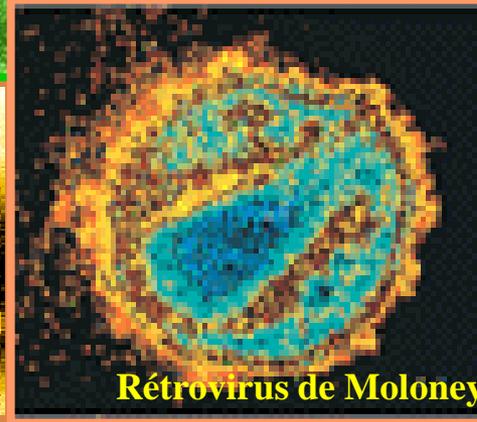
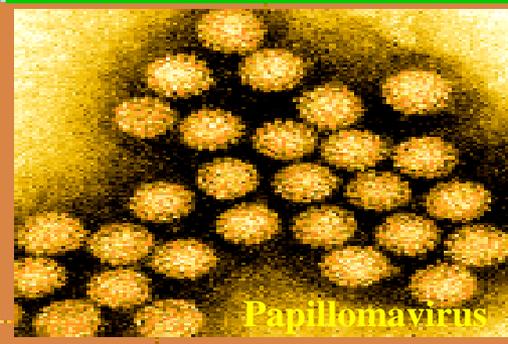
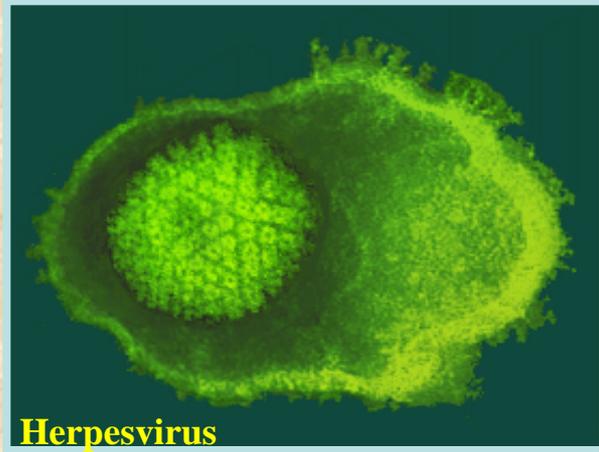
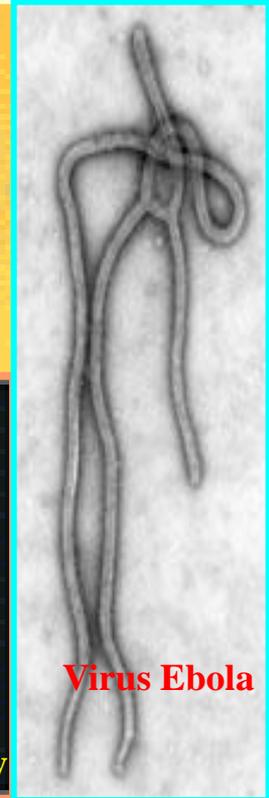
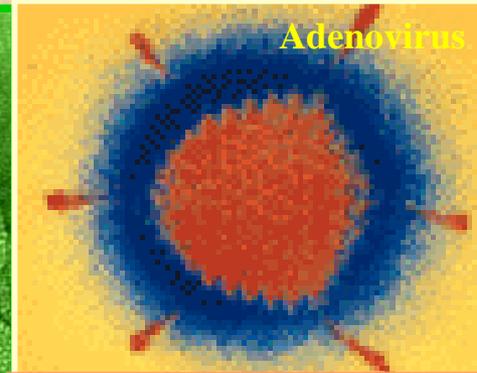
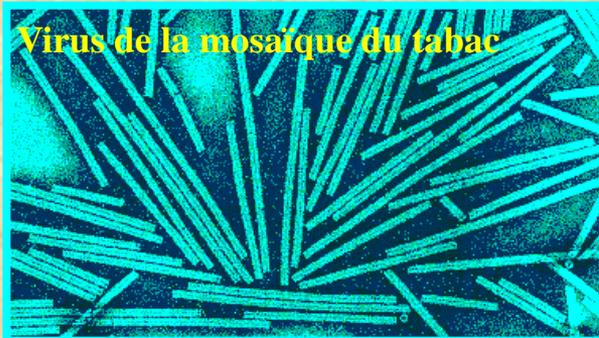


# VIROLOGIE

Eléments de base sur la structure et la multiplication  
des virus des eucaryotes supérieurs



Laboratoire de Microbiologie et Biologie Moléculaire

LMBM

Faculté des Sciences Rabat - Agdal

belkadibouchra@yahoo.fr

**Intérêt  
médical**  
60% des  
maladies  
infectieuses



# Virologie

**Intérêt  
fondamental**  
modèle de biologie  
moléculaire

**Intérêt en génie génétique**  
vectorologie, thérapie génique, vaccination

# Virologie et intérêt médical en quelques chiffres...

**Maladies infectieuses : 17 millions de décès par an**

**soit 1/3 de la mortalité humaine**

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

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

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

**bactérienne (*Helicobacter pylori*...) ou**

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

# I GENERALITES



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

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

 **l'agent responsable est plus petit qu'une bactérie**  
>>>> Invisible au microscope optique

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

# I.1 Historique

## Découverte des virus: Filtre de Charles Chamberland



Existence d'agents infectieux particuliers



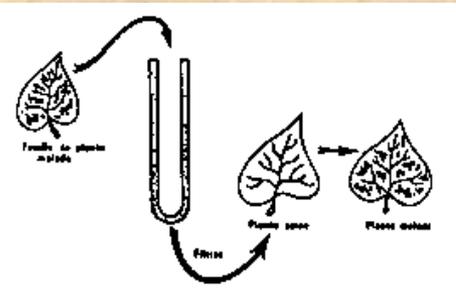
Pasteur 1881

l'agent infectieux responsable de la rage est:

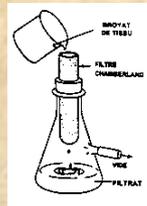
- \* invisible au microscope
- \* impossible de l'isoler sur des milieux de culture artificiels

**VIRUS**

1892: IVANOVSKI découvre



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



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

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

**Caractère infectieux du filtrat**



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

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

**Le caractère d'agent ULTRAFILTRABLE est démontré pour  
d'autres maladies:**

**Fièvre aphteuse(1898)**

**Fièvre jaune (1901)**

**Rage (1903)**

**Vaccine (1906)**

**Poliomyélite (1909)**

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

*- ne se voit pas,*

*- ne se cultive pas,*

*- n'est pas retenu par le filtre Chamberland*

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

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

*\* virus des végétaux*

*\* virus des animaux*

*\* virus des bactéries*

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

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

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

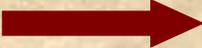
**♣ 1977, Eradication officielle de la variole selon l'OMS grâce à la vaccination basée sur la découverte de Jenner (1796)**

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

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

**♣ 2008, Découverte de Mamavirus infecté par un petit virus le sputnik (premier virus des virus, 1<sup>er</sup> virophage)**

# Résumé

**XIX ème siècle**  **PASTEUR et Robert Koch**

➤ **des maladies pouvaient atteindre**

**l'homme**

**les végétaux (les algues et les champignons)**

**les animaux (tous les genres même les arthropodes)**

**les bactéries : bactériophages**

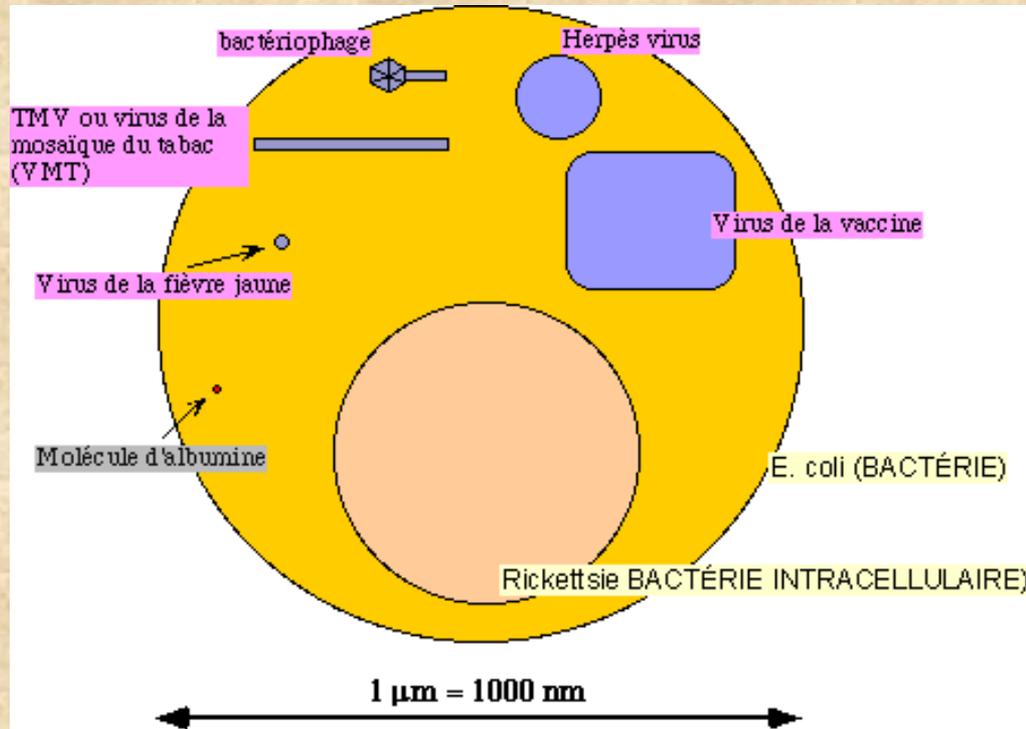
**les virus : viophages**

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

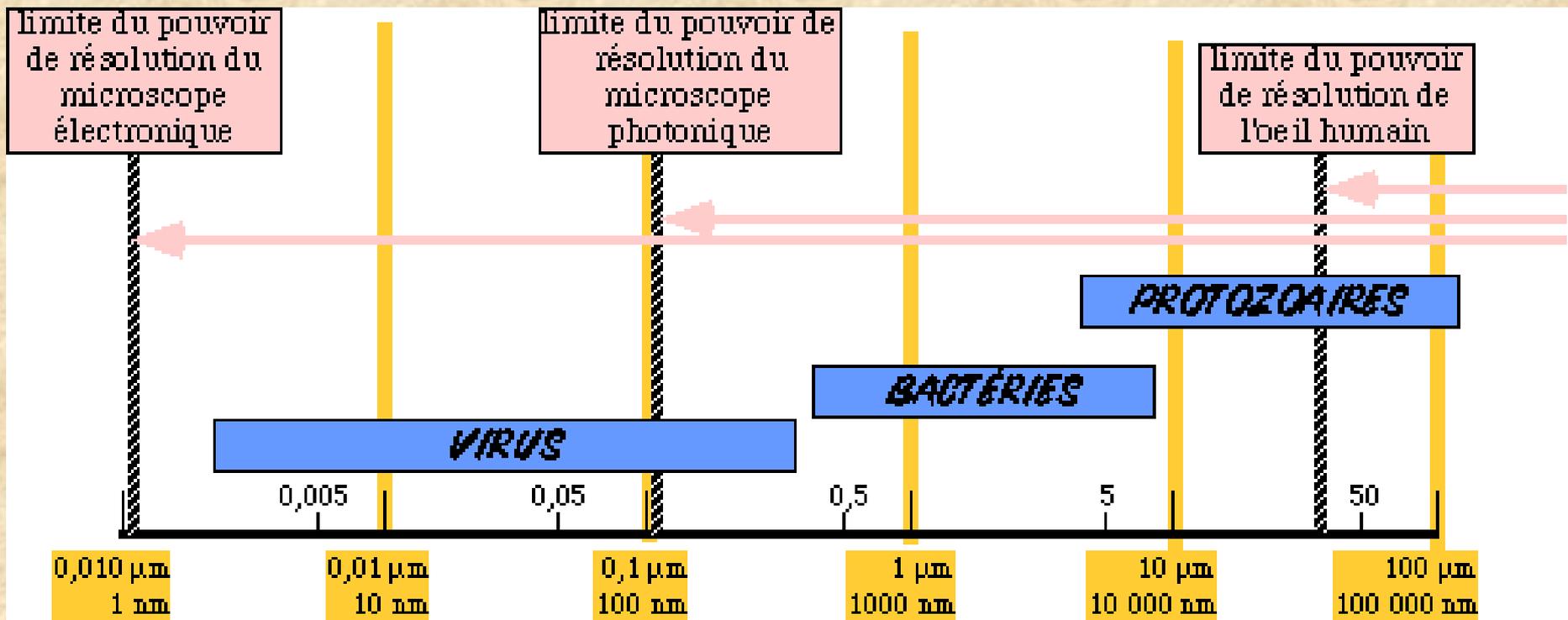
**==> 100 fois plus petit que les bactéries**

# I.2 Diversité

## a) Taille relative des virus et des bactéries

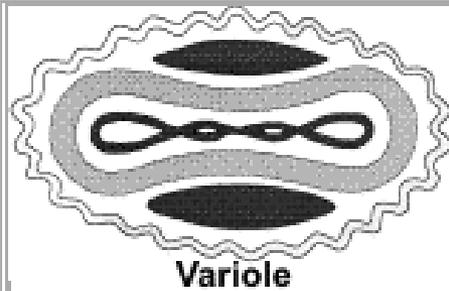


**Taille varie de:**            **300 nm poxvirus (virus de la vaccine)**  
                                  **20 nm parvovirus (fièvre aphteuse)**



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

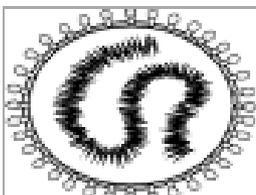
# Taille des virus



Variole

Leur taille est variable:  
de 20 à 300 nanomètres

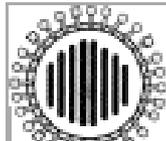
*(1 nm = 0,000001 m)*



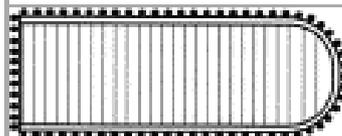
Rougeole

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

*(100 à 1000 fois inférieure)*



Grippe



Rage

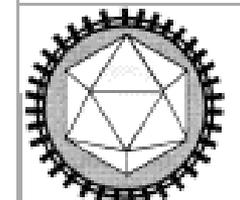


Hépatite A

Hépatite B



Fièvre Jaune



Herpès



VIH



Rubéole

**1 000 nm**

## b) Diversité au niveau pathologique

➔ 200 virus sont pathogènes pour l'homme

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

# OBJECTIFS

## DEFINITION



Critères de  
classification

## CYCLE DE REPLICATION



Chimiothérapie  
antivirale



**VIRUS**

Modes de diffusion  
dans l'organisme



Types d'infection  
(localisée ou généralisée)

## VARIATION GENETIQUE



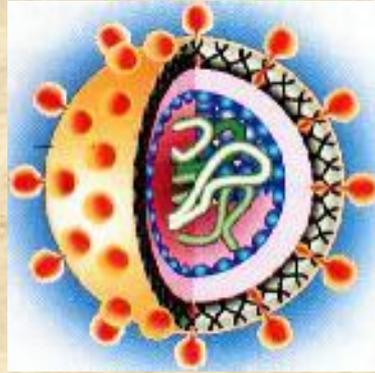
Conséquences sur  
- Épidémiologie  
- Traitement  
- Prévention

## MOYENS DE DEFENSE DE L'ORGANISME

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

## I.3 Définition des virus

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



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

**Génome**

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

**Capside** et parfois **Enveloppe**

# I.4 Caractéristiques générales

En 1953, Lwoff >>> Concept de virion

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



**Un virion a 4 caractères essentiels :**

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

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



**Capacité de codage faible**

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

*les bactéries : se divisent par scissiparité*

*les cellules eucaryotes : se divisent par mitose*

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

### 3- Parasitisme intracellulaire obligatoire ou strict

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

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

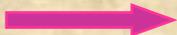
**Conséquences : Mode de reproduction des virus**

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

## **4- Une structure particulière**

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

 **Symétrie hélicoïdale**

 **Symétrie cubique**

**En résumé: 4 caractères de définition du virion**

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

# I.5 Structure

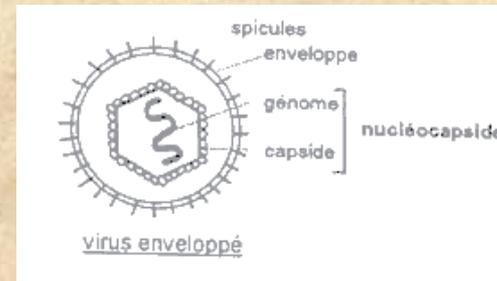
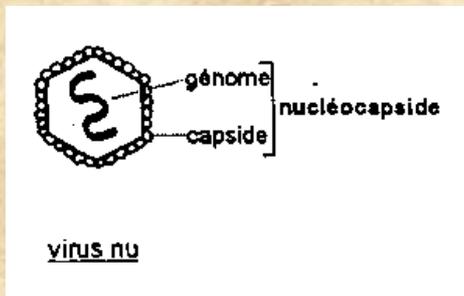
Une particule virale est composée de 2 éléments obligatoires:

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

- ▲ **Enveloppe ou Peplos**

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

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



## I.5.1 Génome viral

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

De 3 à 200 gènes: capacité de codage faible

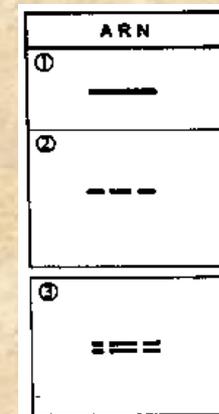
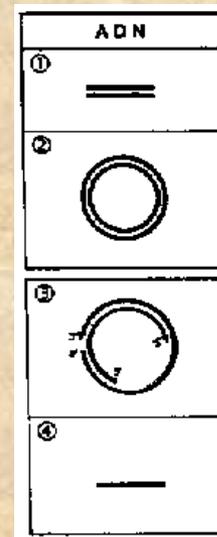
### ADN ou ARN

Il existe des virus à génome

♣ monocaténaire: linéaire ou segmenté

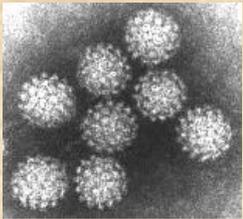
♣ bicaténaire: linéaire, segmenté, circulaire complet ou partiellement bicaténaire et rarement morcelé (grippe)

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



# Exemple de génome à ADN

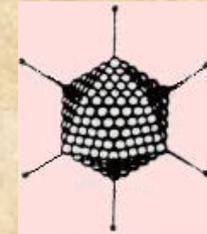
Virus	Symétrie	Lin./Circ.	Taille en kb	Maladie
Hepadna	I	lin./circ.	3.2	Hépatite /(B)
Papilloma	I	circ.	7	Carcinomes
Adeno	I	lin.	35	Maladies respiratoires
Herpes	I	lin.	200	Herpès, varicelle



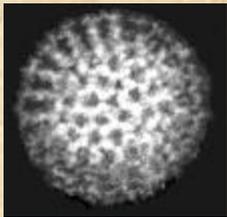
Papillomavirus



Hepatitis B virus



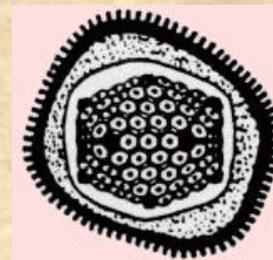
ADENOVIRUS



Rotavirus



Enteroviruses



HERPESVIRUS



PAPOVAVIRUS

## Exemple de génome à ARN

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

*Pour les virus à RNA monocaténaire on a deux situations :*

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

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

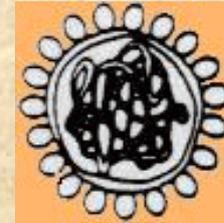
# Virus à ARN



ARENAVIRUS



PARAMYXOVIRUS  
(rougeole, oreillons, VRS)



CORONAVIRUS



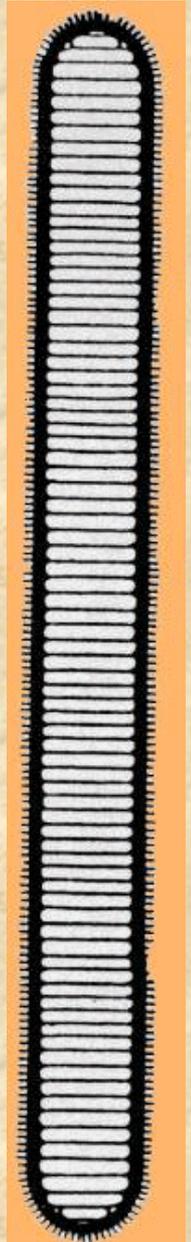
RHABDOVIRUS  
(rage)



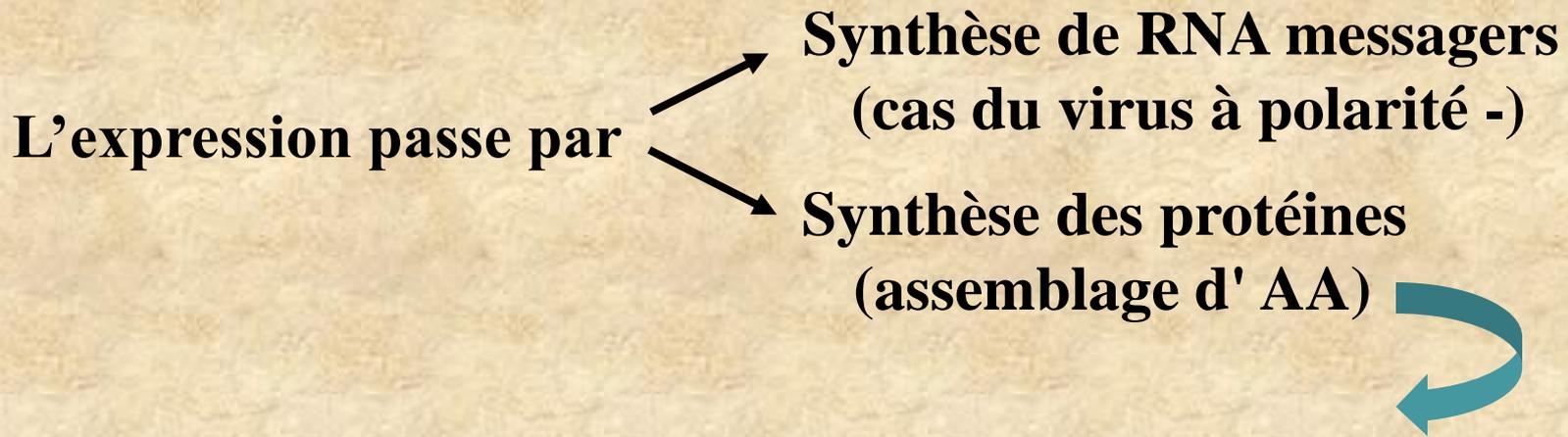
ORTHOMYXOVIRUS  
(grippe)



RETROVIRUS



FILOVIRUS



**- protéines structurales : enveloppe et capside**

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

*Remarque:* (virus de la grippe)

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

## I.5.2 Capside

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



**Assemblage constitue des Capsomères**

### Rôles

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

**la capsid s'organise selon 2 types de symétrie:**

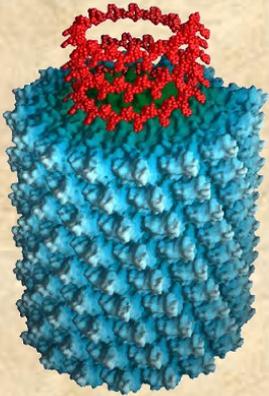
⚡ Nucléocapside à symétrie hélicoïdale (en bâtonnet)

⚡ Nucléocapside à symétrie icosaédrique (forme cubique)

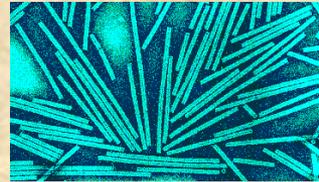
## a) Les nucléocapsides à symétrie hélicoïdale

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

*Virus végétaux:* VMT



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



*Virus animaux:*



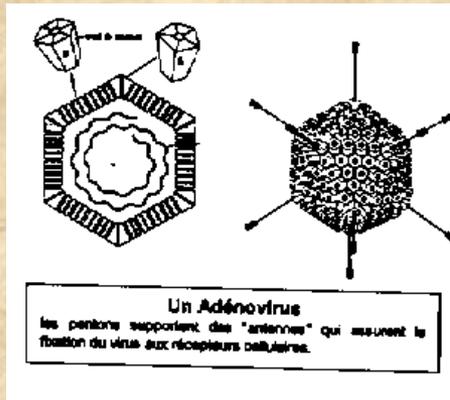
**Le virus de la rage (rhabdoviridae)**

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

## b) Les nucléocapsides icosaédriques

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

Un icosaèdre possède 3 axes de symétrie.



Structure icosaédrique

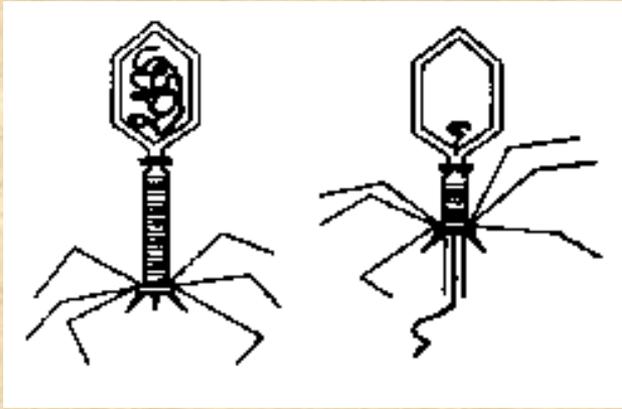
La capside est formée par l'assemblage d'unités morphologiques: **Capsomères**

252 capsomères pour un Adénovirus  
70 capsomères pour un Poliovirus

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

## c) les virus à symétrie complexe

Une symétrie binaire ou mixte



**Bactériophages T à queue**

Virus nu avec capsid en 2 parties:

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

### **Queue**

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

## **I.5.3 Enveloppe ou Peplos .**

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

**\* Nature lipido-glucido-protéique**

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

**glycosylées: neuramidase et hémagglutinine qui**

**apparaissent sous forme de spicules**

**\* Fonctions:**

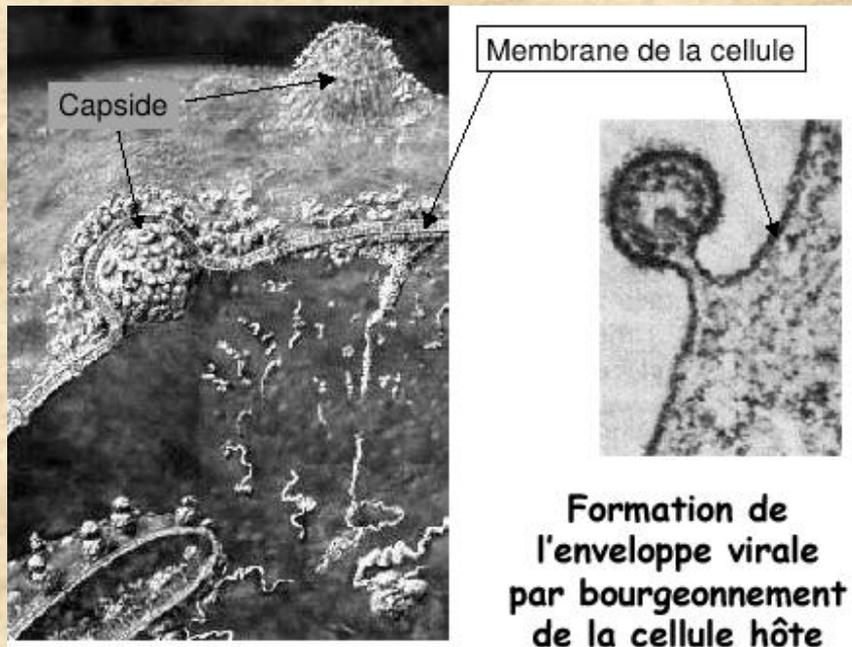
**- Site d'attachement à des récepteurs cellulaires**

**- Reconnaissance de récepteurs**

**- Antigénique, hémagglutinante, enzymatique**

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

### 3 origines possibles



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

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



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

**Conséquences → Sur le plan épidémiologique**

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

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

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

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

## *Virus enveloppé :*

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

# Conclusion

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

## Virus nus sont assez résistants

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

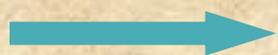
## Virus enveloppés sont fragiles



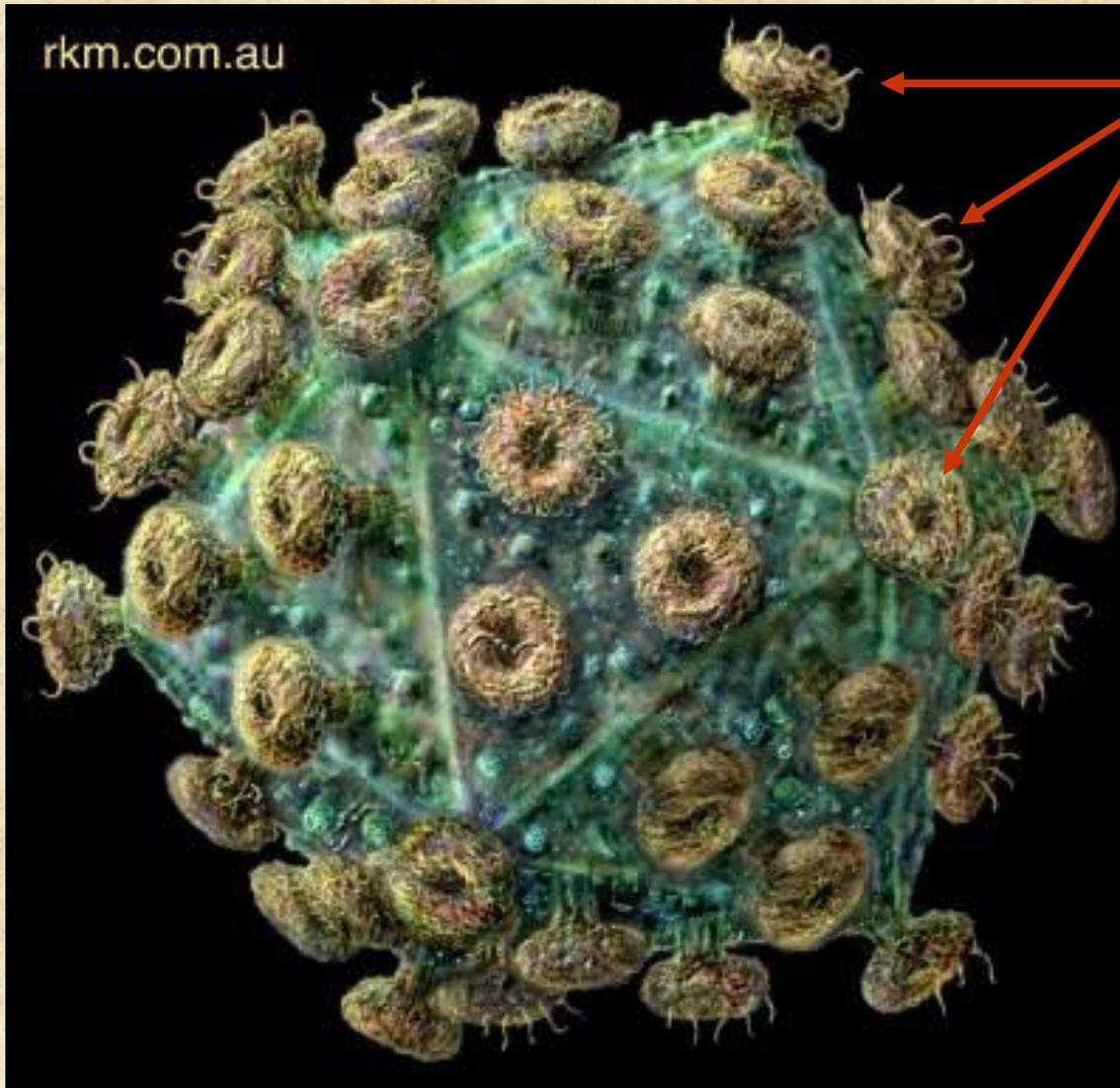
Virus de l'herpès ou du sida

Transmission sexuelle ou sanguine

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



Virus enveloppés mais résistants



rkm.com.au

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

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

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

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

# **I.6 Classification des virus**

## **4 critères (Lwoff Horne et Tournier)**

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

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

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

**D- Taille et forme du virus**

➤ **Le nombre de capsomères et le diamètre de la particule virale pour les virus à symétrie cubique.**

➤ **La longueur et l'épaisseur des nucléocapsides pour les virus à symétrie hélicoïdale.**

# Eléments de classification des virus

## The Viruses

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

