informations les plus importantes que les scientifiques ont obtenues sur son cycle d'infection.

**SARS-COV-2** est le sigle du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère. Ce coronavirus, découvert en décembre 2019 dans la ville de Wuhan (en Chine), est une nouvelle souche de l'espèce de coronavirus SARS-COV-2. C'est l'agent pathogène à l'origine d'une pneumonie atypique émergente, la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19).

Le génome du SARS-COV-2 est une molécule d'ARN d'environ 30 000 bases contenant 15 gènes qui code pour quatre protéines structurales et d'autres protéines accessoires ou non structurales (y compris la réplicase virale (pp1a et pp1ab), la protéase de type 3C (3CLpro), la protéase de type papaine (PLpro) et l'ARN- polymérase ARN dépendante)

L'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) est un récepteur cellulaire exprimé dans les poumons, les artères, le cœur, les reins et l'intestin. ACE2 se lie à la protéine virale (S) et constitue le récepteur d'entrée cellulaire du SARS-COV-2 dans leur hôte humain. Plus spécifiquement, la protéine S est clivée en deux sous-unités, S1 et S2, par une protéase extracellulaire. Alors que S1 se lie à ACE2, S2 est en outre clivé et activé par la protéase transmembranaire associée à la surface de l'hôte sérine 2 (TMPRSS2). (ZHU *et al*, 2020)

Ensemble, ces actions aboutissent à une fusion de la membrane hôte-virale et à la libération du génome d'ARN dans le cytoplasme de la cellule hôte. Premièrement, la machinerie traductionnelle de l'hôte est détournée pour la traduction des polyprotéines et des protéases virales essentielles. Les polyprotéines (pp1a et pp1ab) sont clivées en 16 protéines effectrices non structurales par 3CLpro et PLpro leur permettant de former le complexe de réplication avec l'ARN polymérase ARN-dépendante, qui synthétise une matrice de brin d'ARN négatif de pleine longueur. Ceci est utilisé pour répliquer le génome ARN complet et générer les modèles d'ARNm sous-génomiques individuels nécessaires pour la traduction des protéines structurales et accessoires virales. Les protéines structurales et accessoires nouvellement synthétisées sont ensuite acheminées du réticulum endoplasmique à travers l'appareil de Golgi, après quoi de nouveaux virions s'assemblent dans des vésicules de Golgi.

Enfin, les virions matures du SRAS-COV-2 sont exocytés et libérés de la cellule hôte dans l'espace environnant pour répéter le cycle d'infection (Figure 39). (<https://www.invivogen.com>)

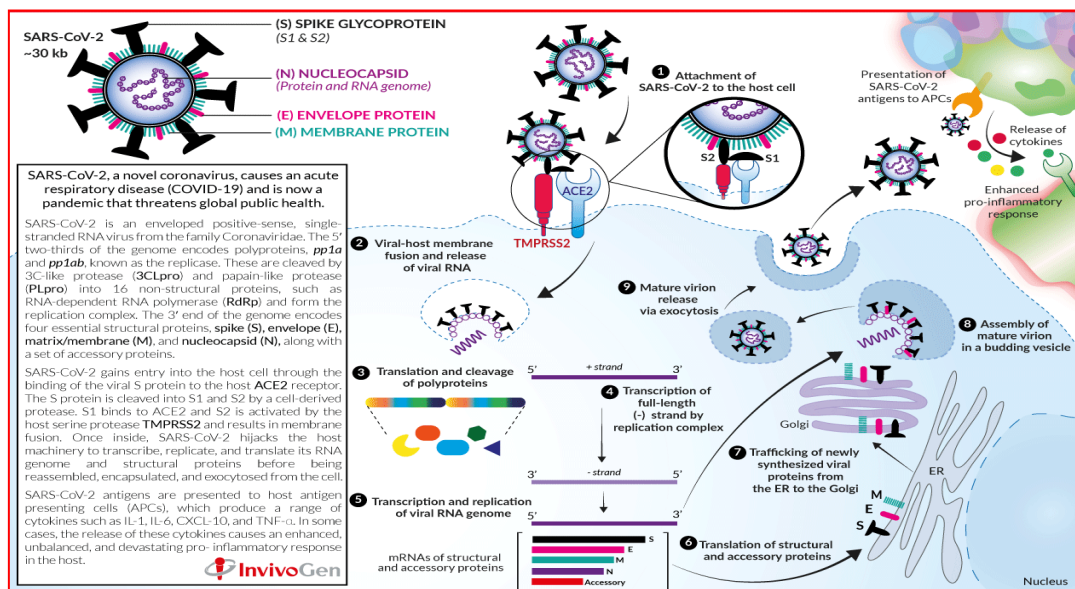


Figure 39 : Cycle d'infection de SARS-COV-2. (<https://www.invivogen.com>)

**2.7- Effets des virus sur la synthèse macromoléculaire de la cellule hôte**

De nombreux virus inhibent la synthèse de l'ARN, de l'ADN ou des protéines de la cellule hôte, afin de favoriser la production de protéines et d'acides nucléiques viraux. Les mécanismes moléculaires déployés dans ce but sont très divers, et varient selon le virus. (HUNT, MCILROY, 2013)

**2.7.1-Effet cytopathogène (ECP)**

La présence d'un virus provoque souvent des changements morphologiques chez la cellule hôte. Quand les modifications provoquées par l'infection sont visibles au microscope elles sont appelées, "l'effet cytopathogène" (ECP) du virus. Les ECP peuvent comprendre des phénomènes relativement mineurs, comme le gonflement, ou à l'inverse, le rétrécissement de la cellule; la formation de corps d'inclusion à l'intérieur de la cellule; ou des effets drastiques comme le détachement des cellules de la surface de la boîte de culture, ou même la mort cellulaire. (HUNT, MCILROY, 2013)

**2.8- Conséquences possibles de la multiplication virale pour la cellule infectée**

Selon le type d'interaction virus-cellule, le génome viral va s'exprimer en parties ou dans sa totalité, et la cellule sera soit éliminée par lyse, soit survivre. La survie de la cellule est conditionnée par l'élimination du virus ou l'adaptation ou l'acceptation de sa présence. Alors on peut dire que trois conséquences sont possibles (ANONYME, 2017).

**2.8.1-Mort de la cellule**

La cellule meurt car les synthèses cellulaires ont été gravement perturbées par le virus. C'est l'infection lytique. C'est ce que provoquent la plupart des virus humains dans des cellules permissives. Lors de l'infection lytique, l'accumulation dans la cellule infectée de matériel viral désorganise les structures et les fonctions cellulaires. La cellule infectée meurt, soit par nécrose, soit par apoptose (le plus souvent). (ANONYME, 2017)

L'apoptose peut être considérée comme faisant partie de la défense antivirale de l'hôte, car la mort d'une cellule infectée avant la complétion du cycle de réplication virale empêchera la propagation de l'infection. En particulier, si une cellule infectée meurt pendant la phase d'éclipse, aucune particule virale infectieuse ne sera produite. Pour cette raison, plusieurs virus codent pour des protéines non-structurales qui inhibent ou retardent l'apoptose de la cellule infectée, afin de maximiser la production de particules virales. En contraste, les virus

dont le relargage se fait par lyse de la cellule hôte peuvent provoquer la mort cellulaire à la fin du cycle de réplication, afin de favoriser la libération des particules virales. (HUNT, MCILROY, 2013)

Tout le problème est de savoir si ces cellules peuvent être remplacées par d'autres cellules au sein de l'organisme. Ainsi, au cours des infections à poliovirus, la destruction des neurones de la corne antérieure de la moelle épinière donne des paralysies définitives, car un neurone détruit n'est pas remplacé. En revanche, si ce sont seulement les cellules gliales qui sont détruites, certaines paralysies finiront par régresser. (HURAUX, 2008)

### **2.8.2-Tolérance de l'infection**

La cellule tolère l'infection. Le génome viral et le génome cellulaire se partagent le potentiel de synthèse de la cellule et les deux métabolismes, cellulaire et viral, coexistent, selon un "compromis" acceptable. L'infection latente induite par certains virus (notamment ceux de la famille des Herpesvirus) est un bon exemple de ce *modus vivendi*. (ANONYME, 2017)

### **2.8.3-Transformation cellulaire maligne**

La cellule infectée se multiplie de façon anarchique : c'est la transformation cellulaire maligne. D'une façon générale, les cellules transformées s'obtiennent à partir de tissus cancéreux ou à partir de cellules normales transformées *in vitro*, soit spontanément au cours de la culture, soit par l'action des cancérogènes chimiques, comme les radiations ionisantes ou de virus cancérogènes. (ANONYME, 2017)

### **Chez l'homme, Cinq catégories de virus sont liées à un cancer**

1. l'HTLV-1 humain, rétrovirus responsable de leucémies et sarcomes à lymphocyte T de l'adulte dans des zones géographiques particulières (Caraïbe, Japon, Afrique).
2. Le virus de l'hépatite B (HBV), impliqué dans le cancer primitif du foie, endémique dans la zone intertropicale.
3. Le virus de l'hépatite C (HCV), aussi impliqué dans le cancer primitif du foie.
4. Les papillomavirus humains (HPV) 16, 18 et 31, associés notamment au cancer du col utérin.
5. Deux herpèsvirus de la sous-famille des Gammaherpesvirinae :
  - Le virus Epstein-Barr ou EBV, associé notamment au lymphome africain de Burkitt, au carcinome nasopharyngé des Chinois de la région de Canton et aux lymphoproliférations de l'immunodéprimé.

- Le 8<sup>ème</sup> herpèsvirus humain (HHV-8), associé notamment au sarcome de Kaposi. **(HURAUX, 2008)**

## **2.9- Variabilité génétique des virus**

Comme tout être vivant, les génomes viraux présentent des mutations. La variabilité du génome viral est importante, mais elle dépend du virus et des régions du génome.

Le génome des virus à ADN évolue plus lentement car les ADN polymérases ADN-dépendantes font peu d'erreurs au moment de la réplication. En revanche, les génomes des virus à ARN sont très variables. Les ARN polymérases ARN-dépendantes ainsi que les transcriptases inverses ne possèdent pas de système de corrections des erreurs de lecture. Certaines régions des virus sont relativement stables par nécessité. Par exemple, celles correspondant aux protéines de capsid, car elles établissent de multiples relations entre elles et avec les acides nucléiques. Une modification de Structure entrainerait une perte de fonction et rendrait impossible la reconstitution de la particule virale. Les séquences de régulation ou les structures de reconnaissance des ribosomes sont également conservées au sein d'un genre telle l'extrémité 5' non codante des Entérovirus. **(LE FAOU, 2012)**

Le séquençage du génome humain a révélé qu'au moins 1% du génome humain est constitué de séquences rétrovirales endogènes, qui représentent des rencontres passées avec des rétrovirus au cours de l'évolution humaine. Quelques rétrovirus humains endogènes sont restés transcriptionnellement actifs et produisent des protéines fonctionnelles (comme les syncytines qui contribuent à la structure du placenta humain). **(KRAMER, 2018)**

Cette variabilité génomique permet la classification des virus, leur différenciation au sein d'un genre en espèce et au sein d'une espèce elle permet de définir des génotypes et même dans certains cas des quasi-espèces. Ces différenciations ont une grande importance, pour la physiopathologie des infections, pour les études épidémiologiques et aussi pour la recherche de mutations de résistances aux traitements antiviraux. **(LE FAOU, 2012)**

Conclusion

## **Conclusion**

Les virus susceptibles d'infecter l'homme sont nombreux et on en découvre régulièrement de nouveaux. Heureusement, les infections virales sont souvent bénignes. Les connaissances acquises sur les virus permettent de développer et d'améliorer constamment les moyens diagnostiques, thérapeutiques mais aussi prophylactiques comme la vaccination et donc de lutter plus efficacement contre les virus responsables d'infections graves et de mieux s'en protéger, mais les virus peuvent aussi constituer d'excellents outils thérapeutiques au service de l'homme, en particulier en thérapie génique où ils assurent le transfert d'un gène « normal » dans une cellule qui exprime une protéine anormale pour traiter une maladie.

Selon leur classification de Baltimore, les virus utilisent différentes stratégies dans l'infection des organismes hôtes, leur multiplication et expression de leurs gènes. La maîtrise des connaissances des différents phénomènes biologiques de leurs cycles de vie permettent à l'homme de mieux s'en défendre ou d'optimiser leur utilisation notamment en thérapie génique et phagothérapie.

# Références Bibliographiques

## Références Bibliographiques

1. ALLARDET-SERVENT. A, 2010, Généralités sur les virus : Structure, réplication, évolution.
2. Anonyme, 2017, Structure des virus, multiplication des virus et cibles de la chimiothérapie antivirale, virologie cours magistraux et enseignements dirigés, Faculté de médecine Pierre & Marie Curie.
3. BAKRI. Y, 2013, Cours de virologie, Faculté de médecine, Université Pierre et Marie Curie.
4. CAMPOCASSO. A, 2012, Virus géants et pathogènes d'amibes, Thèse de doctorat en Pathologie humaine, Soutenue le : 14-02-2012 à Aix-Marseille , dans le cadre de Ecole Doctorale Sciences de la Vie et de la Santé (Marseille) , en partenariat avec Unité de recherche sur les maladies infectieuses et tropicales émergentes (Marseille) (laboratoire).
5. CHELLI. A, 2013, Chapitre III: les virus, In : Cours de biologie cellulaire, Faculté de science de la vie et de la nature, P : de 01-11.
6. CLAVERIE. J-M, ABERGEL. C, 2016, Les virus géants - État des connaissances, énigmes, controverses et perspectives, médecine/sciences 32:1087–1096.
7. DELAMARE. C, KREMER. S, FINANCE. C, FOURCY. S, GANTZER. C, GERARD. A, GUT. J, HERBEIN. G, NAKOUNE. E, RIHN. B, SAKANGA. O, KELLER. S, 2012, Précis de virologie humaine, 1<sup>ère</sup> partie Virologie médicale générale, édition Wolters Kluwer France, Page 6-11 et 14-26.
8. FAUQUET. C-M, MAYO. M-A, MANILOFF. J, DESSELBERGER. U, BALL. L-A, 2005, Virus taxonomy, édition Elsevier, Oxford, P : 1259.
9. GALE. JR. M, SENG-LAI TAN, KATZE .M. G, 2002, Translational Control of Viral Gene Expression in Eukaryotes, MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY REVIEWS, University of Texas South western Medical Center, Dallas, Texas,1 and University of Washington, Seattle, Washington2, Publié en : Juin 2000, p : 239–280.
10. GOFFARD. A, 2010, Principes généraux de la réplication virale, Classification virale - Méthodes de diagnostic en virologie, Université Lille 2 Droit et Santé, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille 1.
11. GRUFFAT. H, Marchione. R, Manet. E, 2016, Expression génique tardive de l'herpèsvirus, Centre International de Recherche en Infectiologie, Equipe Oncogenic Herpesviruses, Université de Lyon, Lyon, France.
12. HEAPHY. S, 2003, Multiplication viral, vietsciences, publié le : 19 novembre 2003.

13. HURAUX. J-M, NICOLAS. J-C, AGUT. H, 2003, Traité de Virologie Médicale, édition Estem De Boeck, Paris, France.
14. HURAUX. J-M, 2007, Chapitre I : Structure des virus, cycle viral, physiopathologie des infections virales, In : virologie, Faculté de médecine, Université Pierre et Marie Curie. P : de 29 à 66.
15. HALLER.O, 2008, Chapitre V : Virologie Général, In : Manuel de Poche de Microbiologie Médicale, 2<sup>ème</sup> édition, édition de Lavoisier médecine science, P : de 394-452.
16. HURAUX. J-M, AGUT. H, FILLET. A-M, CALVEZ. V, THIBAUT.V, GAUTHERET-DEJEAN.A, MARCELIN.A-G, DEBACK. C, 2008, Cours de virologie, Université Pierre et Marie Curie, P : 307.
17. HERVE. J.A. FLEURY, FLEURY.H, 2009, Virologie humaine, édition Elsevier Masson, Amazon France, P : 107.
18. HULO.C, CASTRO. E, MASSON. P, BOUGUELERET. L, BAIROCH. A, XENARIOS. I, LE MERCIER. P, 2011, ViralZone : a knowledge resource to understand virus diversity, Taxonomy : Browse by Baltimore, publié le : janvier 2011.
19. HUNT. M, MCILROY.D, 2013, Virologie Fondamentale: Cycle de Réplication Virale, Microbiologie et Immunologie On-line, University of South Carolina, Columbia, Université de Nantes, France, publié le : 01 Août 2013.
20. IBRAHIM. W, 2014, Mise au point et évaluation d'une technique de PCR permettant la détection et le typage des entérovirus directement a partir de produits Pathologiques ou d'échantillons environnementaux, Thèse de Doctorat en Virologie, Soutenue le : 11 Avril 2014 à Université Jean Monnet de Saint-Etienne, France.
21. JOUBERT. M, 2017, Cours magistraux et enseignements dirigés, Editeur pédagogique : Chenon Garbarg, Département de virologie, Faculté de médecine, Université Pierre et Marie Curie-sarbonne universités, P : 182.
22. JASPARD. E, 2020, Biologie cellulaire infection bactérie virus, Enseignement et recherche Biochimie, Université Angers.
23. KNIPE. D. M, HOWLEY. P.M, KLUWER. W, 2007, Fields Virology, 5<sup>ème</sup> édition (2 volumes), Lippincott Williams & Wilkins.
24. KRAMER. L. D, 2018, Revue générale sur les virus, Wadsworth Center, publié en février 2018.
25. LE FAOU. A, 2012, Précis de virologie humaine, édition John Libbey, P : 442.

26. LAVALLEE. L-G, 2017, Génomique des virus géants, des virophages, et échanges génétiques avec leurs hôtes eucaryotes, Thèse universitaire de doctorat en science de la vie et de la santé, Spécialité : Génomique et Bioinformatique, Soutenue le : 7 novembre 2017 à Aix-Marseille Université (AMU), France.
27. LEFKOWITZ. E-J, DEMPSEY. D-M, HENDRICKSON. R-C, ORTON. R-J, SIDDELL. S-G, SMITH. D-B, 2017, Taxonomie des virus: la base de données du Comité international de taxonomie des virus (ICTV), Nucleic Acids Research, Volume 46, Publié le : 13 octobre 2017.
28. LUSIC, SILICIANO, 2017, Nuclear landscape of HIV-1 : infection and integration, P : de 69 -82.
29. MAMMETTE. A, 2002, chapitre I : Les virus : structure et classification, In : Virologie médicale, Edition 69242 Lyon cedex 04, Amazon France.
30. MORICE.V, 2007, Chapitre I : Structure de virus, Cycle viral, Physiopathologie des infections virales, In : Virologie, Faculté de médecine pierre et marie curie, P : de 01-07.
31. MITCH. L, 2017, Giant viruses found in Austrian sewage fuel debate over potential fourth domain of life, Science News, Publié le : 06 avril 2017.
32. PRESSCOTT.M, HARLEY.P, KLEIN.A, 2003, Microbiologie, 2<sup>ème</sup> édition, édition de Boeck Université rue des Minimes 39, Bruxelles, P: 1137.
33. PERRY. J, STALEY. J, LORY.S, 2004, Microbiologie. Éditions Dunod, paris, P : 891
34. PILLOU. J. F, 2014, Virion, le journal des femmes, publié le : 09 juillet 2014.
35. ROLLAND. X, ROLLAND. L, 1997, Bactéries, Virus et Champignons, édition de Flammarion, P : 126.
36. ROI. A-M-Q, ADAMS. M-J, CARSTENS. E-B, LEFKOWITZ. E-J, 2012, Taxonomie des virus: classification et nomenclature des virus, 9<sup>ème</sup> rapport du Comité international de taxonomie des virus, édition Londres, Waltham Presse académique.
37. ROUX.S, 2013, Diversité, Evolution et Ecologie Viral : des communautés aux géotypes, Analyse Bioinformatique de Métagénomés Viraux, Thèse de Doctorat en Ecologie Soutenue le : 03/10/2013, Université de Blaise pascal.
38. STUART. G, PETER. J, WALKER, ELLIOT. J, LEFKOWITZ, ARCADY. R, MUSHEGIAN, MICHAEL. J, ADAMS, 2019, Archives of Virology, Additional changes to taxonomy ratified in a special vote by the International Committee on Taxonomy of Viruses (October 2018), publié le: 20 janvier 2019.
39. THIRY. E, 2010, Virologie moléculaire : Classification virale.

40. TE VELTHUIS, FODOR, 2016, Influenza virus RNA polymerase : insights into the mechanisms of viral RNA synthesis, P : 479 – 493.
41. ZHU. N, et al, 2020. Un nouveau coronavirus provenant de patients atteints de pneumonie en Chine 2019, P: 727-733.

### **Web Bibliographies :**

42. <http://www.acces.ens-lyon.fr/acces/evolution/logiciels/anagene/programmes-de-1ere-s-2011/variabilite-genetique-et-sante/perturbation-du-genome-et-cancerisation/approche-historique-des-notions-doncogene-et-de-proto-oncogene/images-1/structure-virus.jpg>, Consulté le : 27/11/2011.
43. <http://www.Virologie-Uclouvain.be/files/pdf/chaps1.pdf>, Initiation à la virologie, Chapitre I : Généralités sur les virus, Université Catholique de Louvain, P : de 01-41.
44. <http://www.microbiologie-medicale.fr/generalitesvirus.htm>, Consulté le : 17/02/2020.
45. <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>, Comité international de taxonomie des virus (ICTV), Taxonomie de virus: version 2018b, Consulté le : 15 Mars 2019.
46. <https://viralzone.expasy.org/264>, Swiss Institute of Bioinformatics (SIB), Publié en : 2015.
47. <https://www.researchgate.net>, Virion-particle-schematic-representation-of-animal-lentiviruses-Figure.
48. [https://www.sciencealert.com/images/processed/virus\\_topic\\_1024.jpg](https://www.sciencealert.com/images/processed/virus_topic_1024.jpg), ROGER HARRIS, Photothèque Scientifique, Bibliothèque de photos sciences. Consulté le : 26/04 /2020.
49. <https://www.tpelesvirus.e-monsite.com /medias/images/schema-1-2.jpg>, TPE réalisés par SACHA ELBAZ, PAMELA KRIEF, ANGIE HABABOU et EYTAN AMSELLEM.
50. <https://previews.123rf.com/images/moonnoon/ diagramme-color-de-la-structure-des-particules-du-virus-avec-des-annotations-sur-fon.jpg>.
51. [https://www.comps.gograph.com/diagram-of-hiv-virus-particle-structure\\_gg107023215.jpg](https://www.comps.gograph.com/diagram-of-hiv-virus-particle-structure_gg107023215.jpg).
52. [http:// www.mesanneesarmorin.free.fr/Biologie% 20et% 20Sciences/microb\\_virus\\_1.html](http:// www.mesanneesarmorin.free.fr/Biologie% 20et% 20Sciences/microb_virus_1.html), Virus à ADN et Virus à ARN.
53. <https://www.kumc.edu/AMA-MSS/Study/micro4.htm#top> , Fiche d'étude sur la virologie, Virologie de base, Scott Goodman.
54. <https://www.invivogen.com/spotlight-covid-19-infection> , Gènes structuraux du SRAS-COV-2, Consulté le : 22 juillet 2020.