

NOTIONS GENERALES DE VIROLOGIE

INTRODUCTION

Le premier virus découvert est celui de la mosaïque fluide du tabac. Ivanovski démontre en 1892 qu'un extrait de feuille malade reste infectieux après filtration à travers un filtre. Les bactéries sont retenues par ces filtres, mais autre chose passe à travers le filtre. Un nouveau monde est découvert : les agents pathogènes filtrants. Beijerinck, en 1898, sera le premier à appeler « **virus** », l'agent causal de la mosaïque du tabac.

Les virus ont une structure composés de deux ou trois éléments. Ils ne sont pas considérés comme des organismes vivants. A l'extérieur de l'hôte, c'est une structure acellulaire, incapable d'effectuer le moindre métabolisme. Du point de vue médical, les virus une fois à l'intérieur de leur hôte, deviennent très actifs et ils prolifèrent comme les bactéries, les mycètes et les protozoaires. Donc, du point de vue clinique on considère qu'ils sont vivants.

Les virus ne possèdent qu'un seul type d'acides nucléiques (ADN ou ARN), renfermé dans une coque protéique. Dans la cellule hôte, ils détournent le métabolisme énergétique à leur profit pour synthétiser de nouveaux virions.

Du point de vue thérapeutique, vu que les virus n'ont pas ou très peu d'enzymes spécifiques, les traitements antiviraux sont également toxiques pour les cellules de l'homme et l'animal.

1. LA SPECIFICITE OU SPECTRE D'HOTES CELLULAIRES

C'est l'ensemble des cellules et d'espèces qu'un virus est capable d'infecter. Tous les organismes vivants sont la cible de virus qui leur sont spécifiques :

Les virus des animaux ;

Les virus des végétaux ;

Les virus des bactéries (bactériophages ou phages).

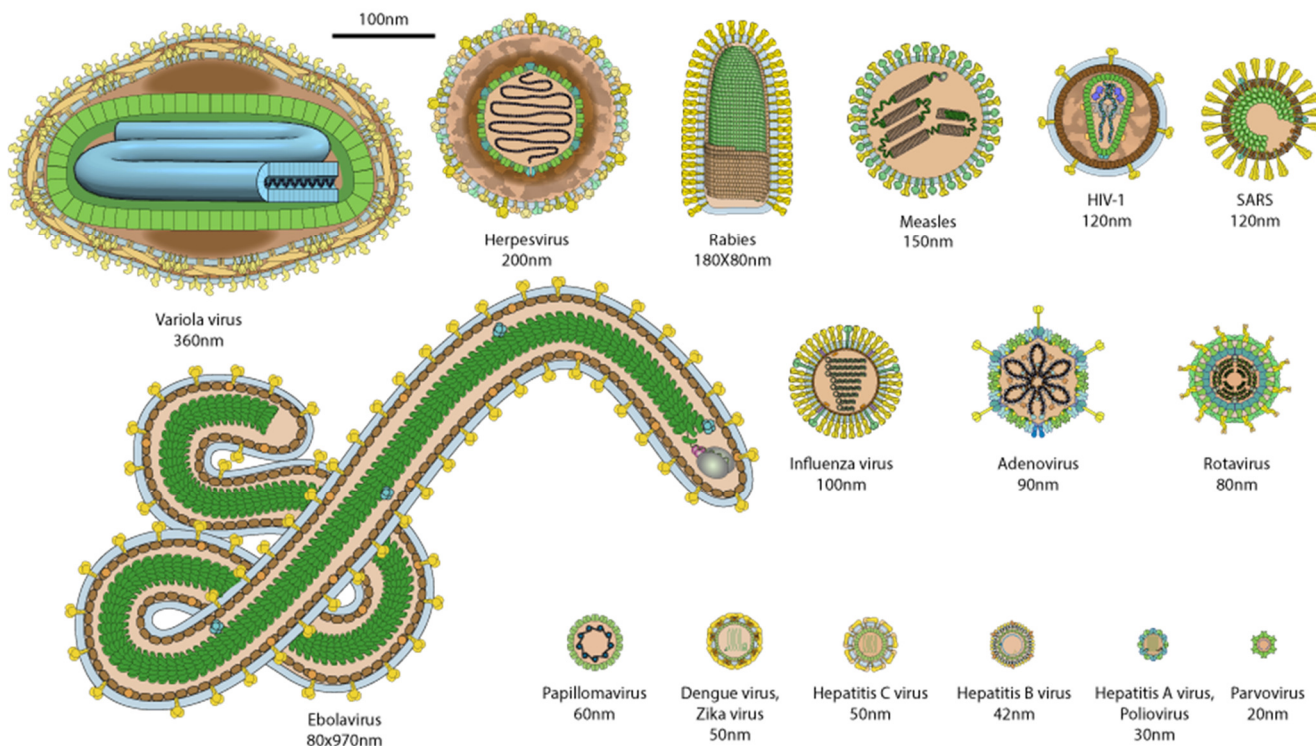
Un virus animal peut affecter plusieurs espèces (spectre large comme le virus de la rage) ou une seule (spectre étroit comme le virus de la poliomyélite, exclusivement pathogène pour l'homme).

Les différents virus de la grippe représentent un bon exemple d'organismes capables de traverser la barrière d'espèce. Le virus humain H3N2 est transmissible au porc. Le virus H7N7 de la grippe aviaire (oiseaux) est transmissible également au porc. Ce dernier possède son propre virus H1N1 (grippe porcine). Des recombinaisons entre les trois virus ont donné naissance à de nouveaux virus très dangereux transmissibles du porc à l'homme.

NB : Il est important de signaler que la majorité des virus n'infectent qu'un type spécifique de cellules.

2. LA TAILLE DES VIRUS

Elle varie de 20 nm (taille voisine des ribosomes : *Parvovirus*, *parvus* : *petit*) à 1000 nm (virus d'Ebola) en passant par des virus dont la taille est légèrement inférieure à celle des plus petites bactéries 300 nm (*Poxvirus*, *pox* : *pustule*).



3. LA STRUCTURE VIRALE

Le virion est la particule virale structurellement complète. Il est obligatoirement constitué de deux éléments : une capsidie et un génome.

La capsidie (*capsa* : *boite*) porte les déterminants viraux qui assurent la fixation du virion à la cellule et elle entoure le matériel génétique. Chez certains virus, cette capsidie est elle-même entourée d'une enveloppe.

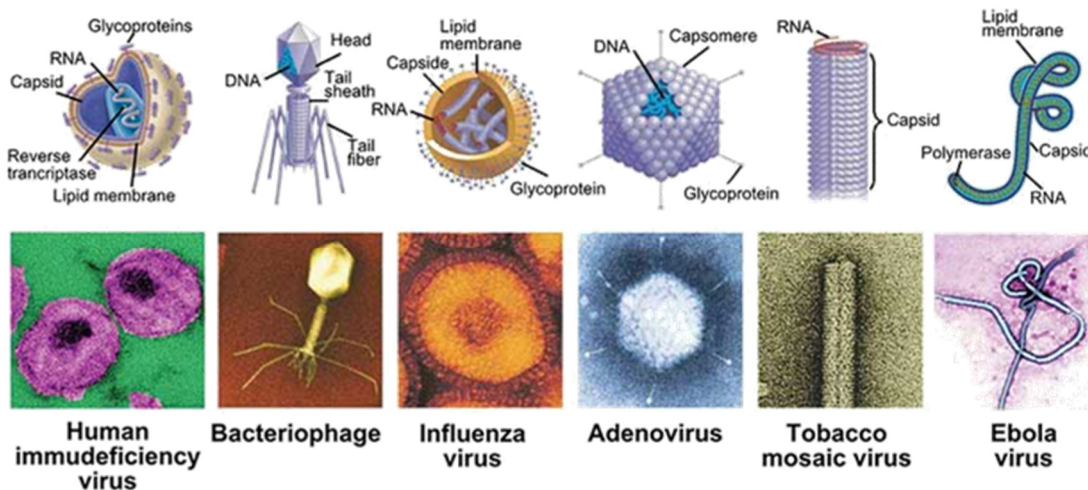
Le génome viral constitue l'information génétique qui est traduite en protéines virales par la cellule-hôte. Le génome viral est soit de l'ADN, soit de l'ARN. Ainsi, on distingue des virus à ADN simple (single strand ss) ou double brin (double strand ds) et des virus à ARN simple (single strand ss) ou double brin (double strand ds) :

les virus ADN	les virus ARN
<p><u>le plus souvent</u></p> <p>un ADN bicaténaire :</p> <p>⇒ soit linéaire ①</p> <p>⇒ soit circulaire ②</p>	<p><u>le plus souvent</u></p> <p>un ARN monocaténaire :</p> <p>⇒ soit linéaire ①</p> <p>⇒ soit segmenté ②</p>
<p><u>rarement</u></p> <p>- partiellement bicaténaire et circulaire ③</p> <p>- monocaténaire linéaire ④</p>	<p><u>rarement</u></p> <p>- bicaténaire segmenté ③</p>

La taille du génome des virus à ADN varie de 5 à 300 kb (kilobases : 1000 bases), alors que celui des virus à ARN avoisine une taille moyenne de 10 à 15 kb. L'information génétique est proportionnellement liée à la taille du virus ; en conséquence la "pauvreté génétique" des virus justifie leur taille et leur parasitisme intracellulaire obligatoire.

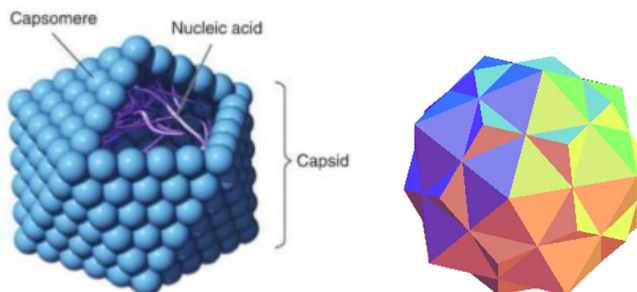
La classification des virus est basée sur la structure de leur capsid qui entoure le matériel génétique. L'ensemble capsid plus acide nucléique forme la nucléocapside.

La capsid est composée de sous unités protéiques appelées capsomères. C'est la plus petite unité structurale observable au microscope électronique. Selon l'assemblage des capsomères on définit les différentes formes de capsides caractéristiques du type de virus.



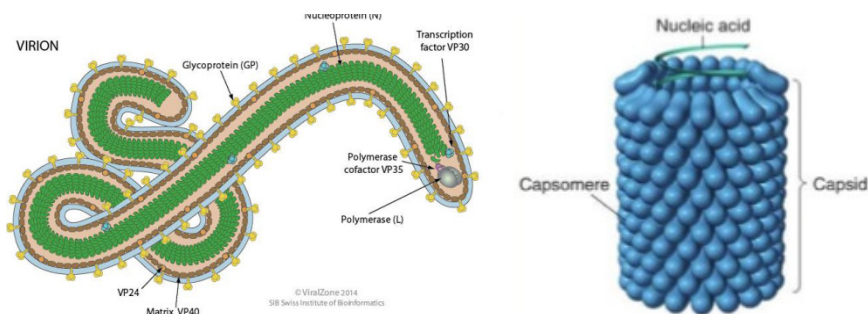
3.1. Les virus polyédriques

La capsid se présente sous la forme d'un icosaèdre, composé de 20 faces triangulaires et 12 sommets. Les capsomères forment un triangle équilatéral. Cette structure est fréquente chez la plus part des virus animaux, végétaux et bactériophages.



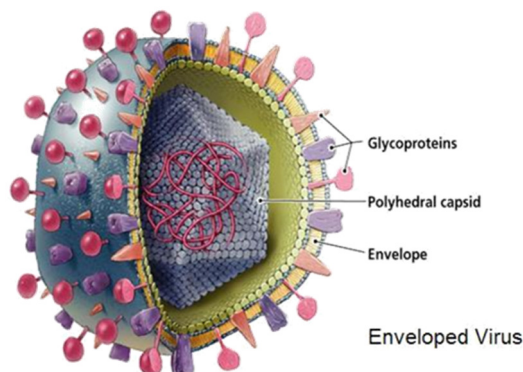
3.2. Les virus hélicoïdaux

Se sont des virus sous la forme d'un filament creux ou d'un cylindre. Les capsomères s'enroulent en spirale autour de l'acide nucléique. Le virus de la mosaïque du tabac (VMT), de la rage et Ebola ont ce type de symétrie.



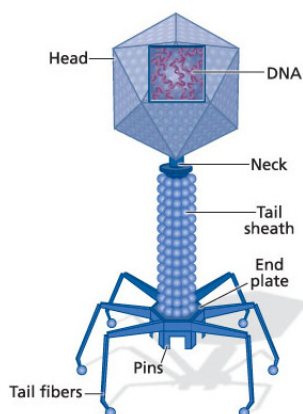
3.3. Les virus enveloppés

Chez certains virus, la capsid est entourée d'une enveloppe. Chez les virus des animaux, cette enveloppe provient d'une partie de la membrane plasmique de la cellule hôte. Le virus y additionne ses glycoprotéines et ses récepteurs viraux. Lorsque le virus possède une enveloppe, il est dit enveloppé, s'il n'en a pas, il est dit nu. Un exemple de virus enveloppé est le virus de la grippe.



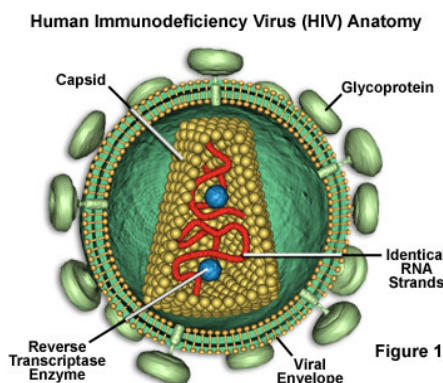
3.4. Les virus complexes

















Représentés par certains bactériophages tels que le T4 d'*E. coli* qui possède une tête à symétrie icosaédrique renfermant l'acide nucléique et une queue à symétrie hélicoïdale.



3.5. Les virus à symétrie non déterminée

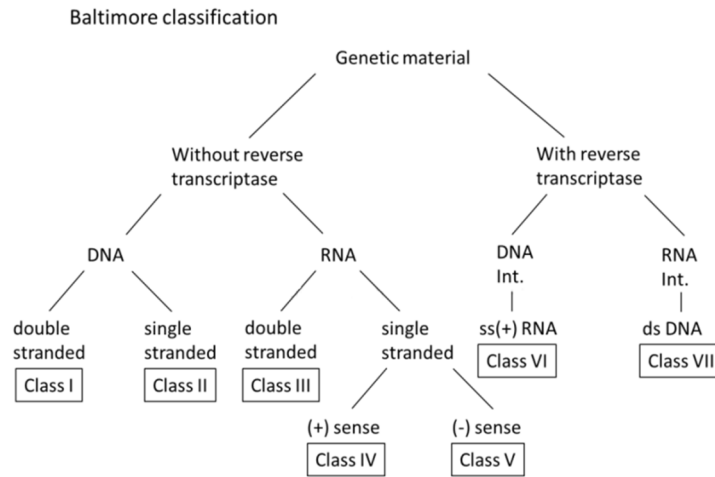
Les virus l'immunodéficience humaine ou HIV (SIDA) ont une capsid en "tronc de cône", caractéristique, mais dont la structure est encore mal connue.



Classification criteria		RNA										DNA																																																																												
Nucleic acid	Symmetry of capsid	Icosahedral					Helical					Icosahedral		Helical		Complex																																																																								
		Naked		Enveloped			Naked		Enveloped			Naked/Env. (cytoplasmic)		Enveloped (cytoplasmic)																																																																										
Genome architecture	Baltimore class	ds 10-18 seg.	ds (+) ss cont.	ds (+) ss cont.	ds (+) ss cont. 2 copies	(-) ss cont.	(-) ss cont.	(-) ss cont.	(-) ss 3 seg.	(-) ss 8 seg.	(-) ss cont.	ss linear (+) or (-)	ds circular	ds linear	ds circular	ds linear (x linked)																																																																								
		III	IV	IV	VI	IV	V	V	V	V	V	II	I	I	I	I	I																																																																							
																																																																																								
Family name	Virion polymerase	Virion diameter (nm)	Genome size (total in kb)																																																																																					
Reo	(+)	60-80	22-27		Birna	(+)	60	7	Calici	(-)	35-40	8	Picorna	(-)	28-30	7.2-8.4	Flavi	(-)	40-50	10	Toga	(-)	60-70	12	Retro	(+)	80-130	3.5-9	Corona	(-)	80-160	16-21	Filo	(+)	80 x 790-14,000	12.7	Riabdo	(+)	70-85 x 130-380	13-16	Bunya	(+)	90-120	13.5-21	Ortho-myxo	(+)	90-120	13.6	Para-myxo	(+)	150-300	16-20	Arena	(+)	50-300	10-14	Pirvo	(-)	18-26	5	Papova	(-)	45-55	5-8	Adeno	(-)	70-90	36-38	Hepadna	(+)	42	3.2	Herpes	(-)	150-200	120-200	Irido	(-)	125-300	150-350	Baculo	(-)	60 x 300	100	Pox	(+)	170-200 x 300-450	130-280

4. LES DIFFERENTS TYPES DE VIRUS

Les bactériophages et les virus animaux sont classés selon la classification de Baltimore qui se base sur le type de génome et le mode de reproduction (réplication). On distingue 07 classes de virus (classe I, II, III...à VII).



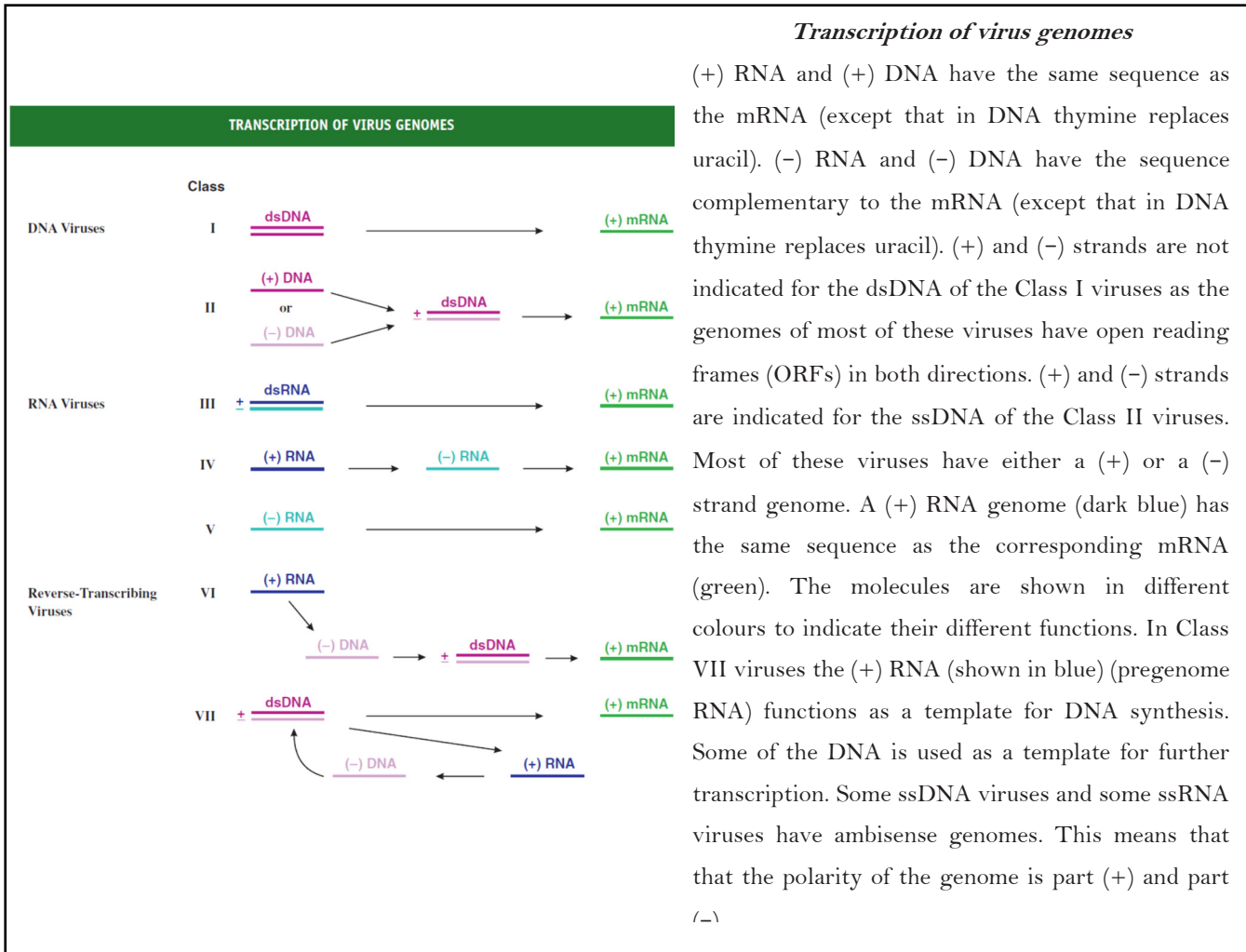
Tous les virus ne répliquent pas leurs matériels génétiques dans le cytoplasme. Certains virus ont besoin de transporter leurs génomes dans le noyau cellulaire pour amorcer la réplication, comme :

Virus à ADN	Virus à ARN
Herpès virus	Orthomyxovirus
Adénovirus	Retrovirus (après rétrotranscription en ADN bicaténaire)
Papillomavirus	
Parvovirus	

OVERVIEW OF VIRUS GENOME REPLICATION

Class	Genome Replication Pathway	
DNA Viruses	Class I: dsDNA → dsDNA	<p><i>Replication of virus genomes in the seven Baltimore Classes</i></p> <p>(+) RNA and (+) DNA have the same sequence as the mRNA (except that in DNA thymine replaces uracil). (-) RNA and (-) DNA have the sequence complementary to the mRNA (except that in DNA thymine replaces uracil). (+) and (-) strands are not indicated for the dsDNA of the Class I viruses as the genomes of most of these viruses have ORFs in both directions. (+) and (-) strands are indicated for the ssDNA of the Class II viruses. Most of these viruses have either a (+) or a (-) strand genome. Some ssDNA viruses and some ssRNA viruses have ambisense genomes.</p>
	Class II: (+) DNA or (-) DNA → + dsDNA → (+) DNA or (-) DNA	
RNA Viruses	Class III: + dsRNA → + dsRNA or (+) RNA → + dsRNA	
	Class IV: (+) RNA → (-) RNA → (+) RNA	
	Class V: (-) RNA → (+) RNA → (-) RNA	
Reverse-Transcribing Viruses	Class VI: (+) RNA → (-) DNA → + dsDNA → (+) RNA	
	Class VII: + dsDNA → (+) RNA → (-) DNA → + dsDNA	

Les ARNm viraux sont coiffés et polyadénylés comme les ARNm cellulaires et se lient aux ribosomes. L'expression des protéines virale utilise ainsi la machinerie cellulaire.



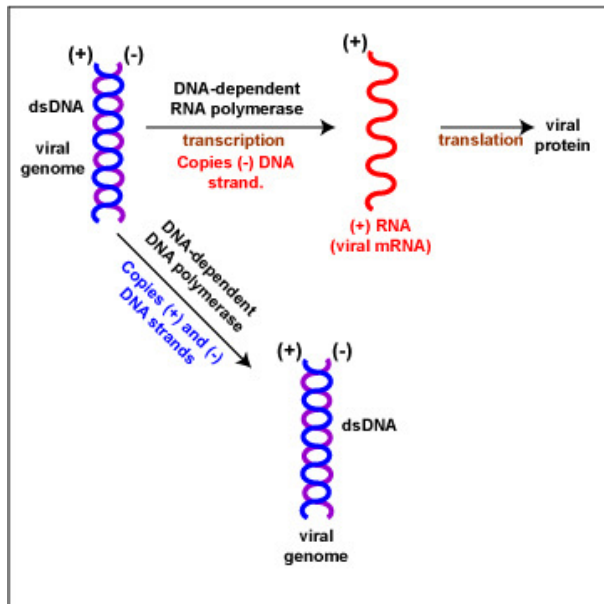
Les protéines virales produites par traduction subissent souvent des modifications post-traductionnelles par:

- Phosphorylation : Activation des enzymes virales ;
- Acylation : Protéines membranaire ;
- Glycosylation : Protéines de l'enveloppe ;
- Clivage : Pour la formation des différents peptides.

4.1. Classe I: Génome à ADN double brin. (Bactériophages Lambda et T4 ; virus de l'herpès, poxivirus).

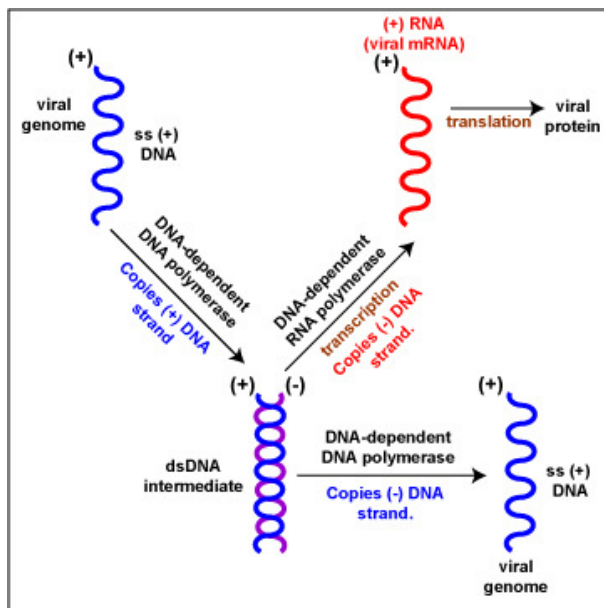
Une enzyme **cellulaire** transcrit l'ADN viral dans le noyau en ARNm (+) positif (ARN sens: ARN viral à polarité positive qui peut être traduit directement par les ribosomes de la cellule infectée).

Une enzyme **virale** transcrit l'ADN viral dans le cytoplasme pour donner des virus.



4.2. Classe II: Génome à ADN simple brin. (Bactériophage Φ 174 et virus de l'anémie du poulet, Parvoviridae).

Une enzyme cellulaire transcrit l'ADN viral dans le noyau en ARNm (+) positif.



4.3. Classe VII: Génome à ADN double brin possédant une reverse transcriptase, se répliquant avec un intermédiaire à ARN. (Hepadnavirus, l'agent de l'hépatite B).

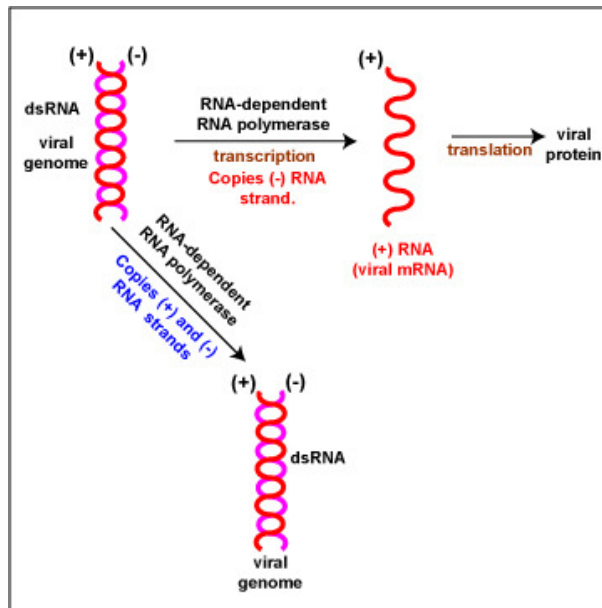
Une enzyme cellulaire transcrit l'ADN viral dans le noyau en ARNm (+) positif. Une transcriptase inverse fabrique de l'ADN viral à partir de l'ARNm.

NB: Transcriptase inverse est une enzyme qui transcrit l'ARN en ADN, qui peut s'intégrer dans le génome de la cellule hôte.

4.4. Classe III: Génome à ARN double brin. (Bactériophage Φ 6, Reoviridae, comme le rotavirus).

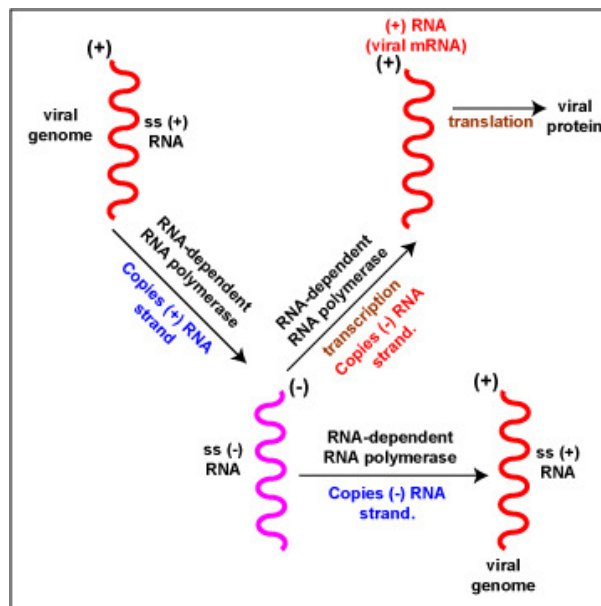
L'enzyme virale copie dans le cytoplasme le brin négatif de l'ARN viral double brin, pour fabriquer ARNm (+) positif.

NB: Réplicase : ARN polymérase ARN-dépendante: est une enzyme virale essentielle, dont le rôle est de copier le génome du virus.



4.5. Classe IV: Génome à ARN simple brin à polarité positive. (Bactériophage MS2, entérovirus, poliovirus).

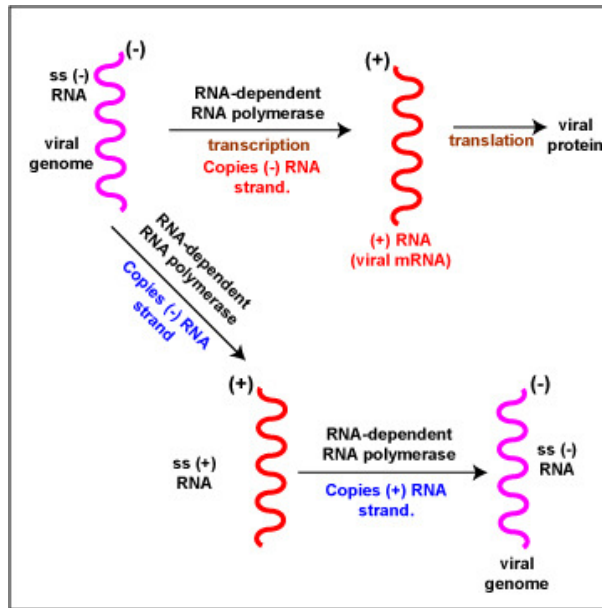
Le brin positif sert de matrice pour la synthèse de l'enzyme ARN polymérase ARN dépendante (ARN réplicase). Cette enzyme va servir à fabriquer des ARN négatifs complémentaires de l'ARN positif, pour ensuite les utiliser pour synthétiser de nombreux ARN positifs qui seront incorporés dans les capsides.



4.6. Classe V: Génome à ARN simple brin à polarité négative. (virus de la grippe, virus de la rage).

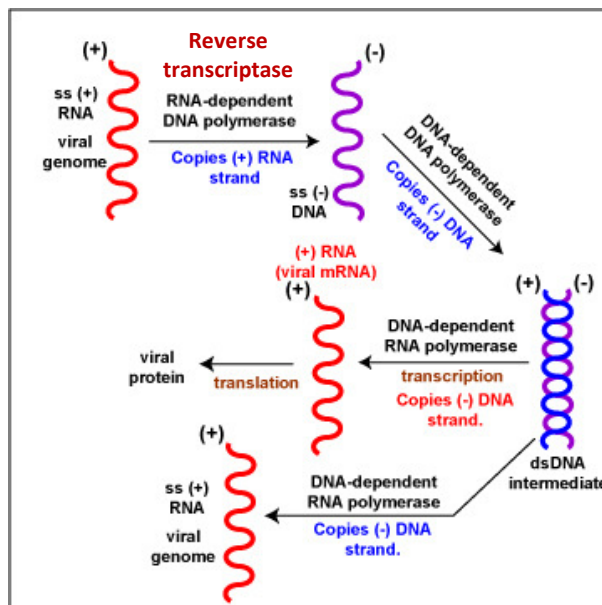
L'ARN viral (-) (Anti-sens) ne peut pas servir de messager. L'ARNm doit être fabriqué en premier. Les cellules de l'hôte n'ont pas cette enzyme. Donc cette enzyme doit être apportée par le virion. Elle va faire de l'ARNm qui servira pour la synthèse des protéines virales et servira également

comme matrice pour la transcription des ARN à polarité négative, qui seront incorporés dans les capsides.



4.7. Classe VI: Génome à ARN simple brin se répliquant par un intermédiaire à ADN. (Rétrovirus, HIV agent du SIDA, Le Virus du Sarcome de Rous "une forme de cancer").

L'ARN (+) de ce type de virus ne peut être utilisé comme ARNm. L'enzyme clé est la **transcriptase inverse** qui permet de synthétiser de l'ADN simple brin à partir de l'ARN positif du rétrovirus. Cet ADN simple brin va servir de matrice pour synthétiser un double brin qui sera intégré dans le génome de la cellule hôte. L'ADN double permettra la transcription d'ARNm viral qui servira pour la traduction des protéines virales et l'assemblage de nouveaux virions.



5. LA MULTIPLICATION DES VIRUS

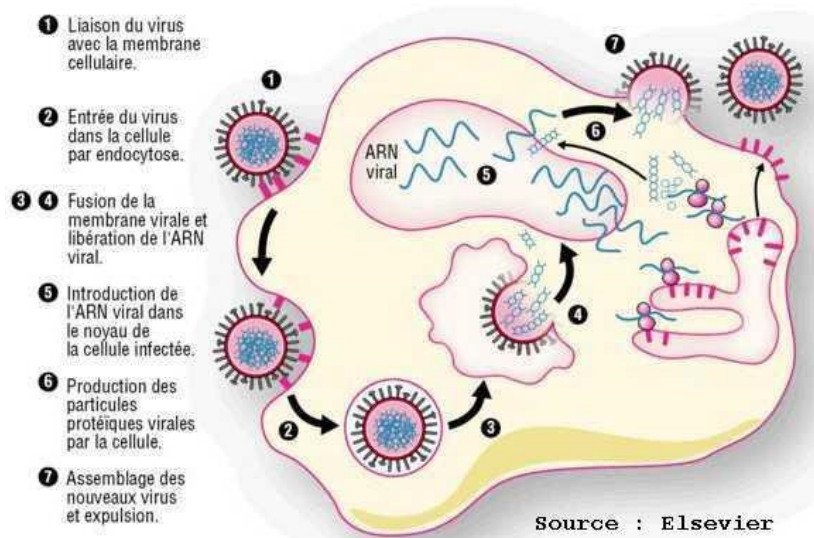
5.1. Principe de la multiplication des virus

À l'extérieur de la cellule, les virions sont la forme de dissémination passive du virus (état inerte et statique).

Parasites intracellulaires *stricts*, les virus ne se multiplient qu'à l'intérieur de cellules vivantes. La multiplication des virus dépend de la réplication de leur génome: La capacité de réplication autonome des acides nucléiques viraux les différencie fondamentalement des acides nucléiques cellulaires.

Ex: Le virus poliomyélitique peut se faire reproduire par une cellule-hôte à 100000 exemplaires en 8 heures.

- D'abord, multiplier l'information génétique par sa réplication;
- Puis, ensuite, exprimer l'information génétique ainsi multipliée (transcription en ARN-messagers et traduction) pour une synthèse massive des protéines de structure protéines de capsid, d'enveloppe, enzymes et protéines du core (sorte de noyau);
- Assembler enfin génomes, capsides et enveloppes.



5.2. Le cycle de multiplication virale

Quel que soit le virus, le cycle de multiplication - dans ses grandes lignes - s'effectue en six étapes :

- 1 Fixation
- 2 Pénétration
- 3 Décapsidation
- 4 {
 - Expression du génome
 - Enzymes
 - Réplication du génome
 - Expression des nouveaux génomes
 - Protéines de structure
- 5 Assemblage des nucléocapsides
- 6 Libération (Budding) des nouveaux virions

Cette période du cycle correspond aux synthèses, on l'appelle la phase d'éclipse car le virus semble avoir disparu au cours de cette phase et il est impossible d'isoler un virion.

Characteristics of Replication of Viruses of Different Families

FAMILY	SITE OF NUCLEIC ACID REPLICATION	ECLIPSE PERIOD (HOURS^a)	BUDDING SITE
<i>Poxviridae</i>	Cytoplasm	4	Golgi membrane
<i>Asfarviridae</i>	Cytoplasm	5	Plasma membrane
<i>Herpesviridae</i>	Nucleus	4	Nuclear membrane
<i>Adenoviridae</i>	Nucleus	10	None
<i>Papovaviridae</i>	Nucleus	12	None
<i>Parvoviridae</i>	Nucleus	6	None
<i>Circoviridae</i>	Nucleus	?	None
<i>Hepadnaviridae</i>	Nucleus	?	None
<i>Retroviridae</i>	Nucleus	10	Plasma membrane
<i>Reoviridae</i>	Cytoplasm	5	None ^b
<i>Birnaviridae</i>	Cytoplasm	4	None
<i>Paramyxoviridae</i>	Cytoplasm	4	Plasma membrane
<i>Rhabdoviridae</i>	Cytoplasm	3	Plasma membrane
<i>Filoviridae</i>	Cytoplasm	2	Plasma membrane
<i>Bornaviridae</i>	Nucleus	?	Enveloped but site unknown
<i>Orthomyxoviridae</i>	Nucleus	4	Plasma membrane
<i>Bunyaviridae</i>	Cytoplasm	4	Golgi membrane
<i>Arenaviridae</i>	Cytoplasm	5	Plasma membrane
<i>Coronaviridae</i>	Cytoplasm	5	Endoplasmic reticulum
<i>Arteriviridae</i>	Cytoplasm	5	Endoplasmic reticulum
<i>Picornaviridae</i>	Cytoplasm	2	None
<i>Caliciviridae</i>	Cytoplasm	3	None
<i>Astroviridae</i>	Cytoplasm	3	None
<i>Togaviridae</i>	Cytoplasm	2	Plasma membrane
<i>Flaviviridae</i>	Cytoplasm	3	Endoplasmic reticulum

^aDiffers with multiplicity of infection, strain of virus, cell type, and physiological condition.

^bPseudo-envelopes formed that are not essential for infectivity.

5.3. Les interactions virus- cellules

La multiplication d'un virus dépend de la réplication de son génome. L'expression du génome viral dans la cellule-hôte définit quatre types d'interactions virus e cellules :

5.3.1 L'infection productive : l'infection lytique : Correspond au cycle de multiplication complet. La cellule libère de nouveaux virions.

- La cellule dans laquelle le virus se multiplie est une cellule permissive.
- Le virus est un virus cytotocid. Sa multiplication entraîne la mort de la cellule infectée : l'infection est lytique.

Outre les récepteurs qui ont permis l'infection, des facteurs cellulaires, qui participent à certaines étapes du cycle viral, sont présents.

5.3.2. L'infection persistante productive : Même infectée par le virus, la cellule continue à se multiplier normalement tout en produisant des particules virales. Le virus n'est pas cytotocid et sa production est continue. Un mécanisme de régulation empêche l'extension des synthèses virales dans la cellule.

5.3.3. L'infection latente : Le génome pénètre dans le noyau de la cellule sans s'exprimer complètement. Dans certaines conditions il pourra engager un cycle productif.

5.3.4. L'infection abortive : Le génome viral a pénétré dans la cellule mais ne peut pas s'exprimer normalement la cellule hôte ne permet pas l'accomplissement complet du cycle viral. Les cellules sont des cellules non permissives.

5.3.5. La transformation cellulaire : Le génome viral persiste, soit libre, soit intégré au sein de l'ADN de la cellule-hôte.

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 : c'est le cas des virus HBV et HPV.

5.4. Les étapes du cycle de réplication virale

5.4.1. La fixation

La fixation des virions nécessite l'interaction entre un ligand viral et un récepteur cellulaire.

Une cellule possédant de 10 000 à 500 000 récepteurs, peut donc être infectée simultanément par plus d'un seul virion.

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

A. Le récepteur cellulaire

La présence de récepteurs cellulaires définit le spectre d'hôte, c'est à dire la ou les espèces animales sensibles, de même que et le ou les tissus que le virus peut infecter. Le spectre d'hôte peut être :

- Large quand un virus utilise des récepteurs ubiquitaires, présents sur des cellules d'espèces animales différentes.

- Étroit si les récepteurs sont propres à une seule espèce :

* Des virus sont propres à l'espèce humaine : les virus de la poliomyélite, le virus de la rougeole, de la rubéole, du sida... ;

* Le virus de la rage affecte tous les mammifères ;

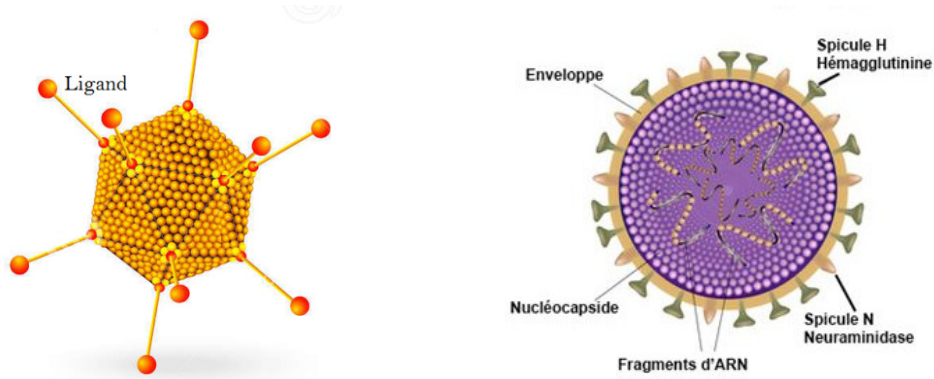
* Les virus de la grippe peuvent affecter à la fois l'homme, les oiseaux migrateurs, le porc et le cheval ;

* Certains virus se développent à la fois chez un animal, un insecte vecteur et l'homme : les arbovirus.

Les récepteurs utilisés par les virus sont fréquemment des molécules d'adhésion, les CAM (Cell Adhesion Molecule). Mais leur nature précise est toujours inconnue.

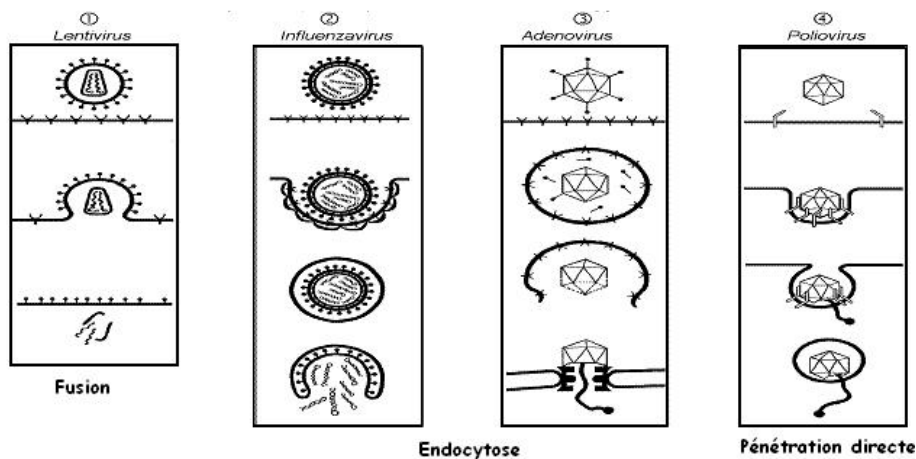
B/Le ligand viral

- Quand le virus est nu, c'est une conformation particulière des protéines de la capsid.
- Quand le virus est enveloppé, ce sont les spicules de l'enveloppe.



5.4.2. La pénétration

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



A. La fusion de l'enveloppe avec la membrane plasmique (1)

Ce mécanisme est propre aux virus enveloppés, puisqu'il fait intervenir *les propriétés fusionnantes des spicules* : La fusion de l'enveloppe avec la membrane plasmique introduit la nucléocapside dans le cytoplasme.

B. L'endocytose du virion (Endocytose par récepteur interposé) (2)

La membrane cytoplasmique fournit un véhicule d'entrée. Lorsqu'un ligand se fixe à son récepteur, il se fait endocyter au niveau de régions spécialisées de la membrane qui sont tapissées de clathrine.

C. Virus nus (3)

La fixation du virus et l'acidification de la vésicule dissocient progressivement la capsid. Certaines protéines virales peuvent alors induire la lyse de la membrane de l'endosome et le "core" du virus se fixe près d'un pore nucléaire.

D. La pénétration directe du génome par un pore membranaire (4)

Le procédé est peu fréquent. Il est utilisé par des *Picornavirus* en deux étapes:

- La fixation au récepteur cellulaire déstabilise la capsid, permettant l'insertion de certaines protéines virales hydrophobes qui forment un canal, soit dans la membrane cytoplasmique, soit dans la membrane d'un endosome ;
- Le génome emprunte ce canal et pénètre directement dans le cytoplasme.

5.4.3. La décapsidation

Pour s'exprimer, le génome viral doit être libéré de la capsid. Des protéases cellulaires ou virales interviennent au cours de cette étape, encore mal connue pour la plupart des virus.

Pour les *Reovirus*, la décapsidation est partielle de la double capsid, seule la capsid externe est dissociée. Le génome reste dans la capsid et les ARN messagers passent dans le cytoplasme à travers des pores situés aux sommets du virion.

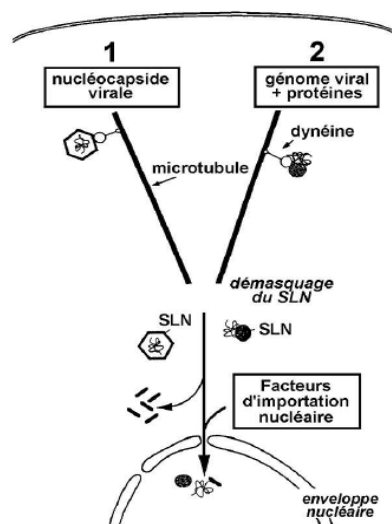
5.4.4. Le transport du génome vers le noyau et la phase d'éclipse

Cette étape est obligatoire pour la plupart des virus à ADN et certains virus à ARN dont le cycle comprend une étape nucléaire.

- Une protéine motrice (dynéine) liée aux microtubules du cytosquelette cellulaire, prend en charge la nucléocapsid et la transporte à proximité de la membrane nucléaire.
- Si le génome est libéré dans le cytosol, il s'associe à des protéines cellulaires et/ou virales avant d'être pris en charge par la dynéine.

Au moins une des protéines permet la fixation de facteurs cellulaires chargés d'assurer l'importation du complexe nucléoprotéique dans le noyau à travers un pore nucléaire.

La décapsidation achevée, il n'y a plus de virions, ils semblent s'être éclipsés ; la phase d'éclipse commence.



A. Phase d'éclipse

La phase d'éclipse correspond à la multiplication virale. Elle s'accompagne souvent d'une inhibition des fonctions cellulaires. La multiplication se fait en deux étapes :

- La réplication du génome;
- La transcription des nouveaux génomes.

A1. Les virus à ADN

- Une première transcription conduit à la synthèse de protéines dites précoces, enzymes ou facteurs qui interviennent dans la réplication du génome viral ;
- Le génome étant répliqué, la transcription de ces répliques conduit à la synthèse des protéines tardives c'est à dire les protéines de structure : protéines de capsidite et d'enveloppe, enzymes emportés par le virion.

A2. Les virus à ARN : Le processus diffère selon la nature de l'ARN génomique:

- ARN (+): C'est un ARN messager et il est immédiatement traduit en protéines. Parmi ces protéines, une réplicase permettra la synthèse de l'ARN complémentaire (ARN -) qui servira de matrice pour la synthèse des nouveaux génomes. **À partir de ces** nouveaux génomes, les protéines de structure sont synthétisées.
- ARN (-): Il doit être préalablement transcrit en ARN messagers par une transcriptase virale associée au génome.

B. La circulation des protéines de structure : Une fois synthétisées, les protéines de structure sont amenées vers les régions cellulaires où les nouveaux virions sont assemblés :

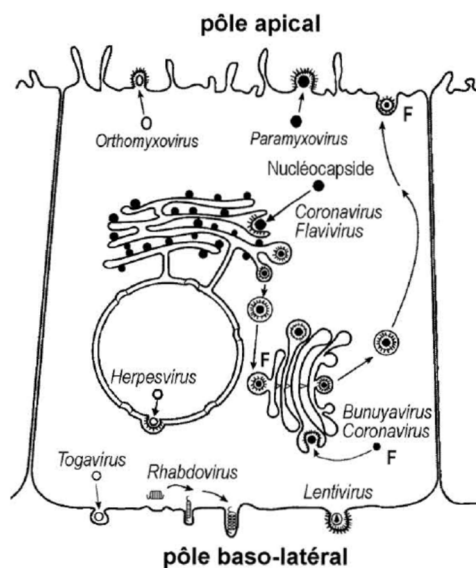
B1. Les protéines de capsidite : Les protéines de capsidite rejoignent les génomes : le noyau pour les virus à ADN et quelques virus à ARN, le cytoplasme pour la plupart des virus à ARN et une famille de virus à ADN, les *Poxvirus*.

B2. Les protéines d'enveloppe : Les protéines d'enveloppe sont synthétisées par les ribosomes liés au réticulum endoplasmique. Elles sont glycosylées, puis transportées à l'appareil de Golgi. Une vésicule les achemine enfin vers une membrane cellulaire : la vésicule fusionne avec la membrane.

B3. La protéine de matrice : Se dépose sur la face interne de la membrane.

5.4.5. L'assemblage

C'est la fin de la période d'éclipse commencée déjà avec la décapsidation.



Les protéines de capsid s'assemblent autour des nouveaux génomes, ou forment une procapside perméable à l'acide nucléique génomique.

L'adressage des protéines d'enveloppe et de matrice est orienté : soit vers le pôle apical, soit vers le pôle baso-latéral.

5.4.6. La libération

Les virions assemblés quittent la cellule selon deux modalités :

A. La lyse de la cellule (les virus nus) : La libération des virus nus dépend de la lyse cellulaire.

B. Le bourgeonnement (les virus enveloppés) : Le bourgeonnement des virus enveloppés a lieu au niveau des membranes modifiées suite à des interactions spécifiques entre la nucléocapside et les protéines d'enveloppe (spicules ou protéines de matrice). La libération des virions se poursuit assez longtemps, avant que la cellule ne meure.

6. LA CULTURE DES VIRUS

6.1. L'inoculation des animaux

N'a plus que des utilisations limitées.

6.2. L'inoculation de l'œuf de poule embryonné

Surtout utilisée pour les virus de la grippe :

- Pour le diagnostic précis des souches en circulation ;
- Pour la préparation annuelle du vaccin antigrippal.

6.3. Les cultures cellulaires

Les cultures cellulaires sont utilisées dans les laboratoires d'analyses, pour l'identification de certains virus, et dans l'industrie pharmaceutique pour la préparation des vaccins.

Trois types de cellules sont utilisés comme milieux de culture :

6.3.1. Les cellules primaires : Ces cellules sont cultivées pour la première fois. Elles sont de moins en moins utilisées car chaque culture nécessitant la mort d'un animal.

6.3.2. Les cellules diploïdes : Des lignées issues de cultures primaires après plusieurs repiquages et supportant une cinquantaine de passages avec conservation des caractères de cellules normales (dont un caryotype normal).

6.3.3. Les cellules de lignée continue : Ce sont des lignées de cellules capables de supporter un nombre illimité de passages. Elles ont pour origine des tissus cancéreux donc tumorigènes (cellules Hela) ou des cellules "transformées" in vivo, mais non tumorigènes (cellules Vero).

Quelques références :

- Butel J S, Melnick JL Chung ZEE Y. Chapter 57: General Properties of Viruses. In: Veterinary Microbiology. Dwight C. Hirsh and Yuan Chung Zee Edtrs. 1999 by Blackwell Science, Inc.: pp 311-327.
- Carter JB et Saunders VA. Virology. Principles and applications. John Wiley & Sons Ltd 2007.
- Kaiser GE. Microbiology E-Text and Lecture Guide and Lab Manual. The community college of Baltimore County, Catonsville Campus. August, 2018.
- Meyer A, Oeiana J et Bernard A. Chapitre 8 : Virologie. In Cours de microbiologie générale. 2^e Ed. Douin Edt. 2004 ; pp 368-392.
- Murphy FA, Gibbs EPJ, Horzinek MC, Studdert M J. Chapter 3: Viral Replication. In Veterinary Virology. 3rd Ed. Elsevier. 1999; pp 43-60.
- Lemahieu JC et Decoster A. Les virus. Multiplication des virus. FLM (Faculté Libre de médecine de Lille). 2008.