

# **Virologie humaine et zoonoses**



Christophe Pasquier  
Stéphane Bertagnoli  
Daniel Dunia  
Jacques Izopet

# **Virologie humaine et zoonoses**

**Cours et fiches de synthèse**

DUNOD

Tout le catalogue sur  
[www.dunod.com](http://www.dunod.com)



Illustration de couverture :  
Virus Chikungunya à la surface d'une cellule © Institut Pasteur

Le pictogramme qui figure ci-contre mérite une explication. Son objet est d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, particulièrement dans le domaine de l'édition technique et universitaire, le développement massif du photocopillage.

Le Code de la propriété intellectuelle du 1<sup>er</sup> juillet 1992 interdit en effet expressément la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants droit. Or, cette pratique s'est généralisée dans les établissements

d'enseignement supérieur, provoquant une baisse brutale des achats de livres et de revues, au point que la possibilité même pour

les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée. Nous rappelons donc que toute reproduction, partielle ou totale, de la présente publication est interdite sans autorisation de l'auteur, de son éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC, 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris).



© Dunod, Paris, 2013

ISBN 978-2-10-058486-4

Le Code de la propriété intellectuelle n'autorisant, aux termes de l'article L. 122-5, 2<sup>o</sup> et 3<sup>o</sup> a), d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective » et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause est illicite » (art. L. 122-4).

Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles L. 335-2 et suivants du Code de la propriété intellectuelle.

# TABLE DES MATIÈRES

<b>Avant-propos</b>	1
<b>Chapitre 1. Notions de base sur les virus</b>	3
1.1 Définitions	3
1.2 Historique	5
1.3 La structure des virions	7
1.4 Classification et nomenclature des virus	16
1.5 Les autres virus et agents infra-viraux	18
<b>Chapitre 2. Multiplication et cycles viraux</b>	21
2.1 La réplication des génomes viraux	21
2.2 Le cycle viral	22
2.3 La variabilité virale	35
<b>Chapitre 3. Physiopathologie des infections virales</b>	41
3.1 Introduction – Immunité intrinsèque	41
3.2 Immunité innée	43
3.3 Réponse antivirale adaptative	50
3.4 Pathogénie	55
<b>Chapitre 4. Émergence virale et zoonoses</b>	65
4.1 Les concepts de « zoonoses » et d'« émergence »	65
4.2 Étapes et circonstances de l'émergence d'un virus zoonotique	69
4.3 Quelques maladies virales zoonotiques émergentes remarquables	71
4.4 Caractéristiques des agents pathogènes émergents : place des virus zoonotiques	77

## Table des matières

<b>Chapitre 5. Circonstances diagnostiques</b>	79
5.1 Les infections respiratoires	80
5.2 Les infections digestives	81
5.3 Les infections hépatiques	82
5.4 Les infections cutanéomuqueuses	83
5.5 Les infections du système nerveux et de l'œil	85
5.6 Les infections chez le sujet immunodéprimé	88
5.7 Les infections chez la femme enceinte et le nouveau-né	89
5.8 Autres infections virales	90
<b>Chapitre 6. Outils du diagnostic virologique</b>	95
6.1 Introduction	95
6.2 Le prélèvement	96
6.3 Le diagnostic direct	96
6.4 Le diagnostic indirect	105
<b>Chapitre 7. Traitements antiviraux</b>	109
7.1 Le développement d'une molécule antivirale	109
7.2 Les cibles virales	110
7.3 Les limites de la chimiothérapie antivirale	116
<b>Chapitre 8. Prévention des infections virales</b>	121
8.1 Les vaccins antiviraux	121
8.2 Autres moyens de prévention	128
<b>Chapitre 9. Les virus à ADN</b>	131
Virus à ADN infectant l'humain. Présentation des familles et des genres	131
Légende explicative des logos	132
Famille des <i>Adenoviridae</i>	133
Famille des <i>Papillomaviridae</i>	135
Famille des <i>Polyomaviridae</i>	138
Genre <i>Orthopolyomavirus</i>	138
Genre <i>Wukipolyomavirus</i>	140
Famille des <i>Herpesviridae</i>	141
Genre <i>Simplexvirus</i>	142
Genre <i>Varicellovirus</i>	144
Genre <i>Cytomegalovirus</i>	146

Genre <i>Lymphocryptovirus</i>	148
Genre <i>Roseolovirus</i>	151
Genre <i>Rhadinovirus</i>	152
Famille des <i>Poxviridae</i>	153
Famille des <i>Anelloviridae</i>	157
Famille des <i>Parvoviridae</i>	158
Genre <i>Parvovirus</i>	159
Genre <i>Erythrovirus</i>	159
Genre <i>Dependovirus</i>	160
Genre <i>Bocavirus</i>	161
Famille des <i>Circoviridae</i>	161
Famille des <i>Hepadnaviridae</i>	162
<b>Chapitre 10. Les virus à ARN</b>	165
Légende explicative des logos	166
Famille des <i>Picobirnaviridae</i>	166
Famille des <i>Reoviridae</i>	167
Genre <i>Coltivirus</i>	167
Genre <i>Rotavirus</i>	168
Genre <i>Seadornavirus</i>	169
Genre <i>Orthoreovirus</i>	169
Famille des <i>Astroviridae</i>	170
Famille des <i>Caliciviridae</i>	171
Famille <i>Hepeviridae</i>	172
Famille des <i>Picornaviridae</i>	174
Genre <i>Cardiovirus</i>	175
Genre <i>Enterovirus</i>	175
Genre <i>Enterovirus</i>	179
Genre <i>Hepatovirus</i>	179
Genre <i>Kobuvirus</i>	180
Genre <i>Parechovirus</i>	181
Autres Genres	
<i>Klassevirus, Salivirus, Cosavirus</i>	181
Famille des <i>Coronaviridae</i>	182
Genres <i>Alpha</i> et <i>Betacoronavirus</i>	182
Genre <i>Torovirus</i>	183
Famille des <i>Flaviviridae</i>	184
Genre <i>Flavivirus</i>	184
Genre <i>Hepacivirus</i>	190
Famille des <i>Togaviridae</i>	193
Genre <i>Alphavirus</i>	193
Genre <i>Rubivirus</i>	195
Famille des <i>Arenaviridae</i>	197
Famille des <i>Bunyaviridae</i>	199

## Table des matières

Famille des <i>Orthomyxoviridae</i>	203
Genres <i>Influenzavirus A, B et C</i>	203
Genre <i>Thogotovirus</i>	206
Genre <i>Deltavirus</i>	206
Famille des <i>Bornaviridae</i>	208
Famille des <i>Filoviridae</i>	209
Genres <i>Ebolavirus</i> et <i>Marburgvirus</i>	209
Famille des <i>Paramyxoviridae</i>	211
Genre <i>Henipavirus</i>	212
Genre <i>Morbillivirus</i>	213
Genre <i>Respirovirus</i>	214
Genre <i>Rubulavirus</i>	214
Genre <i>Pneumovirus</i>	215
Genre <i>Metapneumovirus</i>	216
Famille des <i>Rhabdoviridae</i>	217
Genre <i>Lyssavirus</i>	217
Genre <i>Vesiculovirus</i>	221
Famille des <i>Retroviridae</i>	222
Genre <i>Gammaretrovirus</i>	222
Genre <i>Deltaretrovirus</i>	223
Genre <i>Lentivirus</i>	224
Genre <i>Spumavirus</i>	232
Rétrovirus endogènes humains	233
<b>Chapitre 11. Les agents transmissibles non conventionnels</b>	235
<b>Glossaire</b>	241
<b>Bibliographie</b>	251
<b>Index</b>	257



# AVANT-PROPOS

Cet ouvrage est le second né de la collaboration entre les équipes toulousaines de virologie des Facultés de Médecine et de Pharmacie, de l'École Nationale Vétérinaire et de l'INSERM. Nous partageons la même passion pour la virologie fondamentale, la pratique professionnelle du diagnostic virologique et l'enseignement de cette discipline. Cet ouvrage a été l'occasion de renforcer et d'enrichir nos échanges scientifiques et pédagogiques. Ce nouvel ouvrage, centré sur les virus infectant l'Homme et les virus animaux responsables de zoonoses, développe aussi les aspects fondamentaux des interactions entre les virus et l'organisme, prérequis pour les Masters de virologie, d'immunologie anti-infectieuse et les études de biologie médicale.

Notre première idée était de proposer aux étudiants un ouvrage de référence allant à l'essentiel. Ceci a conduit à la genèse des fiches par virus. Du fait du nombre croissant de zoonoses et d'importantes similitudes entre les virus infectant l'Homme et les animaux, la seconde idée était de proposer un ouvrage permettant aux médecins, pharmaciens, vétérinaires et scientifiques d'avoir une vision plus globale et synthétique du monde viral.

Nous remercions chaleureusement les étudiants, techniciens et biologistes qui ont relu le manuscrit et apporté leur contribution à son amélioration. Un grand merci à nos conjointes et enfants respectifs pour le temps que la rédaction de cet ouvrage leur a volé.

Enfin, nous souhaitons dédier ce nouvel ouvrage à notre collègue et amie, le Professeur Frédérique Messud-Petit qui nous a quittés quelques jours avant la publication de *Virologie humaine et animale* dont elle est coauteur.

C. PASQUIER  
S. BERTAGNOLI  
D. DUNIA  
J. IZOPET



# NOTIONS DE BASE SUR LES VIRUS

# 1

## PLAN

- 1.1 Définitions
- 1.2 Historique
- 1.3 La structure des virions
- 1.4 Classification et nomenclature des virus
- 1.5 Les autres virus et agents infra-virus

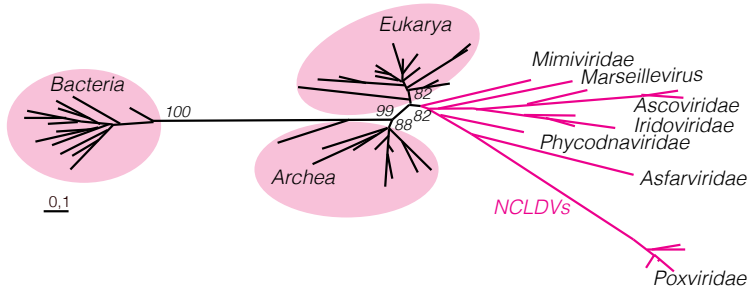
## 1.1 DÉFINITIONS

Les virus sont des **agents biologiques et infectieux** de très petite taille, parasites obligatoires des cellules. Libres à l'extérieur d'une cellule, ils sont inertes et ont une structure propre appelée virion (ou particule virale). À l'intérieur d'une cellule, ils peuvent, à partir de leur génome, se multiplier, persister et parfois induire des perturbations responsables de maladies. Les virus entretiennent des liens étroits avec les cellules et les organismes qu'ils infectent : eucaryotes (animaux, végétaux, champignons, protistes), bactéries et archées. Selon une hypothèse récente, les virus seraient à l'origine de l'utilisation de l'ADN comme support génétique et auraient, au cours de l'évolution, transmis cette capacité aux cellules primitives (utilisant initialement uniquement l'ARN) pour créer les trois domaines cellulaires actuels (eucaryotes, archées et bactéries). Du fait de la communauté de certains gènes entre les cellules et les virus géants (**NCLDV** pour *Nucleo-Cytoplasmic Large DNA Viruses*, probable futur ordre des *Megavirales*), les génomes de ces derniers et des cellules peuvent être comparés grâce à des analyses phylogénétiques. Les virus pourraient former un quatrième domaine du vivant (Fig. 1.1).

Plus de 6 000 espèces virales sont actuellement identifiées, mais probablement beaucoup plus (> 30 000) sont encore à découvrir, en particulier parmi les virus qui ne sont pas ou peu pathogènes.

Comme pour l'ensemble des êtres vivants, le message génomique est l'élément clef permettant de définir leur nature. Leurs génomes sont constitués d'ADN ou d'ARN. Ils assurent la continuité entre générations et permettent également une

évolution. Ce matériel génétique viral utilise la machinerie cellulaire pour se répliquer, produire des ARNm et les traduire en protéines virales nécessaires à la production de virions. Les virus sont donc essentiellement des informations génétiques parasites.



**Figure 1.1** – Exemple d'arbre phylogénétique montrant les liens des NCLDV avec les trois domaines du vivant décrits (*Bacteria*, *Archea* et *Eukarya*).  
D'après Boyer M *et al.*, PLoS One 2010.

En utilisant d'autres méthodes d'analyses qui seraient plus adaptées, les NCLDV ne sont pas systématiquement regroupés et paraissent avoir différents ancêtres.

Par analogie, ils sont comparés aux virus informatiques. Ces derniers sont de même nature que l'information numérique et les logiciels (composés de 0 et 1 au lieu des 4 bases ACTG de l'ADN), se multiplient, se propagent et interfèrent avec le fonctionnement normal des systèmes informatiques.

L'origine des virus est probablement multiple et reste à préciser. Certains proviendraient de gènes cellulaires ou d'éléments transposables ayant acquis une certaine indépendance, d'autres seraient des micro-organismes parasites intra-cellulaires simplifiés à l'extrême, suite à une longue évolution, ou des descendants des premières molécules terrestres capables de se répliquer, les réplicons ARN. Les virus semblent des précurseurs de la vie et peuvent être également un moyen de la définir grâce leur capacité à infecter tous les êtres vivants.

La définition classiquement utilisée des virus a été proposée par André Lwoff en 1962. Ce sont des entités biologiques caractérisées par une structure nucléoprotéique simple et des propriétés fonctionnelles particulières. Le génome de ces agents est constitué d'un seul type d'acide nucléique (ADN ou ARN), associé à une structure protéique protectrice, la capsidie et parfois une enveloppe lipidique. Ce sont des parasites intra-cellulaires absolus, car ils ne contiennent pas de systèmes métaboliques et de synthèse capables d'assurer une réplication autonome.

Cette définition reste globalement valable actuellement même si des exceptions à cette dernière sont régulièrement mises en évidence : croissance du *Acidianus two-tailed virus*, présence concomitante d'ADN et d'ARNm dans une particule virale (*Herpesviridae*, *Mimivirus*), présence d'enzymes virales impliquées dans la synthèse protéique et la réparation de l'ADN (*Mimivirus*), parasitisme par les virophages de type *Sputnik* ou *Mavirus*.

Récemment il a été proposé de définir les virus comme des **agents capables de produire une capsidie mais pas de ribosome**. Par opposition, l'ensemble des cellules produisent et possèdent des ribosomes mais pas de capsidie.

## 1.2 HISTORIQUE

Les maladies infectieuses sont connues depuis l'Antiquité du fait des grandes épidémies dévastatrices de l'histoire humaine. La nature des agents responsables s'est précisée au fil du temps avec l'évolution des techniques et des connaissances. De concept théorique pendant l'Antiquité et le Moyen Âge, l'existence de micro-organismes n'a réellement été confirmée que par l'observation microscopique. Les premières observations connues de micro-organismes ont été faites par un drapier hollandais, Antonie Van Leeuwenhoek (1632-1723). La mise au point de milieux de culture pour les bactéries à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle permit la réfutation de la théorie de la génération spontanée et la caractérisation par des méthodes scientifiques de nombreuses bactéries par des grands noms de la science comme Louis Pasteur et Robert Koch (tableau 1.1).

La diversité des micro-organismes se révélait alors. Ainsi, certains agents ne se multipliaient pas sur les milieux de culture et semblaient de taille inférieure aux autres car ils étaient invisibles au microscope. En 1892, un jeune chercheur russe, Dimitri Ivanowsky montra expérimentalement que l'agent responsable de la mosaïque du tabac (TMV) persistait après une filtration éliminant les bactéries. Son collègue hollandais, Martinus Beijerinck confirma en 1899 qu'il s'agissait bien d'un agent infectieux « *contagium vivum fluidum* » capable de se multiplier et non d'une toxine. Après l'identification du virus de la mosaïque du tabac, les découvertes d'agents ultra-filtrables se multiplièrent chez les animaux (virus de la myxomatose, de la peste aviaire) et enfin chez l'Homme, avec le virus de la rage. C'est l'émergence du concept de virus tel que nous le connaissons aujourd'hui. Le terme « virus » qui pouvait désigner les poisons devient alors spécifique d'un type d'agent infectieux.

Au début du XX<sup>e</sup> siècle, les caractérisations de virus se poursuivent avec le virus de la poliomyélite et la découverte de virus infectant les bactéries, baptisés bactériophages. À partir de 1935, la microscopie électronique à transmission (MET) permet enfin la visualisation des particules virales. Le virus de la mosaïque du tabac ainsi

## Chapitre 1 • Notions de base sur les virus

que de nombreux autres furent purifiés et leurs structures furent définies, puis précisées ensuite par des approches de diffraction aux rayons X.

**Tableau 1.1 – DATES CLEFS DANS L'HISTOIRE DE LA VIROLOGIE.**

Date	Nom	Événement
1798	E. Jenner	Premier vaccin, protégeant contre la variole
1885	L. Pasteur	Vaccin contre la rage
1892	D. Ivanowsky	Caractère ultra-filtrable du TMV
1898	F. Löffler, P. Frosch	Découverte du virus de la fièvre aphteuse
1899	M. Beijerinck	Concept de virus
1901	W. Reed, J. Carroll	Découverte du virus de la fièvre jaune
1903	A. Negri	Découverte des inclusions dans l'encéphalite rabique
1909	K. Landsteiner	Découverte du poliovirus
1911	P. Rous	Virus du sarcome de Rous
1915	F. Twort	Découverte des bactériophages
1917	F. D'Hérelle	Lysotypage des bactéries
1926	A. Carrel	Culture virale <i>in vitro</i>
1931	E. Goodpasture	Culture sur œuf embryonné
1935	W. Stanley	Purification et cristallisation du TMV
1936	J. Cuillé, P. Chelle	Transmission et ultra-filtration de l'agent de la tremblante
1937	M. Theiler, H. Smith	Vaccin vivant contre la fièvre jaune (souche 17D)
1939	G. von Kausche	Observation du TMV en MET
1941	G. Hirst	Hémagglutination virale
1953	J. Salk	Vaccin antipolio inactivé
1955	A. Sabin	Vaccin antipolio atténué
1957	D. Gajdusek	Étude du kuru (ATNC)
1957	A. Isaacs, J. Lindenmann	Découverte des interférons
1962	A. Lwoff	Définition des virus
1970	D. Baltimore, H. Temin	Transcriptase inverse

Date	Nom	Événement
1977	G. Hitchings, G. Elion	Découverte de l'aciclovir
1980	OMS	Éradication de la variole
1982	S. Prusiner	Concept de prion
1983	F. Barré-Sinoussi, L. Montagnier	Découverte du HIV-1
1983	M. Balayan	Découverte du HEV
1989	M. Houghton	Découverte du HCV
2003	B. La Scola, D. Raoult	Découverte du <i>Mimivirus</i>
2008	B. La Scola, D. Raoult	Découverte des virophages

En parallèle se sont développées les techniques de culture de virus sur œufs embryonnés (1931) et sur cellules primaires. La nécessité de cellules vivantes pour la multiplication des virus confirma leur parasitisme strict. Les cultures de virus sur cellules se perfectionnèrent jusque dans les années 1950 avec l'utilisation de lignées cellulaires et la caractérisation des anomalies cellulaires viro-induites, en particulier de certains cancers. L'utilisation de l'agglutination des globules rouges (hémagglutination) a permis de détecter *in vitro* les virus possédant des protéines dites hémagglutinantes (1941). Les anticorps dirigés contre les mêmes virus peuvent être détectés et titrés par leur capacité à inhiber cette hémagglutination. Les interférons et leurs propriétés antivirales furent identifiés par Alec Isaac et Jean Lindenmann en 1957.

La découverte de la structure de l'ADN par James Watson et Francis Crick en 1953, puis du rôle des acides nucléiques, permit l'avènement de la biologie moléculaire. Les différentes techniques développées à partir des années 1970 (clonage, séquençage, PCR) ont permis une caractérisation des génomes viraux et le développement de techniques moléculaires de diagnostic et de suivi des infections virales. Elles ont également conduit à la production d'antigènes viraux recombinés utilisés pour la recherche d'anticorps, mais aussi à des fins vaccinales. Les virus sont actuellement utilisés pour leurs capacités de transfert d'informations génétiques en thérapie génique.

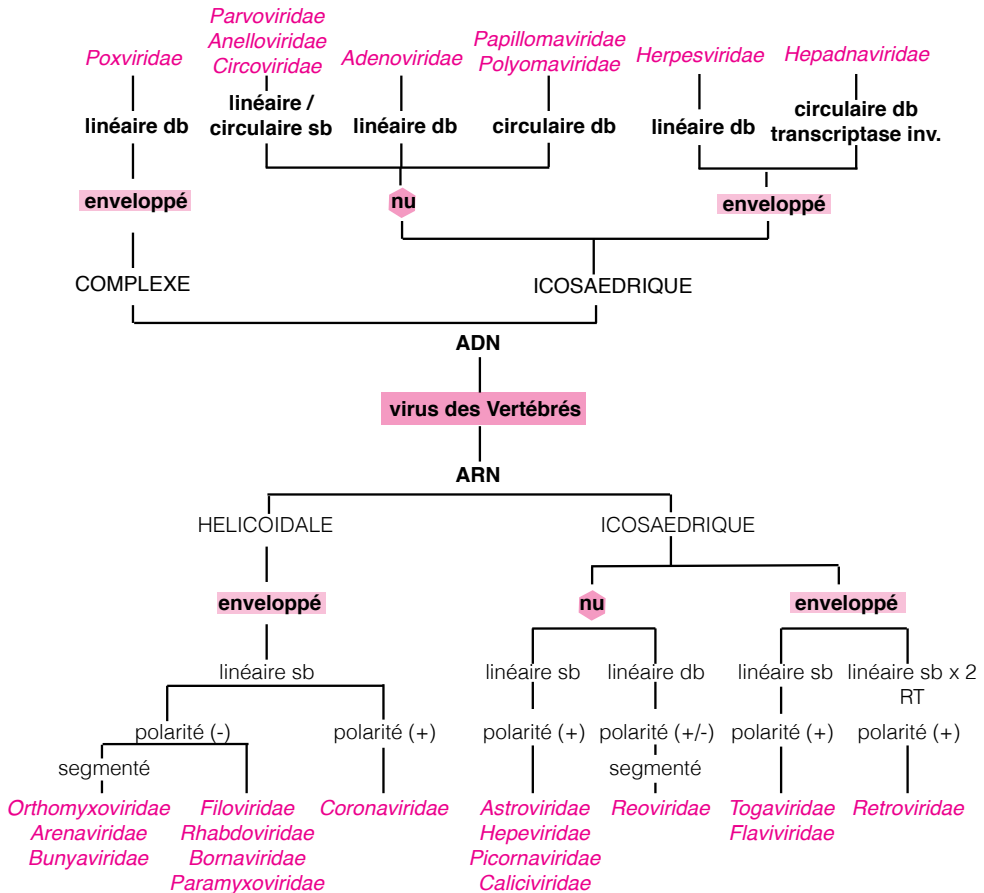
## 1.3 LA STRUCTURE DES VIRIONS

Les particules virales ou virions ont une structure caractéristique dont le rôle est la protection du génome viral durant la phase extra-cellulaire du cycle viral et la reconnaissance des cellules permettant la multiplication du virus. De composition simple, ces particules doivent s'auto-assembler avant de sortir de la cellule parasitée.

## Chapitre 1 • Notions de base sur les virus

La plupart des constituants d'un virion sont produits par les gènes viraux, mais une partie peut être également empruntée à la cellule hôte.

On identifie classiquement plusieurs éléments dans un virion : le génome, une structure protéique le protégeant, la capside (ou capsa qui signifie boîte) et pour certains virus une enveloppe (ou péplos), stabilisée ou non sur sa face interne par une matrice protéique (Fig. 1.2). Ces différents constituants sont présentés dans les chapitres suivants.



**Figure 1.2 – Distribution des différentes familles virales infectant l'Homme.**

À partir du centre de l'arbre, les virus de vertébrés sont répartis selon la nature de leur acide nucléique, la symétrie de leur capside, la présence d'une enveloppe et l'organisation de leur génome.



### 1.3.1 Les génomes

Les génomes viraux sont constitués soit, comme pour les cellules, d'acide désoxyribonucléique (ou ADN) soit, contrairement à ces dernières, d'acide ribonucléique (ou ARN). Ces génomes sont des segments d'acides nucléiques caractérisés par leur structure et par leur séquence nucléotidique.

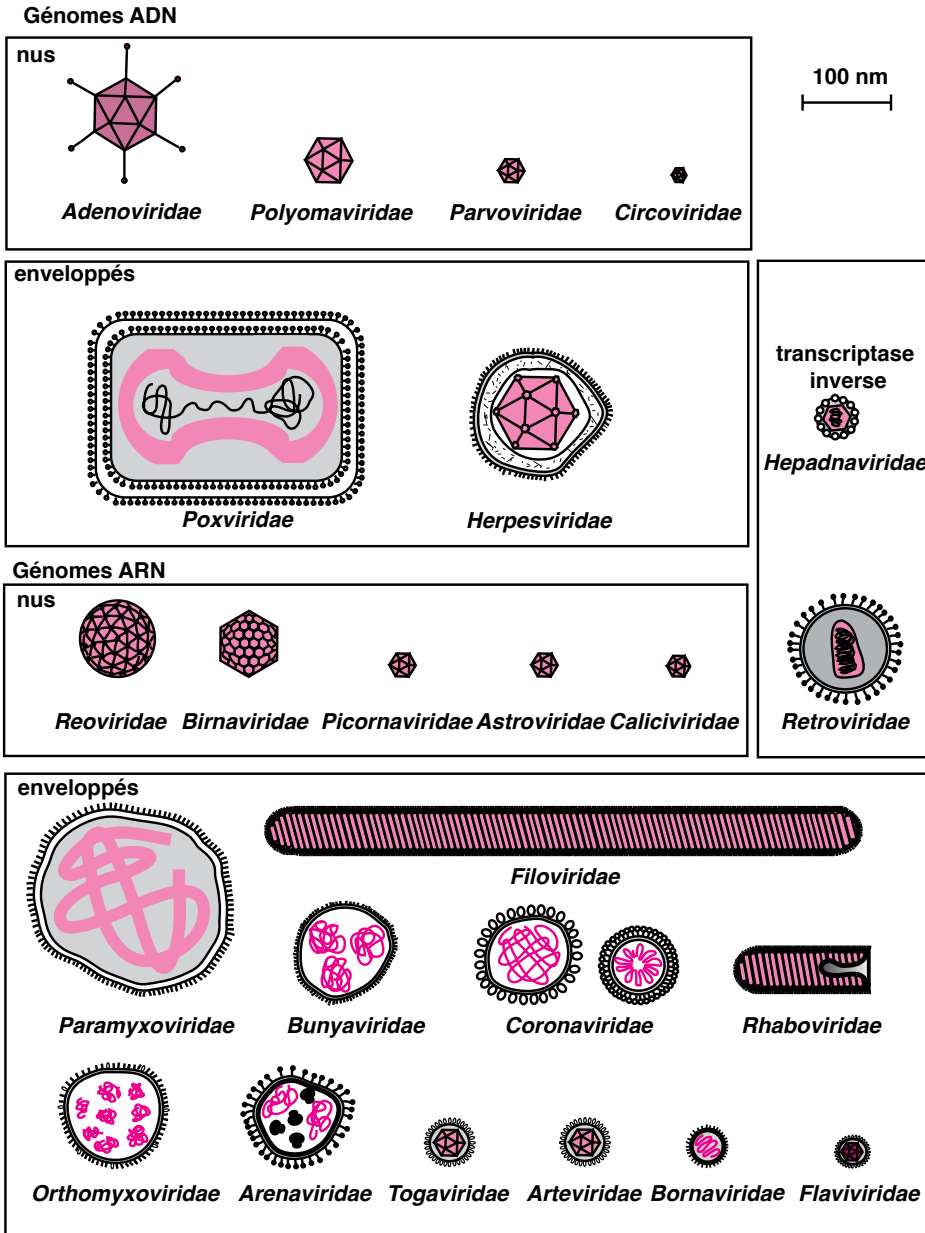
La structure des acides nucléiques viraux est très hétérogène. On trouve en effet des génomes constitués d'ADN simple brin (monocaténaire) ou double brin (bicaténaire), linéaire ou circulaire. Pour les génomes à ARN, ils peuvent être également simple ou double brin, linéaire ou circulaire, mais aussi comporter plusieurs segments, être de polarité positive (traduction directe possible comme les ARNm), négative (brin complémentaire d'un positif) ou ambisens (association de cadres de lectures positifs et négatifs). Dans certains cas, les génomes sont diploïdes avec présence de deux segments génomiques porteurs des mêmes gènes.

La taille des génomes viraux est très réduite comparativement à celle des génomes cellulaires procaryotes ou eucaryotes. Elle s'étend de 1 700 nucléotides pour le virus de l'hépatite D (HDV ou agent delta) à environ  $1,2 \cdot 10^6$  paires de bases pour les virus géants (*Mimivirus*) infectant les amibes. Chez les animaux vertébrés et l'Homme, les virus ayant les génomes les plus longs sont également ceux ayant des tailles les plus importantes : les cytomégalovirus (235 kpb) et les *Poxviridae* (jusqu'à 360 kpb). Ces génomes de grande taille codent de nombreuses protéines et confèrent une dépendance plus ou moins importante du virus vis-à-vis de la cellule hôte et des interactions complexes avec cette dernière. Les virus à génomes de petite taille contiennent souvent, pour augmenter leur capacité de codage, des gènes chevauchants (recouvrement partiel des cadres de lecture) et sont en général caractérisés par une variabilité génétique plus élevée. Les génomes ARN sont globalement de taille inférieure aux génomes ADN, avec une taille maximale de l'ordre de 30 kb.

Du fait de leur parasitisme obligatoire, les génomes viraux doivent contenir des informations utilisables par la cellule hôte, avec en particulier un code génétique et des signaux de régulation compatibles. La structure et la taille du génome viral conditionnent l'organisation de ce dernier (densité de l'information génétique codante) et également, en partie, le mode de répllication (degré d'indépendance vis-à-vis de la cellule hôte) (Fig. 1.3).

L'information génétique est contenue dans la séquence des quatre bases de l'acide nucléique (A, C, T et G). Elle est ensuite transcrite en ARN messager puis en protéines. Certaines séquences contrôlent l'expression des gènes viraux et peuvent, pour ce faire, introduire des boucles ou des tige-boucles dans la structure secondaire ou tertiaire de l'acide nucléique. Ces structures peuvent également être impliquées dans la répllication, la traduction (IRES – site interne d'entrée des ribosomes) ou des activités enzymatiques.

Chapitre 1 • Notions de base sur les virus



**Figure 1.3** – Structure schématique des principales familles virales infectant l'Homme.

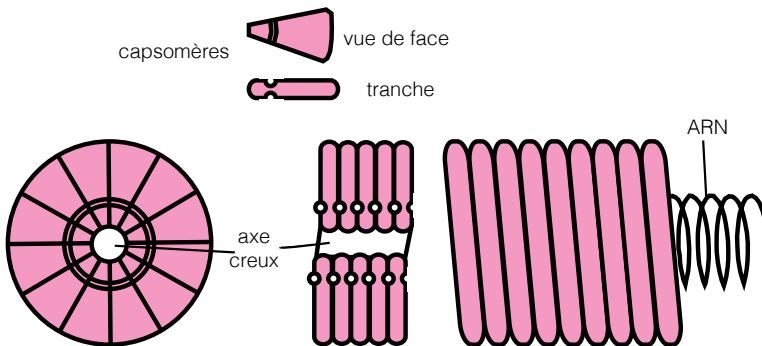
Les virions sont regroupés en fonction de la nature de leur acide nucléique (ADN ou ARN), puis de la présence ou non d'une enveloppe (virus enveloppés ou nus), de l'utilisation lors de leur cycle d'une transcriptase inverse (RT) et enfin de leurs tailles respectives.

### 1.3.2 Les capsides

Elles sont constituées de protéines issues de la transcription et de la traduction de gènes de structure viraux. Pour former une capside, ces protéines vont s'auto-assembler en sous-unités (ou **capsomères**) puis en capside. Une capside peut être constituée de multiples exemplaires assemblés d'une unique protéine virale ou de plusieurs types de protéines. Il existe trois grands types de structure de capside caractérisés par des symétries différentes d'assemblage des capsomères. Ces symétries sont dites hélicoïdale, icosaédrique (ou cubique) et enfin complexe. L'association d'un génome viral avec sa capside s'appelle une **nucléocapside**.

#### a) Symétrie hélicoïdale

C'est la structure mise en évidence pour le virus de la mosaïque du tabac. Elle est constituée de capsomères s'assemblant en hélice autour d'un axe central creux exactement comme les marches d'un escalier en colimaçon autour d'un pilier. La structure finale formée est un filament creux plus ou moins long et rigide. L'acide nucléique, un ARN, est enroulé en spirale dans une gouttière présente sur chaque capsomère. Pour chaque segment génomique, l'ensemble ARN + capside forme une **ribonucléoprotéine tubulaire (RNP)**. Pour les virus infectant les vertébrés, cette dernière est systématiquement pelotonnée et contenue dans une enveloppe. Ces capsides sont caractérisées par leur longueur, leur diamètre et le nombre de capsomères par tour d'hélice (Fig. 1.4).



**Figure 1.4 - Structure schématique des nucléocapsides hélicoïdales.**

Structure et assemblage des capsomères autour d'un axe central creux et protection de l'acide nucléique dans une gouttière hélicoïdale

#### b) Symétrie icosaédrique (ou cubique)

Les capsomères s'assemblent pour former une structure polyédrique symétrique régulière composée de 12 sommets, 20 faces triangulaires et 30 arêtes, appelée **icosaèdre**. Les capsomères constitutifs peuvent contenir 5 (pentamère ou **penton**)

ou 6 (hexamère ou **hexon**) sous-unités protéiques. Contrairement aux capsides de symétrie hélicoïdale, les capsomères s'auto-assemblent même en l'absence d'acides nucléiques viraux. Les pentons sont localisés au niveau des sommets car ils sont convexes et les hexons sur les faces et les arêtes de l'icosaèdre (Fig. 1.5). Ainsi par exemple, les *Herpesviridae* ont une capside constituée de 162 capsomères (150 hexons et 12 pentons) et les *Adenoviridae* de 252 capsomères (240 hexons et 12 pentons). Ce type de capside concerne aussi bien les virus à ADN qu'à ARN et les virus enveloppés ou non.

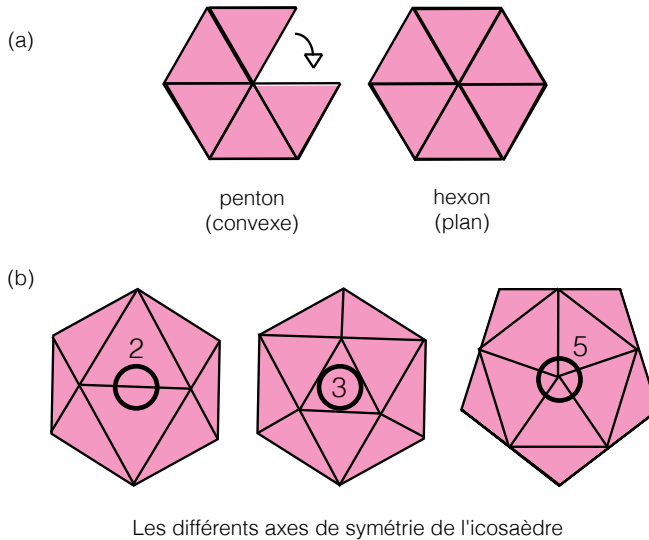


Figure 1.5 - Organisation des icosaèdres.

(a) assemblage des capsomères en hexamères plans ou en pentamères convexes, (b) structure d'un icosaèdre et présentation de ses niveaux de symétrie (ordres 2, 3 et 5).

### c) Symétries complexes

Certains virus ont des structures associant les symétries cubiques et hélicoïdales ; c'est par exemple le cas de certains bactériophages (Fig. 1.6) qui possèdent une tête icosaédrique et une queue hélicoïdale plus ou moins longue et contractile (ordre des *Caudovirales*). Les bactériophages sont très pléiomorphes : forme de bouteille (*Acidianus Bottle-Shaped virus*, *Ampullaviridae*), de fuseau (*Acidianus two-tailed virus*), de poire, de filament...

D'autres virus ont des capsides dont la symétrie n'est pas clairement définie, c'est le cas des *Poxviridae*. Ils ont en microscopie électronique à balayage un aspect en brique arrondie avec une surface type peau d'ananas.

Les virus géants de type *Mimivirus* ont des capsides d'aspect icosaédrique couverte de fibrilles et possédant à un des sommets de l'icosaèdre un orifice permettant la libération du génome viral dans le cytosol cellulaire (Fig. 1.7).

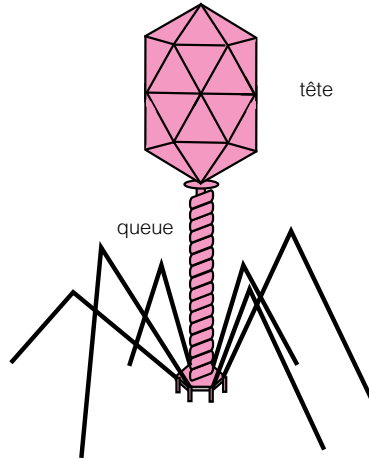


Figure 1.6 – Structure schématique d'un bactériophage T4 associant une tête icosaédrique et une queue hélicoïdale.

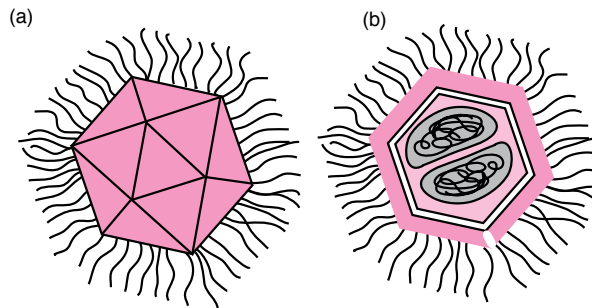


Figure 1.7 – Structure schématique des *Mimivirus* : aspects externe (a) et interne (b) de la particule virale.



### ENCART 1.1 Géométrie des capsides icosaédriques, le nombre de triangulation

Les icosaèdres sont des polyèdres réguliers possédant 3 axes de symétries (5, 3, 2) : 12 sommets (symétrie 5), 20 faces triangulaires équilatérales (symétrie 3) et 30 arêtes (symétrie 2). Selon la théorie de la quasi-équivalence, les capsides icosaédriques sont formées de pentamères ou pentons (assemblage de 5 capsomères) et d'hexamères ou hexons (assemblage de 6 capsomères) constitués le plus souvent des mêmes protéines. Les hexamères sont plans alors que les pentamères sont convexes et forment les sommets de l'icosaèdre. Dans les deux organisations, les liaisons entre les protéines dont elles sont constituées, sont maintenues et considérées comme quasi-équivalentes, malgré les contraintes et déformations imposées par la structure.

Le nombre de protéines nécessaires à l'assemblage d'une capsidie icosaédrique est un multiple de 60 ( $60 \times T$ , où **T est le nombre de triangulation**). Les capsomères les plus simples sont en général constitués de 3 sous-unités protéiques identiques formant une capsidie de 60 sous-unités ( $60 \times 1$ ). Pour des capsides de taille supérieure, T peut prendre des valeurs différentes et est proportionnel au nombre de capsomères par face. T est défini par la formule  $T = h^2 + hk + k^2$ . Les paramètres h et k sont les coordonnées définissant, à partir du sommet d'un pentamère, la position des sommets des autres pentamères dans le réseau d'assemblage des capsomères.

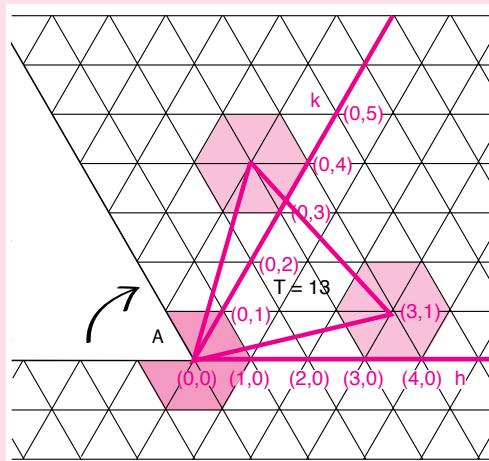


Figure 1.8 - Détermination d'un nombre de triangulation.

Dans la figure ci-dessus, chaque point d'intersection est le centre d'un hexamère composé de 6 capsomères (schématisé ici par des triangles équilatéraux). Lorsque l'on supprime un des capsomères de l'hexamère A on obtient, si l'on rapproche les deux faces libres, un pentamère. À partir du centre de ce pentamère on définit les axes h et k, ce qui permet de déterminer la position du sommet du pentamère le plus proche et donc la taille et la position de la face de l'icosaèdre. Ce sommet est localisé sur le réseau grâce aux coordonnées (h, k) permettant de calculer T. T peut donc servir d'unité de mesure de la taille d'une capsidie virale et conditionne sa géométrie. Dans l'exemple donné (3,1),  $T = 3^2 + (3 \times 1) + 1^2 = 13$ . Pour (2,0),  $T = 4$  ; pour (3, 2),  $T = 3^2 + (3 \times 2) + 2^2 = 19$ . Toutes les possibilités ne sont pas retrouvées dans les capsides virales, car certaines sont moins stables que d'autres (notamment lorsque  $k > 2$ ).

On peut ainsi définir 3 classes de capsides virales dépendant de h et k : les icosaèdres vrais ( $h > k$ ,  $k = 0$ ) correspondant à  $T = 4, 9, 16$  ; les icosaèdres à grand nombre de facettes ( $h > k > 0$ ) correspondant à  $T = 7, 13, 19$  et les pentakidodécadécadres ( $h = k$ ) correspondant à  $T = 3, 12, 27$ .