

VIROLOGIE : généralités

version 3

AVERTISSEMENT :

Ces textes sont destinés en priorité aux étudiants de BTS/DUT de biologie.

Ils sont forcément simplificateurs... et probablement remplis d'erreurs multiples que vous pourrez me signaler ! Je peux ajouter les compléments que vous m'adresserez (avec mention de votre contribution).

Mise à jour le 11 mai 2021

1. Introduction à la virologie.....	2
2. Modèle du bactériophage virus de bactéries	4
1. culture des bactériophages.....	4
2. structure et composition des phages T	6
3. cycle de multiplication du phage T.....	7
4. la lysogénie (cas du phage λ)	11
BILAN	12
3. Généralités sur virus animaux.....	13
1. obtention des virus : la culture de virus et leur purification.....	13
2. composition chimique des virus	15
3. ultrastructure des virus	17
4. définition des virus	19
5. classification des virus.....	21
6. introduction à l'étude des cycles.....	22
4. La lutte contre les virus et les viroses.....	23
1. Comment l'individu lutte-t-il naturellement contre les viroses ?.....	23
2. thérapeutiques contre les viroses	24
5. Diagnostic des viroses.....	26
1. Mise en évidence directe des virus ou de leurs produits.....	26
2. mise en évidence ou titrage des anticorps.....	30
6. Virus et cancers	31
1. des virus provoquent le cancer	31
2. le processus tumoral (cancéreux).....	31
7. Virus et grossesse.....	33
Les virus sont-ils vivants ?.....	34
Virus, vie et définition	34

1. Introduction à la virologie

Découverte

La microbiologie de la fin du XIX^{ème} siècle a permis la mise en évidence de très nombreux microorganismes bactériens responsables de grandes maladies de l'époque : [tuberculose](#), [diphtérie](#), [choléra des poules](#), [charbon](#) (anthrax)... C'est l'époque du microscope optique qui permet de voir des bactéries pourtant très petites.

Toutefois, pour certaines maladies infectieuses comme 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 et si petit qu'il ne peut être vu au microscope optique. Cela n'a pas empêché Pasteur (et avant lui Jenner) d'entreprendre des vaccinations contre ces agents infectieux (variole et rage).

En 1892, IVANOVSKY démontre le caractère **ULTRAFILTRABLE** d'un agent responsable d'une maladie du tabac, la mosaïque du tabac. Il utilise pour cela des filtres de CHAMBERLAND constitué de porcelaine présentant des pores arrétant les bactéries.



Feuille de tabac atteinte de la mosaïque - IVANOVSKI - BEIJERINCK

BEIJERINCK montre le caractère infectieux du filtrat permettant de le **distinguer d'une toxine** : le filtrat provoque l'apparition des tâches sur des feuilles de tabac. Ces nouvelles feuilles infectées permettent la préparation d'un nouveau filtrat tout aussi actif et l'expérience peut encore être répétée.

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

- fièvre jaune (1901),
- rage (1903),
- vaccine (1906),
- poliomyélite (1909),
- fièvre aphteuse.

Ces agents infectieux d'un nouveau type ont été baptisés **VIRUS**.

Propriétés

Leur **culture** n'est réalisée qu'en 1926 par CARREL, avec le virus du sarcome de Rous (RSV), virus cancérogène du poulet découvert en 1911 sur culture de cellules fraîches.

Ils ne pourront être vus qu'après l'invention du **microscope électronique** vers 1934, leur taille variant de 300 nm (virus de la vaccine) à 20 nm (fièvre aphteuse).

La **figure 1** illustre le propos sur les tailles :

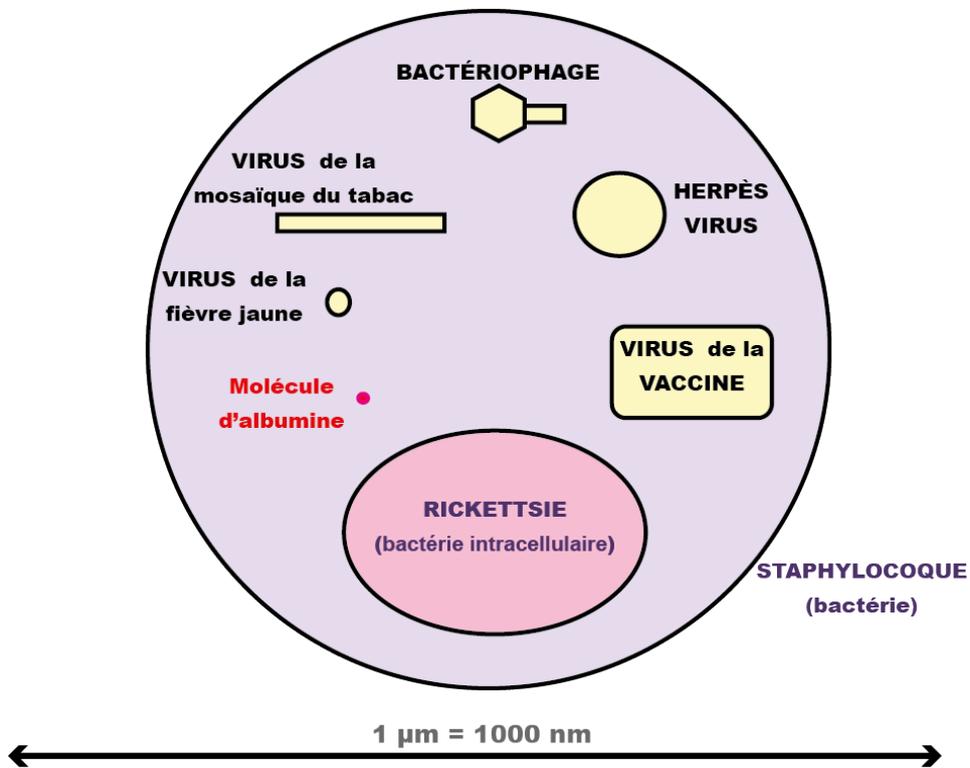


Figure 1 - Taille relative des virus et de bactéries

Ce schéma simplificateur doit aujourd'hui être pondéré de la découverte de **virus géants** de la taille de bactéries... Il n'en reste pas moins que la plupart des virus connus sont de faible taille.

La **figure 2** montre la place des virus dans l'échelle des longueurs avec la place des différents instruments ou organes permettant de visualiser :

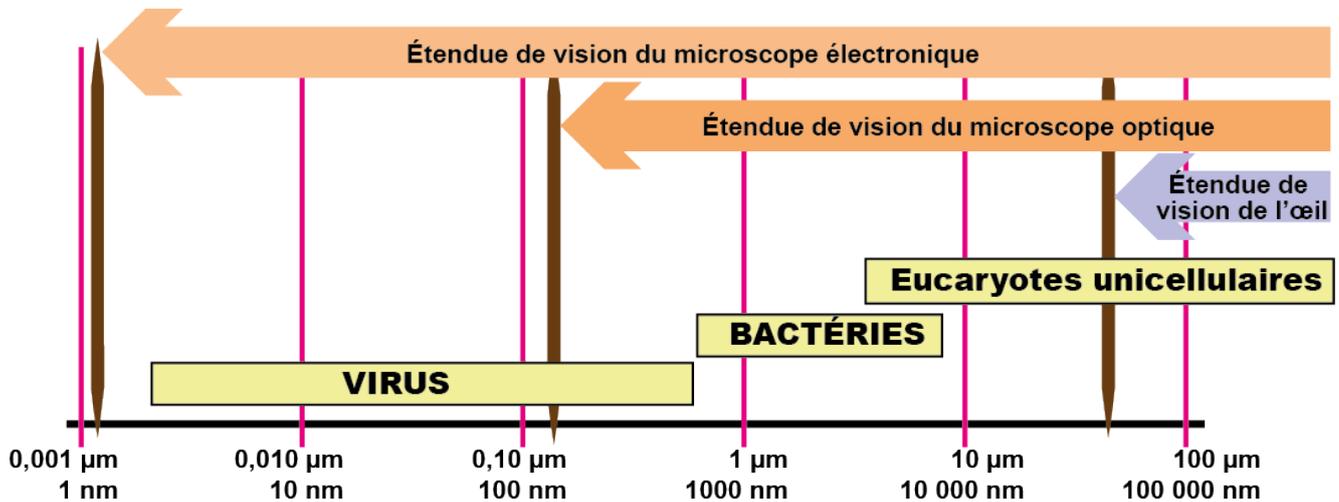


Figure 2 - Résolution de l'œil et des microscopes et tailles des êtres vivants microscopiques

Terminologie

Le terme de **VIRUS** désigne l'agent à tous les stades. **VIRION** désigne la particule virale organisée, visible au microscope électronique et qui est la forme extracellulaire du virus, qui ne peut se multiplier qu'à l'intérieur de la cellule parasitée.

2. Modèle du bactériophage virus de bactéries

Les bactériophages sont les virus des bactéries.

Leur étude est simple parce que les cellules concernées sont de culture simple et rapide.

On étudiera ici le bactériophage comme **modèle de l'infection virale** et on se limitera au bactériophage T qui atteint *E. coli*.

1. CULTURE DES BACTÉRIOPHAGES

Cultiver des bactériophages c'est d'abord cultiver des bactéries.

1.1. Mise en évidence : les plages de lyse

Si l'on dispose d'une suspension de phages, il est simple de mettre en évidence l'attaque sur un tapis bactérien. Une culture bactérienne est réalisée en nappe comme pour l'antibiogramme. La suspension virale est déposée en spot.

La **figure 1a** montre un antibiogramme de *Salmonella* sur lequel, au centre, a été déposée une suspension virale de phages anti-*Salmonella*. Après incubation l'observation montre l'absence de bactéries au niveau du spot : elles ont été tuées par les virus.

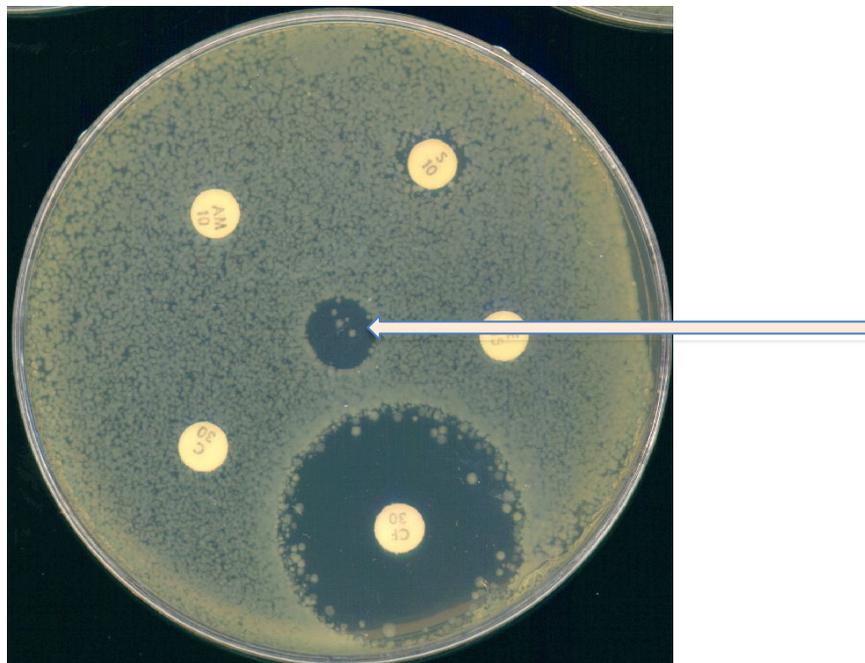


Figure 1a – antibiogramme de *Salmonella* avec un spot de phages

La **figure 1b** montre l'apparition de plages de lyse sur un antibiogramme de *Pseudomonas aeruginosa*

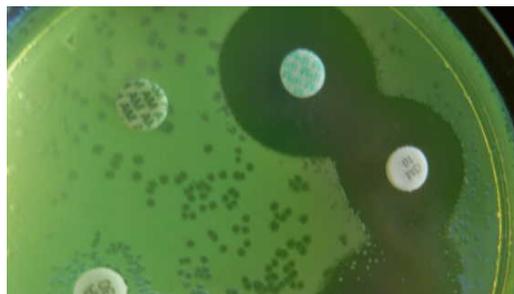


Figure 1b – antibiogramme de *Pseudomonas aeruginosa*

1.2. Spécificité du mode d'action

L'action des phages n'est pas systématique. La figure 2 montre l'action de la même suspension de phages sur différentes souches de *Bacillus anthracis*. Seules les souches 1 et 2 sont détruites : une souche de phage donnée ne tue pas forcément toutes les bactéries de l'espèce qu'elle est censée toucher... Il existe donc une spécificité d'action des virus.

On utilise cette propriété avec des phages utilisés pour identifier (différencier) des souches de *Salmonella* H₂S – de souches d'*Hafnia* ayant les mêmes caractères biochimiques. Ces suspensions virales étaient commercialisées par Biorad, une suspension de phages anti-*Salmonella* et une suspension anti-*Hafnia*.

Notons toutefois que les bactériophages anti-*Salmonella* peuvent atteindre de nombreuses souches d'*E. coli* : la spécificité peut être étendue...

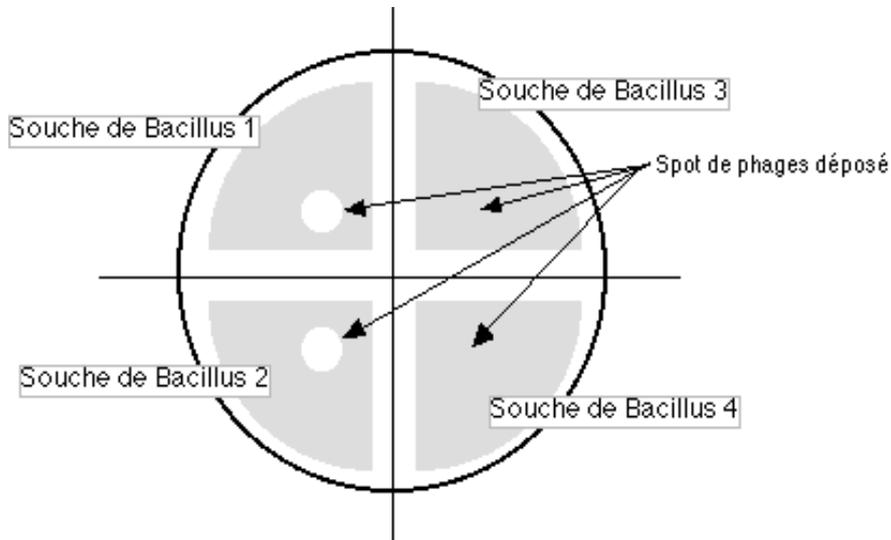


Figure 2 – action de phages sur différentes souches de Bacillus

1.3. Dénombrement des phages

Le dénombrement des phages (mesure de la concentration en nombre) peut être réalisé par la mesure du nombre de plages de lyse observé, à condition de réaliser des dilutions de la suspension.

La figure 3 montre la réalisation d'un tel dénombrement.

La suspension de phage peut être numéree : on pourra compter les phages en comptant le nombre de plages de lyse si on DILUE la suspension.

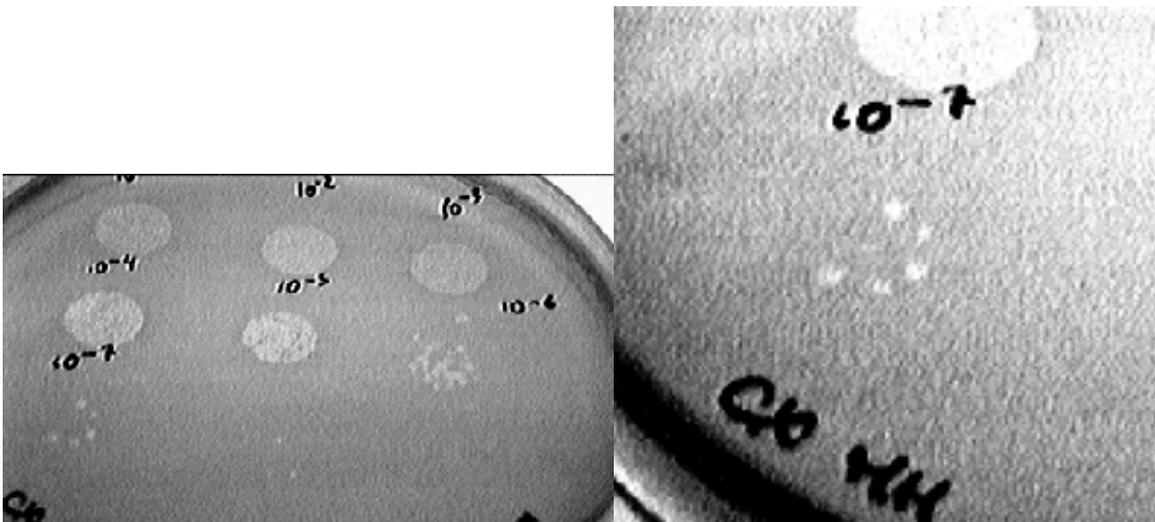


Figure 3 – Dénombrement d'une suspension de phages anti-*Salmonella* : la boîte à gauche et une vue grossie de la dilution 10⁻⁷ (photo jnj)

On constatera que la dilution 10⁻⁶ révèle une quarantaine de plages de lyse quelque peu confluentes et que la dilution 10⁻⁷ révèle 5 plages de lyse, alors que la dilution 10⁻⁸ n'en révèle qu'une.

Il y a donc dans 1 cm³ de suspension phagique = 5 milliards de phages.

L'incertitude de la mesure n'est pas négligeable même s'il est difficile de l'évaluer ici.

2. STRUCTURE ET COMPOSITION DES PHAGES T

Il existe de nombreux bactériophages de formes et de physiologie différentes. On se contentera ici d'un bactériophage de type T.

L'observation des phages impose évidemment le microscope électronique.

La **figure 4** montre des bactériophages de la série T montrant une tête, une queue et des fibres fixées sur la queue (fibres caudales). La taille du virus est de l'ordre de $0,2 \mu\text{m}$ (200 nm).

Un choc osmotique (**figure 5**) montre la libération d'une molécule linéaire très longue (les flèches indiquent les extrémités) : cette molécule est le DNA du virus (linéaire)

Le choc osmotique révèle une macromolécule très importante dans le bactériophage central : c'est le DNA linéaire qui a été expulsé.

Les différents éléments externes sont de nature protéique.

Le DNA est inclus dans la tête entouré donc par les protéines.

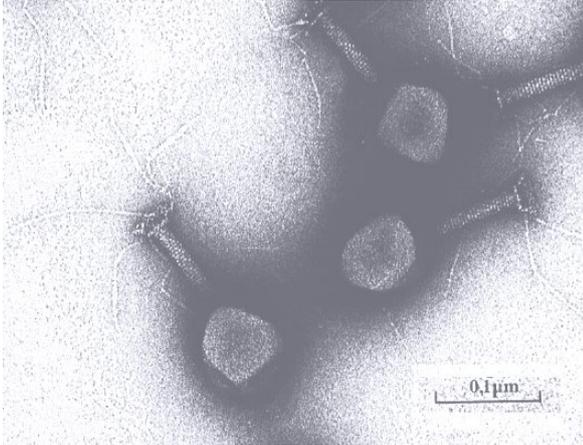


Figure 4 – Vue de bactériophages T au microscope électronique

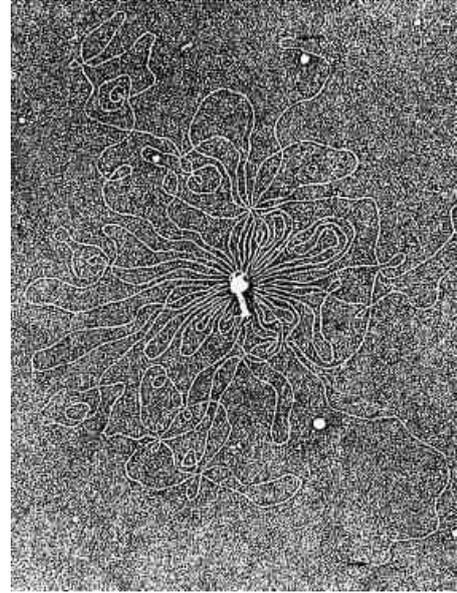


Figure 5 – Vue d'un phage isolé après un choc osmotique (image Berkaloff)

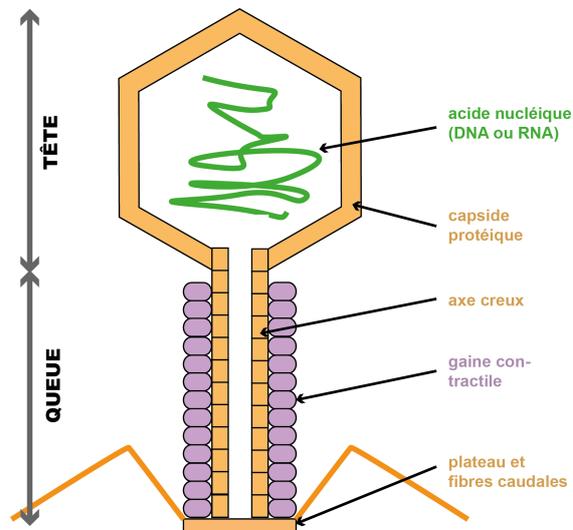


Figure 6 – Schématisation de la structure d'un phage T

3. CYCLE DE MULTIPLICATION DU PHAGE T

3.1. Étape : fixation du phage sur la bactérie

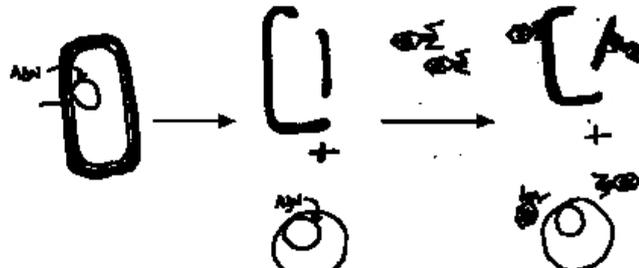
Expériences de Hershey et Chase

Des bactériophages particuliers (T2) sont fabriqués par culture sur des substrats radioactifs (phage T2 + *E. coli*) :

- culture sur du ^{32}P (phosphore 32) qui marque le DNA
- culture sur du ^{35}S (soufre 35) qui marque la cystéine et la méthionine des protéines.

Ces phages sont ajoutés à une culture bactérienne neuve dans différentes conditions.

Expérience 1

<p>Expérience 1</p> 	<p>La culture est réalisée en présence de lysozyme (peptidoglycanase) qui lyse la paroi.</p> <p>La radioactivité du ^{35}S est repérée sur les fragments de paroi des bactéries (sur le culot de centrifugation)</p> <p>La radioactivité du ^{32}P est repérée dans le cytoplasme bactérien (dans le surnageant).</p>
---	---

Expérience 2

<p>Expérience 2</p> 	<p>Avant leur addition, les phages sont "ultrasoniqués" (passage aux ultrasons) ce qui provoque la réparation de la tête et de la queue..</p> <p>La radioactivité du ^{35}S est repérée sur les parois des bactéries où l'on voit les queues fixées des phages.</p>
--	---

Ces expériences permettent d'affirmer que le DNA phagique pénètre dans la bactérie contrairement aux protéines.

D'autre part, la fixation du phage se fait sur la paroi par interaction entre protéines de la queue phagique et la paroi bactérienne.

Observation 1

À deux espèces d'*E. coli*, on ajoute une même suspension de phages T4. L'examen au microscope électronique (figure 5) montre que l'une des souches, qui est sensible, en fixe beaucoup, tandis que l'autre, qui est résistante, n'en fixe pratiquement pas. (les phages vus ne sont peut être là que par hasard).

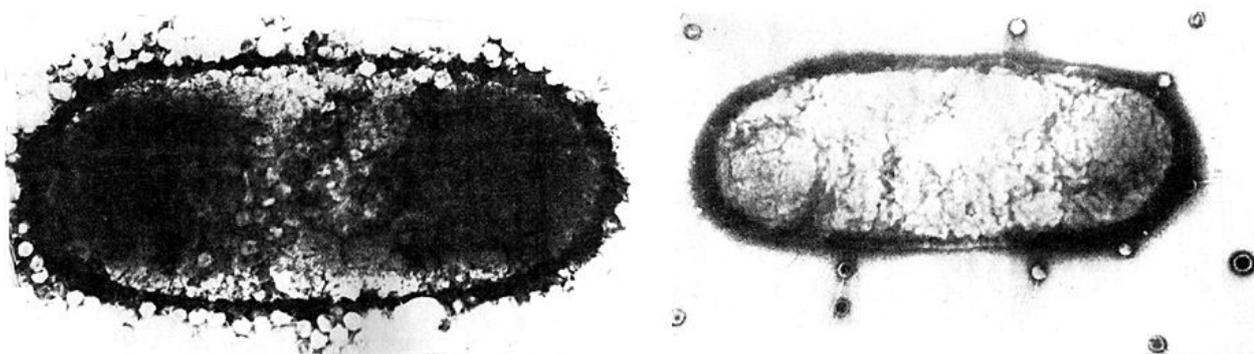


Figure 5 – à gauche souche sensible recouverte de phages – à droite souche résistance avec quelques phages aléatoires

Il y a donc une certaine spécificité entre le phage et la bactérie : des récepteurs spécifiques permettent l'atterrissage du phage sur la bactérie. Ces récepteurs sont produits par la bactérie et fixent un ligand phagique.

Observation 2

Des électronographies de l'infection sont réalisées (figure 6)

À gauche, la tête phagique est pleine : elle contient le DNA. C'est le contraire à droite.

À gauche la gaine contractile (gc) est détendue alors qu'elle est contractée à droite.

On voit clairement que la contraction de la gaine caudale provoque l'injection du DNA dans le cytoplasme. Pour percer la paroi il est très certainement nécessaire pour le phage de disposer d'une peptidoglycanase alors que le franchissement de la membrane externe fluide d'E. coli ne pose pas de problèmes.

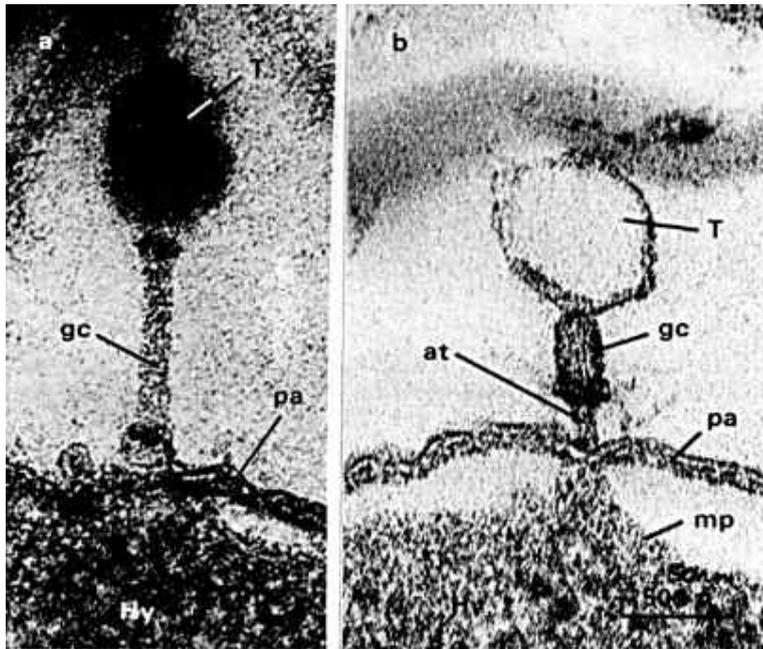
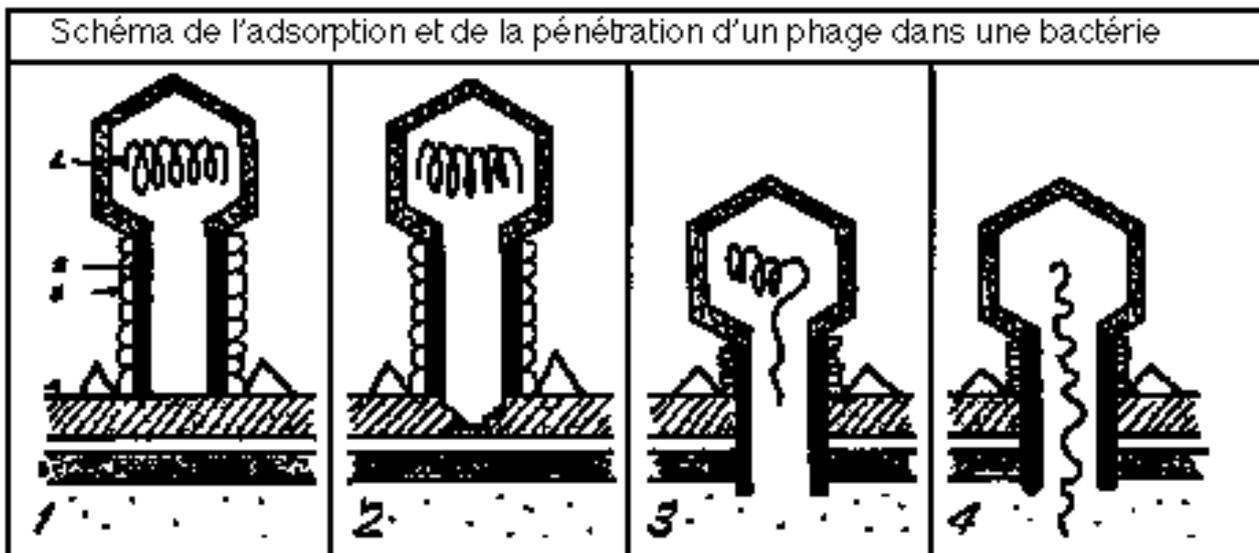


Figure 6 – Photographies de phage lors de la pénétration (Berkaloff)

Le mécanisme et ses conséquences

La figure 7 illustre la pénétration du phage :

1. fixation spécifique du phage sur la paroi
2. destruction du peptidoglycane
3. contraction de la gaine et traversée de la membrane plasmique
4. injection du DNA dans le cytoplasme



(voir animation sur <http://www.Cellsalive.com/phage.htm>)

Figure 7 – Schématisation de la pénétration du phage

3.2. Étape : les phénomènes internes

3.2.1. Le graphe

Le graphe (figure 8) analyse :

- le DNA bactérien
- le DNA viral
- les protéines fabriquées par le virus :
 - protéines dites précoces (les premières produites) et
 - protéines de structure (tête, queue, fibres caudales)
- l'apparition de phages

La durée totale de l'infection peut être estimée à 24 min. (de la fixation à l'apparition de phages complets).

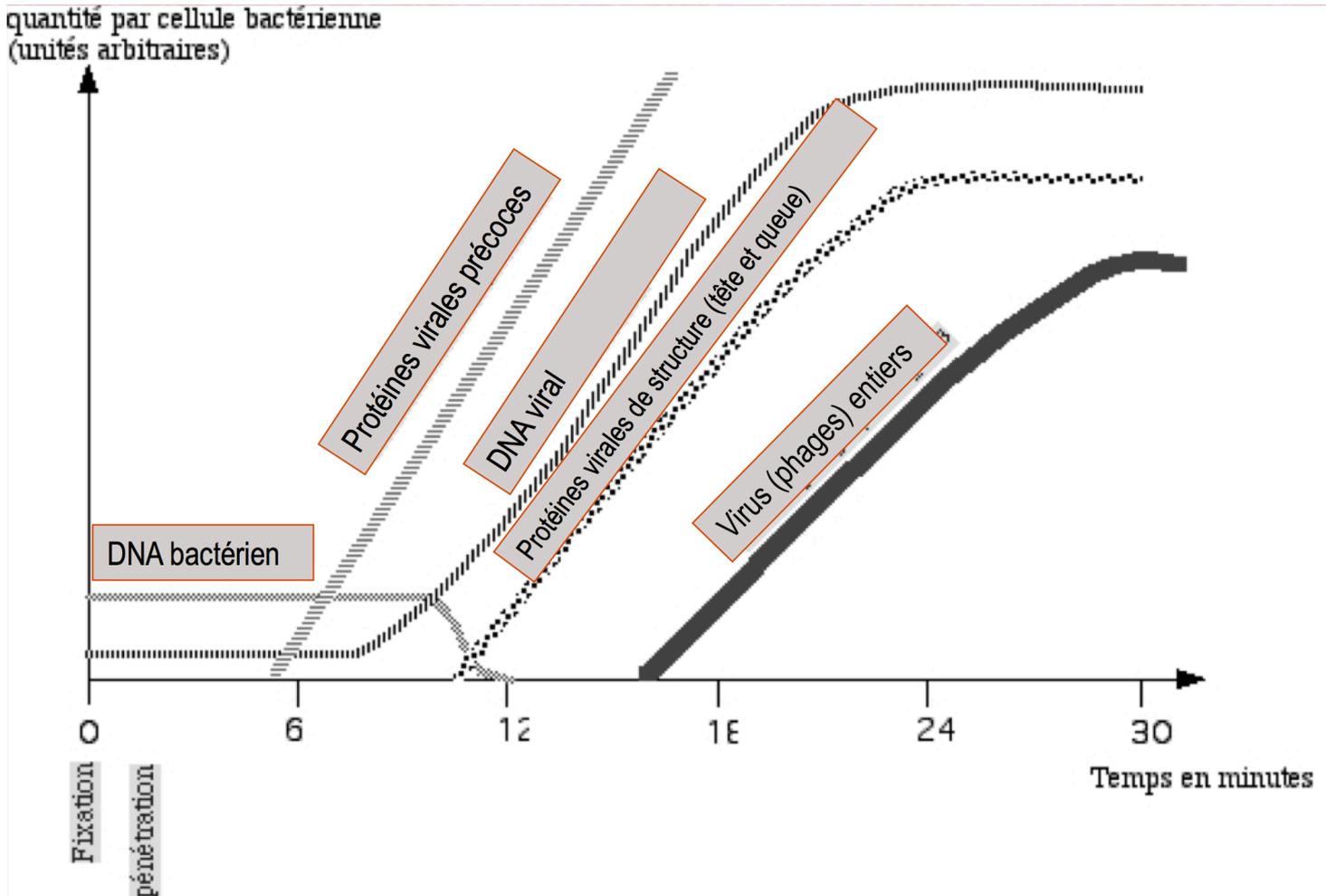


Figure 8 – Proportion des différents éléments phagiques et bactériens au cours de l'infection

3.2.2. Analyse

Trois phases peuvent être distinguées :

- entre 0 et 2 min : fixation du phage
- entre 2 et 15 min :
 - entre 2 et 5 min : pas de modification cytoplasmique apparente
 - entre 5 et 15 min : pas de phages mais des synthèses phagiques
- entre 15 et 28-30 min : les phages apparaissent.

Phase 2 ou phase d'éclipse

Dans la phase 2 (définie par la pénétration du DNA phagique et l'absence de phages dans la bactérie) on peut constater :

- que des protéines virales apparaissent rapidement alors que le DNA bactérien est intact et que le DNA viral n'est pas répliqué. La transcription utilise soit une RNA polymérase dépendante apportée avec le

virus (mais les protéines ne semblent pas pénétrer) ou celle de la cellule. La traduction utilise inévitablement la machinerie cellulaire (ribosomes, enzymes et autres facteurs protéiques...)

- que dès l'apparition de ces protéines on peut constater la réplication du DNA viral : une de ces protéines est une DNA polymérase DNA dépendante virale.
- que le DNA bactérien est rapidement hydrolysé : on peut supposer l'apparition d'une DNase virale.
- que les protéines de structure apparaissent

Phase 3

Dans la phase 3 commencent à apparaître les phages : les structures fabriquées auparavant s'assemblent.

3.3. Étape : phase d'explosion

À la fin de la formation des phages, la bactérie est lysée et libère les phages.

3.4. Bilan

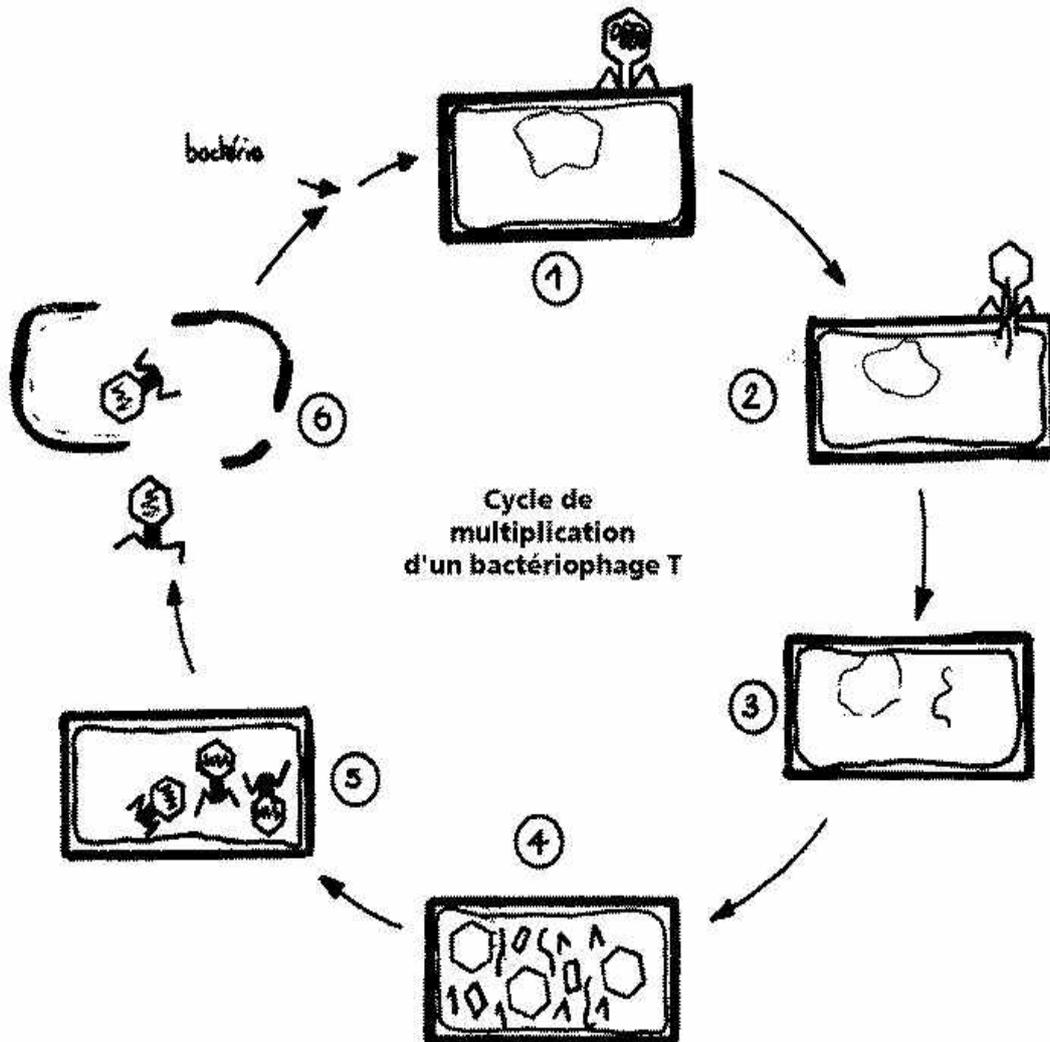
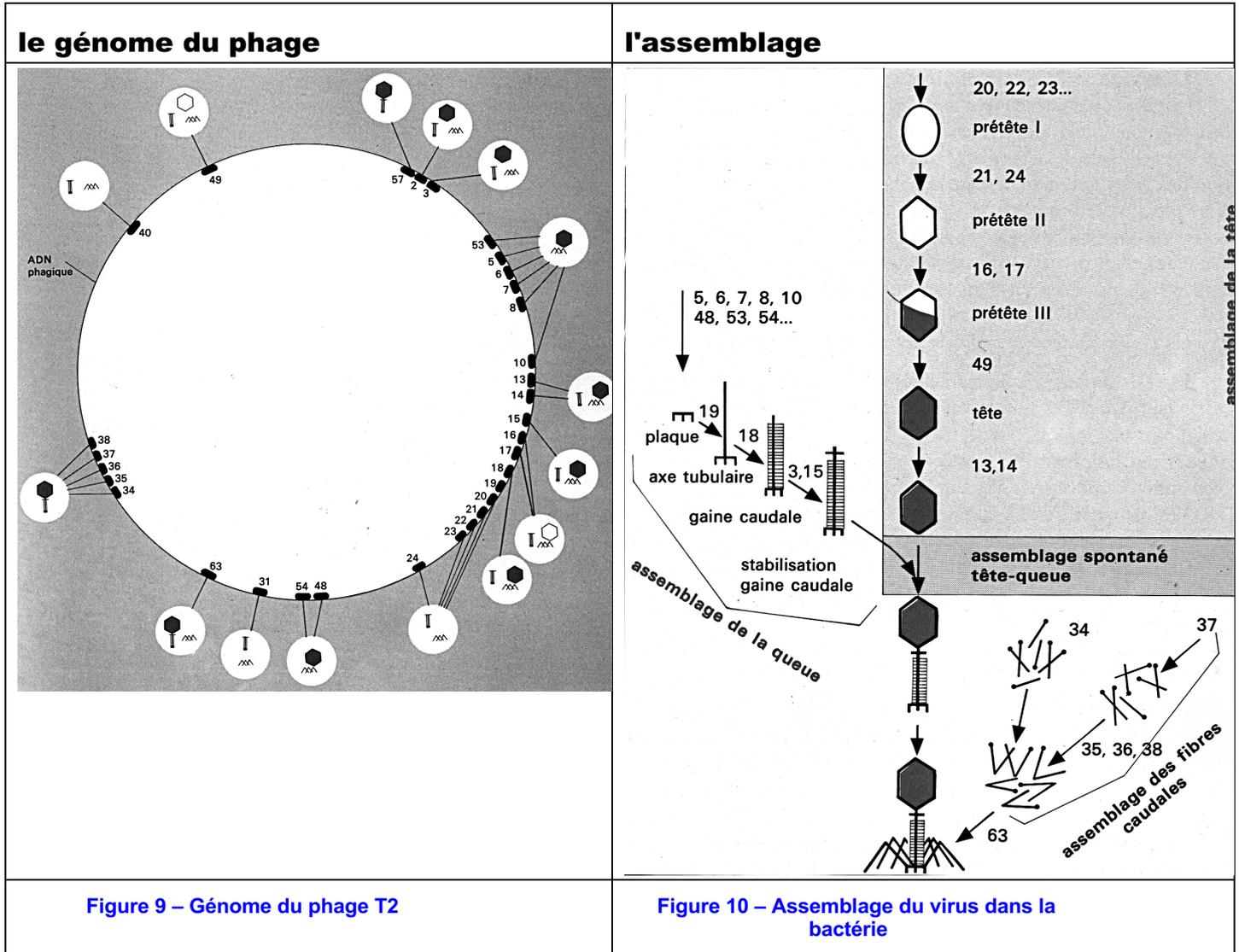


Figure 8 – le cycle du bactériophage

Compléments :



4. LA LYSOGÉNIE (CAS DU PHAGE λ)

4.1. Expérience

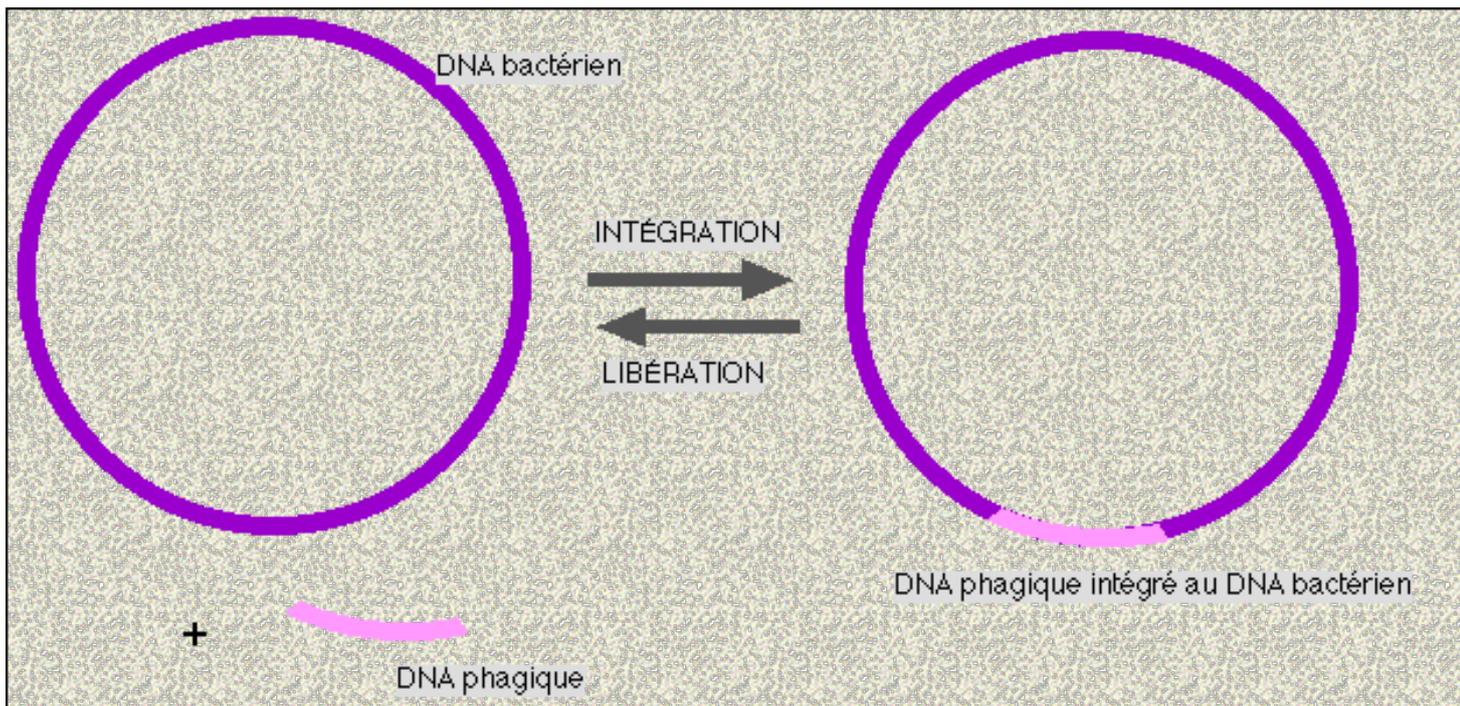
On irradie une culture d'*E. coli* K12 par les UV.
 Un étalement de la culture montre des plages de lyse dans lesquelles on peut mettre en évidence un phage appelé λ . Ce phage est "né" à cause de l'irradiation.
 La lyse des *E. coli* K12 utilisés au départ ne montre aucun virion : le virus ne persiste donc pas dans certaines bactéries sous la forme de virion.
 Si l'on traite la culture initiale par des anticorps anti λ on élimine tout virion extérieur. Pourtant le phénomène persiste : le phage est donc bien pourtant à l'intérieur de la bactérie.

4.2. Interprétation

On a pu montrer que le virus est à l'état de prophage sous forme intégrée au DNA bactérien et possède les mêmes propriétés pour la répllication : le virus se multiplie donc en même temps que la bactérie... Le phage est dit **phage TEMPÉRÉ**.
 Le DNA n'est pas exprimé car un RÉPRESSEUR viral l'en empêche. Ce répresseur est transcrit mais bloque la suite de la transcription du DNA viral.
 L'infection résulte donc d'une mutation (provoquée par l'irradiation) entraînant une perte d'affinité du répresseur pour le DNA viral.

Un mécanisme complexe de régulation expliquerait la possibilité d'une infection non lytique chez une bactérie ne possédant pas le prophage, puisque celles qui le possèdent, contenant le répresseur, l'infection ne peut qu'être abortive (état d'immunité)

L'intégration du DNA se fait par des bouts collants : un enzyme de restriction coupe le DNA bactérien en laissant des bouts collants spécifiques que l'on retrouve aux extrémités du DNA viral.



Remarques :

Il existe des phages filamenteux à DNA simple brin (6,4 kbases) de 6,5 nm sur 900 nm, s'adsorbant au sommet du pili sexuel, se répliquant dans la cellule hôte grâce à la DNA polymérase bactérienne, et sortant de la cellule par un canal membranaire formé par des protéines virales. La cellule bactérienne ne semble pas affectée par cette infection particulière. Ex. de phages : fd,fl et M13 chez *E. coli* (famille des Inoviridae).

BILAN

Cette partie montre :

- comment les virus parasitent les cellules
- comment ils peuvent intégrer le matériel génétique d'une cellule. Les phénomènes de transformation permettront de voir le transfert possible de gènes cellulaires d'une cellule à une autre.

La spécificité du mode d'action des virus peut être utilisée dans l'identification bactérienne (lysotypie grâce aux phages de lyse).

3. Généralités sur virus animaux

La première étape de l'étude virologique c'est l'obtention de virus. Sa multiplication étant intracellulaire, la culture sera réalisée sur culture de cellule ou sur un organisme entier, embryonnaire ou non.

1. OBTENTION DES VIRUS : LA CULTURE DE VIRUS ET LEUR PURIFICATION

1.1. Culture virale

Elle nécessite des cellules qui seront infectées et détruites par le virus en multiplication.

Ces cellules pourront être des cellules en culture, des cellules d'oeuf embryonné ou des cellules d'un animal entier et vivant.

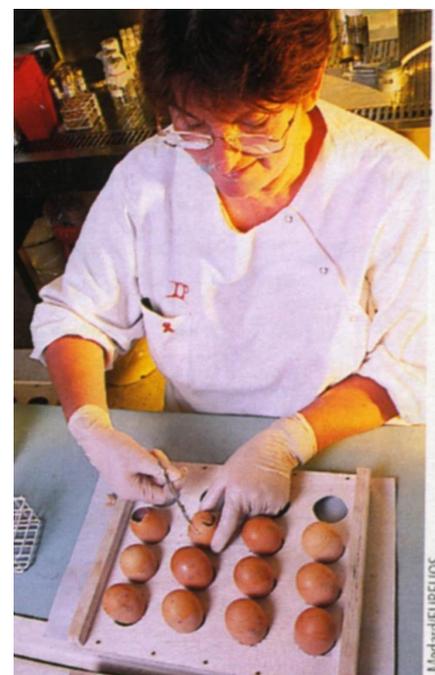
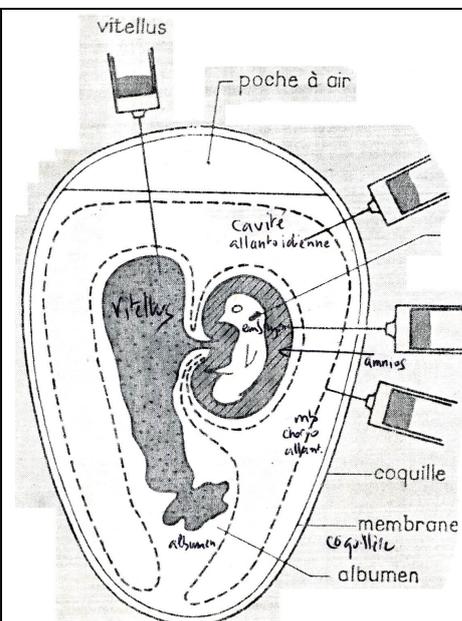
Elles sont généralement spécifiques du virus. Il existe de nombreux virus que l'on ne sait pas aujourd'hui cultiver comme les papillomavirus, certains virus d'hépatites, ou qui sont de culture particulièrement fastidieuse (HIV, rotavirus...). D'autre part la culture peut être extrêmement dangereuse (virus des fièvres hémorragiques, HIV...).

Culture sur oeuf embryonné

Les oeufs sont embryonnés de 5 à 10 jours (c'est à dire fécondés ce qui satisfait le coq et la poule).

Divers lieux peuvent être utilisés pour l'ensemencement :

- membrane chorioallantoïdienne
Poxvirus,
Herpesvirus
- cavité amniotique
Myxovirus influenzae
A, B, C
- cavité allantoïdienne
Myxovirus influenzae
- sac vitellin Herpes virus, Arbovirus



Une fois ensemencés, les oeufs sont mirés chaque jour. Ceux dont les embryons sont morts sont éliminés. Quand le temps d'incubation est jugé idéal, on récupère le contenu des cavités inoculées et on purifie.

Culture sur animaux

Cette méthode reste la seule possible pour certains virus incultivables in vivo et pour les études sur les vaccins. Dans certains cas, comme HIV, les animaux doivent être très proches de l'homme : on est contraint alors de choisir le chimpanzé.

On utilise aussi les souris, les cobayes, les lapins, les oiseaux (poulets)

Pour la rage Pasteur a utilisé la moelle de lapin : le lapin est donc resté bien longtemps le "milieu de culture" de ce virus.

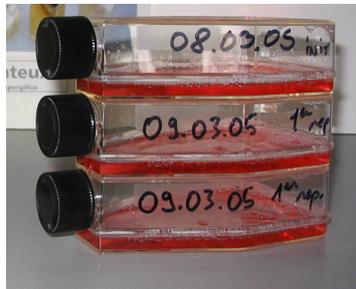
Le virus de la **vaccine** (vaccin contre la variole) reste produit sur génisse (**figure xxx**).



Figure– Culture du virus de la vaccine sur génisse et recueil du contenu des pustules

Culture sur cellules en culture

Les virus sont ajoutés sur les cellules en culture et se multiplient. Il suffira ensuite de les purifier. Cette solution évite le recours à l'animal, facilite généralement la purification, est relativement plus facile à mettre en oeuvre.



Figure– Flasques de culture cellulaires

1.2. Purification

Essentielles aux études biochimiques, la purification est très importante pour les vaccins, en particulier pour éviter de mettre des protéines d'origine oeuf dans le vaccin (grippe).

La purification comprend toutes les phases classiques d'une purification en biochimie après la lyse des cellules :

- précipitations d'éléments indésirables par solvants, sels, décongélation-congélation, thermocoagulation...
- des centrifugations et des ultracentrifugations
- des chromatographies diverses et en particulier d'affinité.

Une fois les virus purifiés, ils peuvent être utilisés pour :

- leur étude biochimique
- leur identification (par les antigènes, par l'effet pathogène...)

1.3. Remarque

L'essentiel de la culture virale est la reproduction de l'acide nucléique.

On peut réaliser l'intégration de l'acide nucléique viral dans le DNA d'une cellule dont la multiplication permettra l'amplification simple ou réaliser des amplifications classiques de DNA de type amplification génique (PCR par exemple).

La reconstitution du virion à partir de l'acide nucléique n'est pas exclue : il suffit que les protéines virales puissent être produites par l'acide nucléique dans un système cellulaire.

2. COMPOSITION CHIMIQUE DES VIRUS

2.1. Protéines

Un certain nombre de protéines accompagne l'acide nucléique.
Ces protéines sont des protéines de structure et des enzymes.

2.2. Lipides

Les virus enveloppés possèdent des lipides constituant l'enveloppe, c'est à dire des phospholipides. Ils appartiennent à la cellule hôte plus qu'au virus...

2.3. Acide nucléique

Les virus ne contiennent qu'**UN SEUL TYPE D'ACIDE NUCLÉIQUE : RNA ou DNA**, rarement circulaire (HBV) donc généralement linéaire, et très rarement morcelé (9 fragments chez le virus grippal).

De plus, cet acide nucléique peut être MONO ou BICATÉNAIRE (aussi bien pour RNA que DNA). On trouve même des structures mixtes (partiellement bicaténaires) chez le HBV.

Ce génome est RÉDUIT : on trouve 8 gènes chez les parvovirus et 400 chez les poxvirus.

La **figure 2** compare les masses molaires des génomes bactériens (*E. coli* et *Mycoplasma*) et de différents virus.

Données :

	M en Mg/mol
<i>E. coli</i>	9000
<i>Mycoplasma</i>	500
Reovirus	15
Oncovirus	10
Petits Phages RNA	1
PoxVirus	160
DNA phagique	3

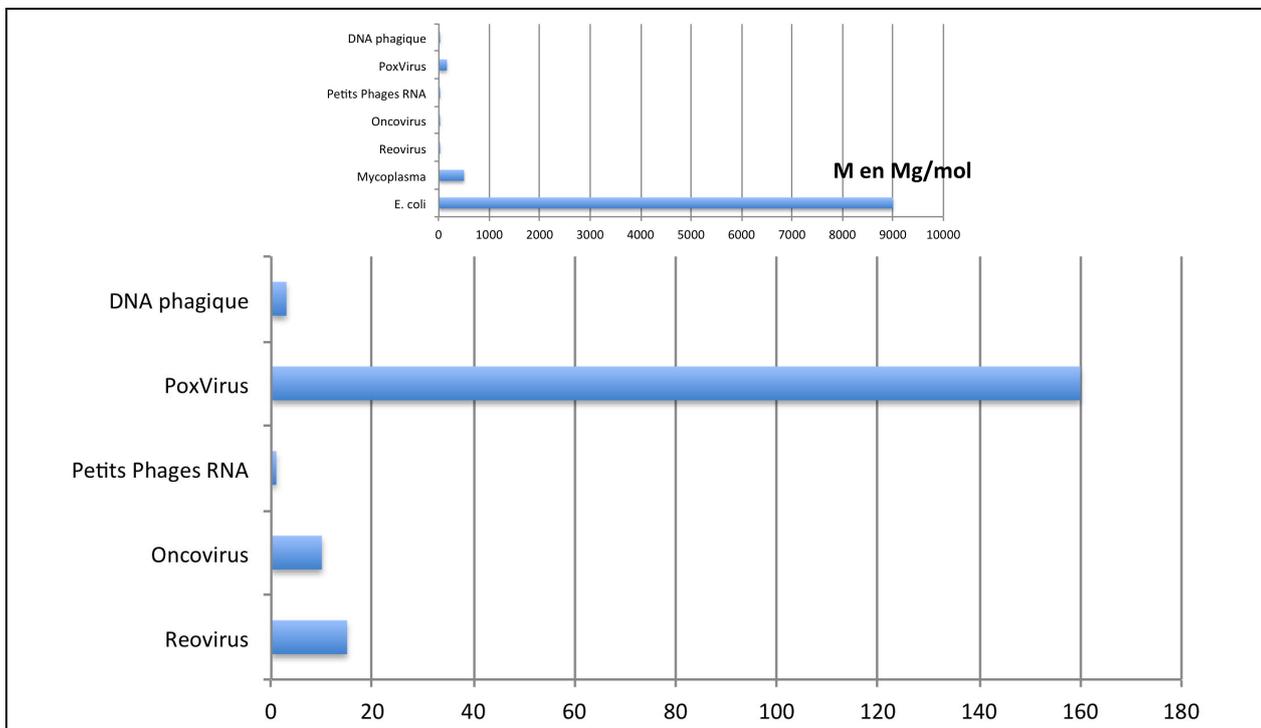


Figure : comparaison de génomes bactériens et viraux (le deuxième graphe détaille les virus du premier)

Le génome viral ne peut s'exprimer que dans une cellule hôte parce qu'il est trop réduit pour s'autosuffire (ce que l'on retrouve chez des bactéries comme les *Chlamydiae*). La synthèse d'ATP est en particulier impossible pour le virus isolé.

Cette expression passe par la synthèse de RNA messagers pour les virus à DNA, puis synthèse des protéines.

Pour les virus à RNA monocaténaire on a deux situations :

- le RNA est lui même un RNA messenger (polarité positive)
- le RNA doit être transcrit pour donner un RNA messenger (polarité négative)

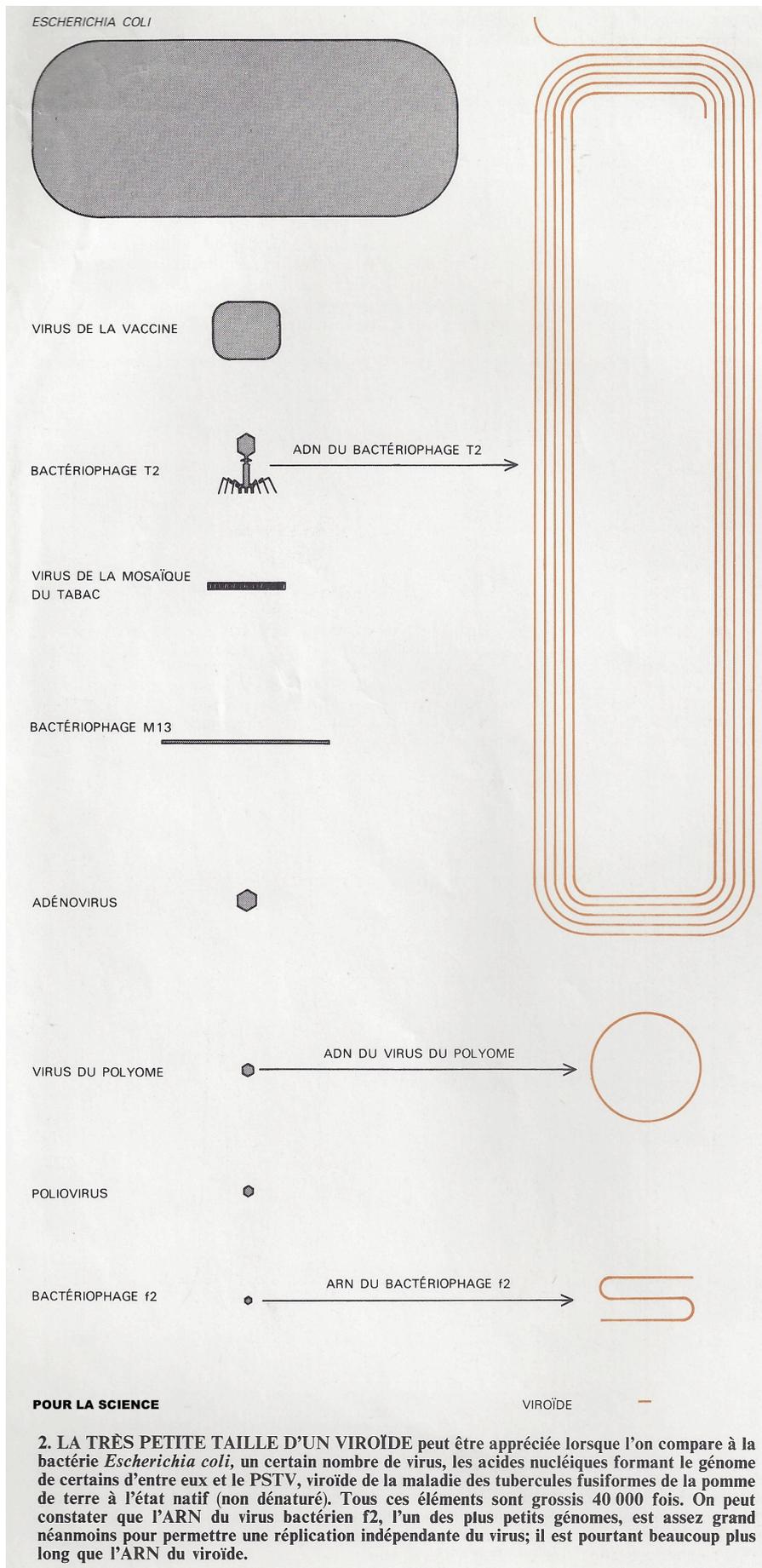


Figure : extrait de Pour La SCIENCE illustrant les tailles de différents êtres vivants

3. ULTRASTRUCTURE DES VIRUS

C'est l'invention du microscope électronique qui nous permet de VOIR les virus pour la première fois.

Les virus sont des structures relativement simples, presque cristallines. On peut alors distinguer trois grands types en fonction de la symétrie de la structure observée :

- des virus en bâtonnet à structure dite hélicoïdale
- des virus de forme cubique à structure dite icosaédrique
- des virus mixtes plus complexes : les bactériophages à queue

Cette symétrie peut être masquée, pour les deux premiers, par l'enveloppe qui entoure la structure de base.

3.1. Nucléocapside à symétrie hélicoïdale

Le modèle majeur de ce type de virus est le MTV ou virus de la mosaïque du tabac, virus très écologique.

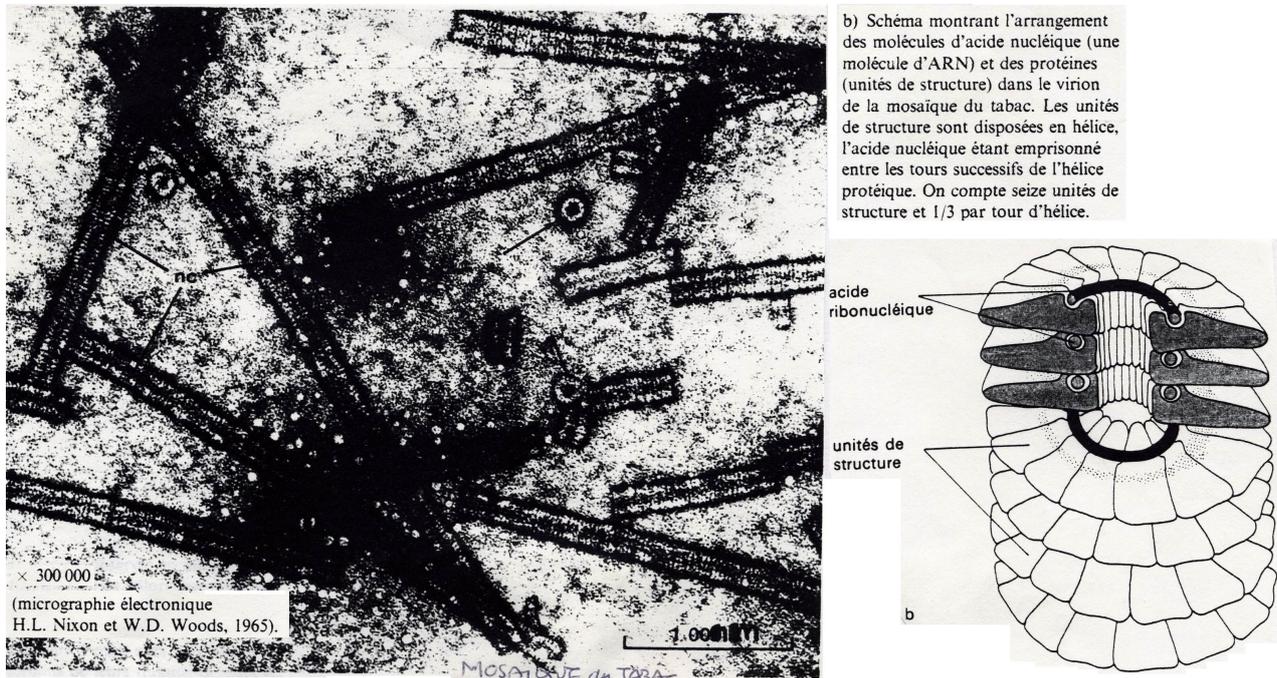


Figure – Virus de la mosaïque du tabac (Berkaloff)

Il est formé d'une baguette cylindrique creuse ressemblant fortement à un flagelle bactérien ou un microtubule eucaryote, de 300 μm de long et de 17 nm de diamètre.

Cette baguette inclue un RNA de $M = 2 \text{ Mg.mol}^{-1}$

Elle est constituée d'une seule protéine de $M = 17\,500 \text{ g.mol}^{-1}$. Ce monomère est répété 2200 fois dans un virus et forme l'hélice à raison de 16,3 protéines par tour d'hélice.

Jusqu'en 1960 aucun virus hélicoïdal animal n'était connu. En effet, ces virus animaux sont toujours enveloppés et l'hélice est, de plus, peu rigide ce qui conduit à une structure globulaire les faisant confondre avec les virus à symétrie cubique.

Ces virus sont ceux de la grippe, les myxovirus, les paramyxovirus.

3.2. Nucléocapside à symétrie cubique

La forme de la capsid est icosaédrique.

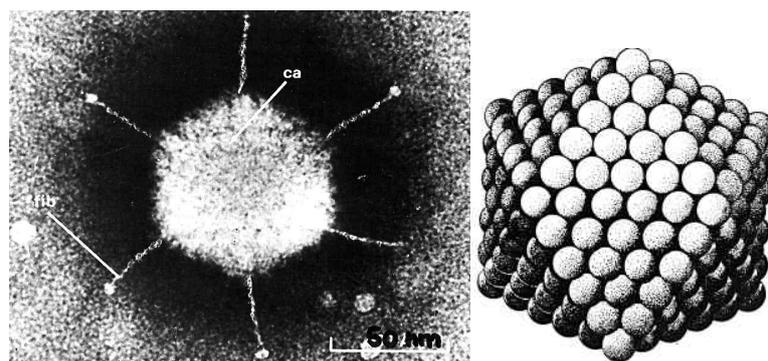


Figure xxx – Adénovirus

L'icosaèdre est un volume (polyèdre) formé de 20 faces égales formées d'un triangle équilatéral. Il possède 12 sommets et 30 arêtes.

Cette capsid est formée par l'assemblage d'unités morphologiques appelées CAPSOMÈRES :

- 252 capsomères pour un Adénovirus
- 70 capsomères pour un Poliovirus.

Au niveau des sommets les capsomères s'assemblent en pentamères (ou pentons)

Au niveau des faces et des arêtes les capsomères s'assemblent en hexamères (ou hexons)

Les capsomères ont souvent la forme de prismes creux avec un canal axial cylindrique.

À l'intérieur de la capsid, on trouve :

- l'acide nucléique (éventuellement plusieurs molécules)
- des protéines internes le plus souvent basiques

L'ensemble est appelé nucléoïde du virion ou core.

Remarque :

La **figure suivante** parue dans l'Opéron, permet de construire une nucléocapsid.

La photocopier sur un carton, découper les contours, plier le long des traits et assembler les diverses languettes sous un triangle marqué de la même lettre en commençant par A et en poursuivant dans l'ordre alphabétique.

L'icosaèdre une fois construit, vérifier qu'il possède :

- 12 sommets, 20 faces, 30 arêtes
- Reconnaître les six axes de symétrie (joignant deux sommets opposés), les dix axes de symétrie 2 (joignant le centre de deux triangles opposés), les quinze axes de symétrie 3 (joignant le milieu de deux arêtes opposées)

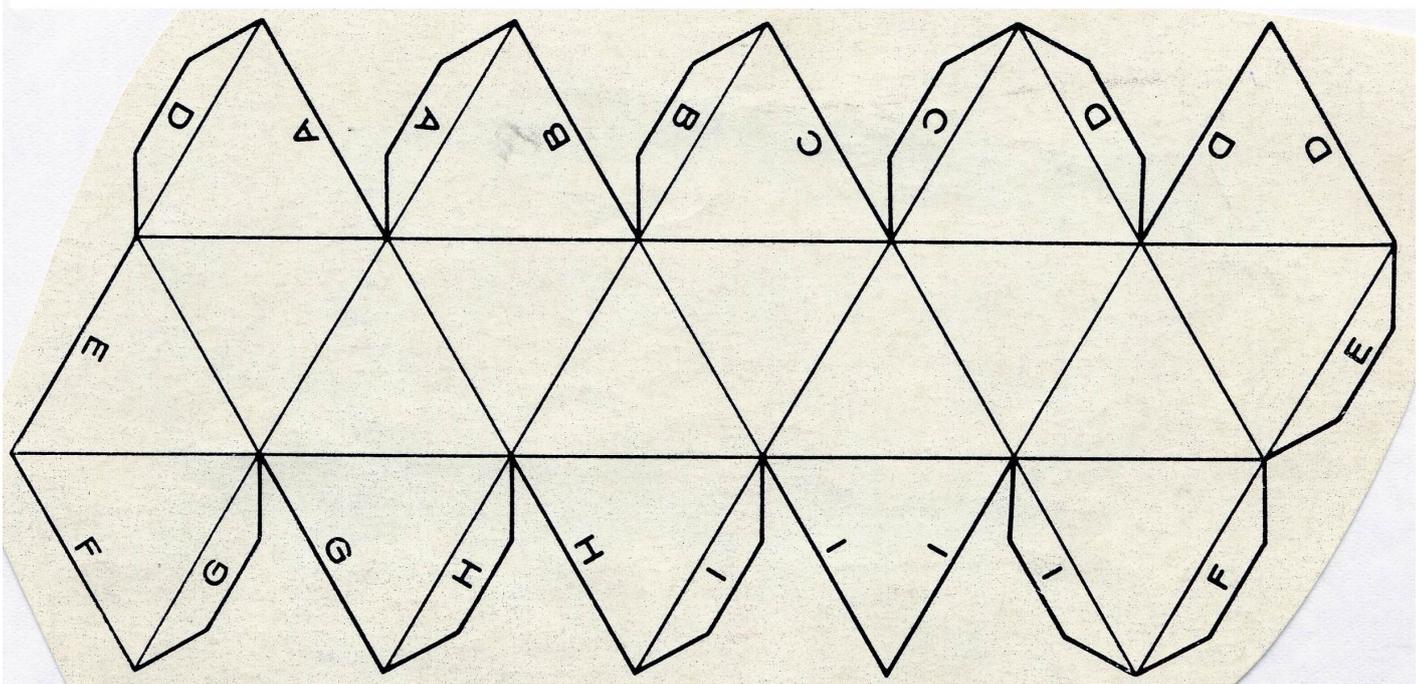


Figure – Un découpage à assembler – dessin paru dans l'OPÉRON

3.3. Enveloppes virales

L'enveloppe virale est de nature membranaire : elle contient des phospholipides, des protéines, ces deux structures portant des polysides.

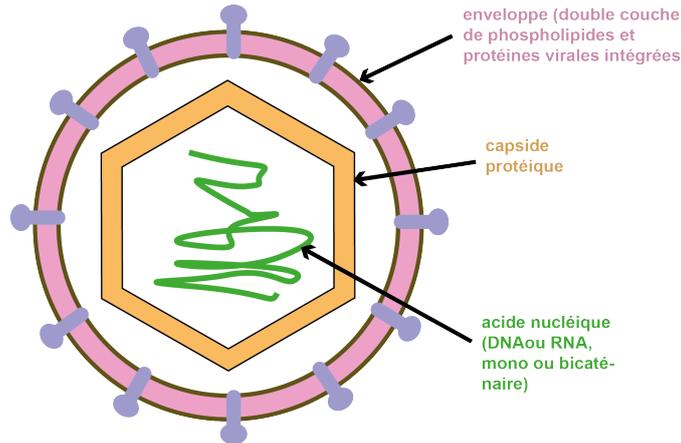


figure xxx –Schéma de virus enveloppé (icosaédrique ou à symétrie cubique)

Cette enveloppe est située en périphérie du virus : elle est donc le support essentiel des épitopes viraux.

La membrane constituant l'enveloppe peut avoir plusieurs origines différentes dans la cellule selon le lieu où le virus emprunte la membrane de la cellule hôte :

- **enveloppe nucléaire** (Herpès virus)
L'assemblage viral se fait dans le noyau. Le virus enveloppé sort alors du noyau pour aller dans le cytoplasme avant de sortir.
- **membranes du Réticulum endoplasmique (RE) ou du Golgi** (*Coronavirus*, *Togavirus* virus de la rubéole)
L'assemblage viral se fait dans le cytoplasme au niveau des systèmes membranaires un peu comme pour les protéines emballées des cellules excrétrices. Le virus enveloppé s'accumule alors dans des vacuoles.
- **membrane plasmique** (*Myxovirus*, *Rhabdovirus*, virus grippal)
L'assemblage viral se fait dans le cytoplasme et le virus s'enveloppe au moment de sa sortie par bourgeonnement.

La membrane constituant l'enveloppe possède des caractéristiques de la membrane d'origine mais est très souvent modifiée par le virus : des protéines virales sont intégrées dans la membrane comme l'hémagglutinine, la neuramidase... qui apparaissent souvent sous forme de spicules à la surface de la membrane et dont les fonctions servent à l'attachement ou au détachement du virus.

Les enveloppes sont en général fragiles vis à vis de la chaleur ou des tensioactifs comme le dioxyde d'éthyle (éthylène), les sels biliaires, les détergents. Il y a une EXCEPTION : le virus de l'hépatite B (HBV) qui s'avère résistant à de nombreux agents : sa manipulation en particulier par l'intermédiaire de sang infecté, suppose donc des précautions particulières.

Les virus enveloppés ne sont normalement jamais retrouvés dans les selles puisque les sels biliaires les détruisent. Toutefois, une sécrétion au niveau du colon peut produire des virus enveloppés dans l'intestin.

La *grippe intestinale* n'existe pas puisque le virus de la grippe, enveloppé, est détruit par ingestion (des crachats) et que sa multiplication n'est possible que dans le tractus respiratoire. Cette dénomination absurde doit être traduite en gastroentérite virale due à de nombreux virus ou des bactéries.

4. DÉFINITION DES VIRUS

Contrairement à l'apparence, définir le terme virus n'est pas simple. Comme d'ailleurs savoir s'ils sont vivants !

Définition de Wolf (1957)

- un virus contient un seul type d'acide nucléique : ADN ou ARN
- l'information génétique portée doit être décodée par une cellule
- le virus nécessite pour son développement un parasitisme intracellulaire absolu
- ils possèdent une structure spécifique qui les oppose aux autres vivants à structure cellulaire, c'est à dire aux cellules pro et eucaryotes

On prendra garde au fait que certaines bactéries sont parasites intracellulaires absolus (*Chlamydiae*, *Mycobacterium leprae*, *Treponema pallidum*...). Elles contiennent toujours DNA et RNA.

Définition proposée

Un virus présente les caractéristiques suivantes :

- il ne contient **qu'un seul acide nucléique**, soit RNA soit DNA.
- c'est un **parasite intracellulaire obligatoire** car incapable de participer au métabolisme énergétique (aucun enzyme du métabolisme n'est produite en particulier pour la synthèse des protéines), détournant l'expression génétique de la cellule hôte.
- il possède un **mode particulier de multiplication** différent de la mitose ou de la multiplication bactérienne comprenant un parasitisme du DNA de l'hôte.
- il est de **petite taille** (inférieure à 0,30 µm environ) et passe au travers des filtres 0,22 µm.
- il présente une structure pratiquement cristalline donc particulièrement bien définie. Cette **structure n'est pas cellulaire**, c'est à dire que même entourée d'une membrane enveloppe, on ne peut pas considérer qu'il s'agisse d'une cellule.

Définition trouvée sur internet

(<http://www.citeweb.net/viro/viro>)

Les virus sont des entités avec des génomes constitués d'éléments d'acide nucléique qui se répliquent à l'intérieur de cellules vivantes en utilisant le machinerie de synthèse cellulaire pour la synthèse d'éléments spécialisés appelés VIRIONS qui sont capables de transférer leur génome à d'autres cellules (virion = particule virale).

Remarque : les virus affectant l'homme sont constitués de gènes très proches des gènes des cellules humaines (et non des gènes bactériens)

Virus et vie

Savoir si un virus est vivant est une question bien délicate...

Une réponse sûre à la question n'est pas possible pour de multiples raisons et l'on doit donc admettre des points de vue différents.

Personnellement, il me semble que l'on doit partir d'une définition de la "vie" ou d'un "être vivant". Un être vivant est un être qui se multiplie... contrairement à un minéral. Dans ce cadre, un virus, même s'il lui faut trouver une machinerie cellulaire, est capable de multiplication, et peut donc être considéré comme vivant. Bien sûr, il y a toujours des limites : le plasmide autorépliquatif est-il vivant, les virus au génome très réduit peuvent-ils être considérés comme vivants...

Le caractère de parasite intracellulaire obligatoire des virus est partagé par des bactéries comme les rickettsies.

La dépendance alimentaire de nombreux êtres vivants, en particulier les animaux et donc l'homme, est assez générale...

L'absence de métabolisme énergétique est retrouvée chez certaines bactéries (Rickettsies ?).

Il me semble donc que les virus, légalement considéré comme des **microorganismes**, peuvent être considérés comme vivants (aux limites du vivants) et qu'on peut donc les tuer !!!

Remarques

Les virus atteignent toutes les cellules eucaryotes ou procaryotes, y compris les archées. On divise donc le monde des virus en fonction des hôtes avec :

- les virus animaux (avec les virus de vertébrés et les virus des invertébrés)
- les virus végétaux
- les virus des champignons
- les virus des protozoaires
- les virus des procaryotes ou bactériophages

Certains virus, comme certains parasites animaux, se partagent entre une vie chez l'animal vertébré et une vie chez l'insecte vecteur. (fièvre jaune, etc...) Ils ont peut-être alors un rôle dans les échanges de DNA entre espèces.

On ne considère pas comme virus des RNA seuls (viroïdes végétaux), ni d'autres acides nucléiques capables de multiplication ou d'infection. (plasmides, transposons) ni les [prions](#) (considérées actuellement comme des protéines infectieuses).

5. CLASSIFICATION DES VIRUS

Elle est basée sur quatre principaux critères depuis 1960 (classification de LWOFF, HORNE et TOURNIER) :

- nature de l'acide nucléique (DNA ou RNA)
- symétrie de la nucléocapside (Hélicoïdale ou Cubique)
- présence d'une enveloppe (Enveloppé ou Non enveloppé (virus nu))
- nombre de capsomères (virus C) ou diamètre de la nucléocapside (virus H)

Depuis 1975, un comité international classe en famille / sous famille / genres / espèce

Famille	Acide nucléique	Taille (nm)	symétrie et enveloppe	genre	exemples de virus
<i>Adenoviridae</i>	ADN	70-90 nm	cubique non enveloppé	Adénovirus	conjonctivites et rhumes
<i>Papovaviridae</i>	ADN	45 nm	cubique non enveloppé	Polyomavirus Papillomavirus	Virus BK et JC Virus des papillomes (verrues, condylomes génitaux)
<i>Herpesviridae</i>	ADN	150-200 nm	cubique enveloppé	Herpesvirus	Virus Herpes simples Virus Varicelle-Zona, Cytomegalovirus Virus d'Epstein-Barr (MNI)
<i>Poxviridae</i>	ADN	200 x 300 nm	complexe enveloppé	Poxvirus	Virus de la Variole Virus de la Vaccine Virus du Molluscum contagiosum
<i>Hepadnaviridae</i>	ADN (circulaire)	40 nm	cubique enveloppé	Hepadnavirus	Virus de l'hépatite B (HBV ou VHB)
<i>Parvoviridae</i>	ADN (monobrin)	20 nm	cubique non enveloppé	Parvovirus	Virus B19 (homme : tableau de rubéole)
<i>Picornaviridae</i>	ARN +	20-30 nm	cubique non enveloppé	Enterovirus Hepatovirus Rhinovirus	Poliovirus Coxsackie virus A et B, Echovirus Enterovirus 68-71 Virus de l'hépatite A (HAV ou VHA) Virus de rhumes
<i>Caliciviridae</i>	ARN +	40 nm	cubique non enveloppé	Calicivirus	Virus de Norwalk (gastroentérites)
<i>Coronaviridae</i>	ARN +	80-120 nm	hélicoïdale enveloppé	Coronavirus	(rhumes, gastroentérites)
<i>Togaviridae ou Flaviviridae</i>	ARN +	40 nm	cubique enveloppé	Flavivirus Alphavirus Rubivirus Hepcivirus	Virus de la fièvre jaune Virus de la dengue Virus de la rubéole Virus de l'hépatite C (HCV ou VHC)
<i>Reoviridae</i>	ARN (double brin segmenté)	60-80 nm	cubique non enveloppé (double capsid)	Reovirus Rotavirus	gastroentérites
<i>Orthomyxoviridae</i>	ARN - (segmenté)	80-120 nm	hélicoïdale enveloppé	Influenzavirus	Virus de la grippe
<i>Paramyxoviridae</i>	ARN -	150-300 nm	hélicoïdale enveloppé	Pneumovirus Paramyxovirus Morbillivirus	Virus respiratoire syncitial Virus parainfluenza Virus des oreillons Virus de la rougeole
<i>Rhabdoviridae</i>	ARN -	60 x 180 nm	hélicoïdale enveloppé	Lyssavirus Vésiculovirus	Virus de la rage Virus de la stomatite vésiculeuse
<i>Filoviridae</i>	ARN -	80 x 850 nm	enveloppé	Filovirus	virus d'Ébola Virus de Marbourg
<i>Bunyaviridae</i>	ARN - (segmenté)	90-120 nm	cubique enveloppé	Bunyavirus Phlebovirus Nairovirus Hantavirus	virus de la fièvre de la vallée du Rift virus de la fièvre hémorragique Crimée-Congo virus Hantaan (fièvre hémorragique)
<i>Arenaviridae</i>	ARN -	50-300 nm	? enveloppé	Arenavirus	Virus de la chorioméningite lymphocytaire Virus de Lassa
<i>Retroviridae</i>	ARN	100 nm	? enveloppé	Oncornavirus Lentivirus	Virus oncogènes à ARN (HTLV) Virus du sida (HIV ou VIH)

Note : deux types de sigles peuvent être rencontrés... soit en anglais soit en français. Ex : HIV ou VIH.

Nous avons clairement choisi la nomenclature en anglais qui évite de parler de VIH et SIV (pour le virus simien), car les documents en français ne francisent pas tous les sigles.

6. INTRODUCTION À L'ÉTUDE DES CYCLES

Dans un premier temps doit se dérouler le contact entre le virus, libre au dehors (virion), donc exposé directement au système immunitaire, et la cellule qu'il infecte.

Il y aura donc :

- **Fixation du virus sur un récepteur spécifique de la membrane externe de la cellule.**
L'absence de récepteur provoque la résistance au virus du type cellulaire correspondant.
- **Pénétration virale selon différents modes :**
 - pour les virus **nus** : phagocytose puis transfert vers d'autres compartiments cellulaires ou libération dans la cytoplasme
 - pour les virus **enveloppés**:
 - fusion de l'enveloppe virale avec la membrane puis libération de la nucléocapside dans le cytoplasme
 - phagocytose du virus puis fusion de l'enveloppe avec la membrane de la vacuole et libération cytoplasmique ou dans un autre compartiment cellulaire
- **Actions du virus qui dépendent de la cellule. En effet, les interactions entre le virus et la cellule infectée peuvent être de plusieurs ordres :**
 - interaction **productive** : de nombreux virus sont produits
 - interaction **abortive** : la cellule ne produit pas de virus, soit parce qu'il n'y a pas de pénétration, soit parce que la cellule s'oppose aux mécanismes mis en place par le virus, soit parce que la cellule meure avant que le virus ne se soit multiplié. (cellules non permissives)
 - interaction **intégrative** : le génome viral s'intègre au DNA cellulaire, ou persiste dans les cellules comme épisome.

S'ajoutent évidemment les réactions de l'hôte ou de la cellule hôte qui influent sur le cycle viral.

Pour "voir" les différents cycles possibles, vous pouvez suivre les exemples suivants :

- cycle d'un virus à RNA positif nu : poliovirus
- cycle d'un virus à RNA négatif enveloppé : virus grippal
- cycle d'un virus à DNA bicaténaire : herpèsvirus
- cycles de virus atteignant le foie : virus des hépatites
- cycle d'un rétrovirus (à RNA) : virus du sida (HIV)

4. La lutte contre les virus et les viroses

Naturellement, l'homme résiste à de nombreux virus, même si les épidémies sont parfois très meurtrières. Si la grippe a tué 20 à 50 millions de personnes au sortir de la guerre de 1914-1918, il n'en reste pas moins de nombreux survivants. Les défenses naturelles sont donc importantes et la "vaccination" naturelle très importante dans cette lutte.

1. COMMENT L'INDIVIDU LUTTE-T-IL NATURELLEMENT CONTRE LES VIROSES ?

Le système immunitaire met en jeu des moyens non spécifiques comme les interférons et des moyens spécifiques classiques.

1.1. Les interférons (IFN)

Les interférons sont des glycoprotéines cellulaires capables de rendre réfractaires à l'infection des cellules saines de la même espèce. Trois types d'interférons existent, codés par des gènes du chromosome 9 :

- interféron α ou interféron leucocytaire produit par les leucocytes et les cellules spléniques. $M = 15 \text{ à } 21 \text{ kg} \cdot \text{mol}^{-1}$. Produit par 18 gènes situés sur le chromosome 9
- interféron β ou interféron fibroblastique = INF β produits par les autres cellules somatiques. Glycoprotéine de $M = 20 \text{ kg} \cdot \text{mol}^{-1}$.
- interféron γ = interféron immun - INF γ produit par les lymphocytes T lors de la réponse immunitaire.

Les inducteurs de la production d'interférons

Les inducteurs de la synthèse des interférons sont :

- Les **virus vivants** quand ils pénètrent dans une cellule déclenchent la synthèse de l'interféron. Un des meilleurs inducteurs est de RNA bicaténaire. Ce RNA est présent dans le cas de virus à RNA bicaténaire mais aussi lors de la replication du RNA monocaténaire (virus à RNA + ou -).
- Certains **protozoaires** (*Toxoplasma*, certains *Plasmodium*) ou certaines bactéries (*Brucella*, Rickettsies) font de même.
- Certaines **macromolécules** ont le même pouvoir (PHA ou phytohémagglutinine, LPS de certains Gram négatif)

L'actinomycine D (inhibiteur de la synthèse des RNA) et la cycloheximide ou actidione (inhibiteur de la synthèse protéique) empêchent la synthèse d'interféron : les inducteurs agissent probablement en dérégulant les gènes responsables de la synthèse d'interféron.

Mode d'action des interférons

Les interférons :

- **Activent la synthèse de protéines antivirales cellulaires** lorsqu'ils se fixent sur la membrane de la cellule infectée ou aux cellules voisines. Un récepteur spécifique est nécessaire, codé par le chromosome 21. Ces protéines antivirales empêchent la synthèse des protéines virales en bloquant la traduction de la façon suivante :
 - Dégradation des RNA : le système d'activation déclenche la synthèse d'un 2,5 oligo A (2',5' ppA(pA) n avec $n=2$ ou plus) qui active une RNase L dégradant tous les RNA donc RNA viraux (constitutifs ou messagers).
 - Blocage de facteurs de traduction : le système d'activation induit la synthèse d'une protéine kinase de $67 \text{ kg} \cdot \text{mol}^{-1}$ qui phosphoryle le facteur EF2 de traduction le rendant inactif.
- **Augmentent la quantité de molécules membranaires de CMH de classe I** facilitant la présentation des peptides antigéniques viraux.
- **Diminuent la vitesse de croissance des cellules** (normales et tumorales) d'où une utilisation dans la lutte contre les cancers.
- **Activent, pour α et β , comme interleukines, la réponse immunitaire** c'est à dire :
 - augmentent l'activité cytotoxique des Tc, cellules NK

- augmentent l'activité phagocytaire des macrophages (le MAF pourrait être l'interféron γ)
- **Pourraient déclencher l'apoptose cellulaire** donc la mort de la cellule avant qu'elle ne s'engage à la multiplication virale. L'apoptose est un processus complexe et régulé. Les facteurs déclenchants provoquent le détachement du support, la disparition de l'enveloppe nucléaire, le clivage de la chromatine, la fragmentation de la cellule, tout cela sans trous dans la membrane ce qui évite la réaction inflammatoire. Un marquage cellulaire au niveau des phospholipides conduit les macrophages à éliminer la cellule mourante ou ses fragments. (voir Opéron n°10)

L'utilisation thérapeutique de l'interféron se heurte à plusieurs écueils :

- La production de l'interféron (par génie biologique) réalisée, mais coûteuse.
- Les effets secondaires qui limitent l'utilisation antivirale et anticancéreuse.
- Son action importante surtout en début d'infection ce qui suppose une utilisation très précoce.

1.2. Les cellules de la réponse non spécifique

Ce sont les cellules NK (*Natural Killers*) qui peuvent éliminer les cellules infectées. Le mécanisme pouvant mettre en jeu ces cellules n'est pas clair, ni d'ailleurs le degré de non spécifique.

1.3. Immunité spécifique

Les virus sont évidemment des structures antigéniques qui vont déclencher une réaction immunitaire :

- Soit extracellulaire lorsque le virus est libre donc contre le virus lui-même
- Soit intracellulaire lorsque le virus est dans la cellule, en raison de l'expression de protéines virales sur la membrane plasmique de la cellule hôte.

Les virus seront donc éliminés par :

- des **immunoglobulines spécifiques** qui agissent sur les virus libres donc limitent l'infection de nouvelles cellules avec l'aide du complément, elles peuvent lyser les virus enveloppés.
- des **lymphocytes T CD8**, tueurs des cellules infectées lorsqu'elles présentent les antigènes viraux à leur surface associés au CMH 1. Ce mode est un mode très important de lutte contre les infections. On remarquera qu'il est parfois mis en cause dans les mécanismes immunopathologiques en particulier les hépatites, quand les lymphocytes tuent sans discernement cellules infectées et saines.

1.4. Remarque

La lutte contre les virus peut utiliser des petits RNA (si virus à RNA) complémentaires du virus et fabriqués par la cellule. L'appariement entre le RNA cellulaire et le RNA viral conduit, par l'action d'un enzyme cellulaire, à la destruction de ces RNA.

2. THÉRAPEUTIQUES CONTRE LES VIROSES

2.1. Chimiothérapie des viroses

Le métabolisme de la cellule eucaryote ne doit pas être trop atteint par le traitement alors que justement certains enzymes de la cellule infectée sont utilisés par le virus. **L'arsenal chimique contre les virus est toutefois de moins en moins réduit** et l'industrie pharmaceutique produit de plus en plus de molécules antivirales en cherchant les cibles spécifiques. Certaines d'entre-elles sont parfois très médiatisées, comme :

- l'**acyclovir**, nucléotide synthétique, contre l'herpès, utilisé en pommade,
- l'**AZT** contre la transcriptase réverse du HIV,
- des **antiprotéases** qui empêchent la production des protéines virales du HIV à partir du précurseur.
- des **interférons** (α) utilisés dans l'herpès (kératite herpétique, hépatite B et C, condylomes à papillomavirus).

Consulter, par exemple, le site : www.pharmacorama.com/index.php ou <http://www.chups.jussieu.fr/polys/viro/oldpoly/POLY.Anx.D.html>

2.2. Immunothérapie

2.2.1. Injection d'Ac (sérothérapie)

Comme pour de nombreuses maladies infectieuses on utilise les anticorps produits par d'autres individus pour lutter contre les viroses.

2.2.2. Vaccination

La **vaccination** représente certainement le moyen thérapeutique majeur utilisé préventivement en général ou parfois curatif (rage).

On utilise :

- des **virus vivants avirulents** (mutants ou proches) très souvent car ils sont de bons immunogènes (Vaccine (pour Variole), Rougeole, Rubéole, Oreillons, Fièvre jaune...)
- des **virus tués** (Polio, Grippe...) (tués si l'on considère les virus vivants ou inactivés si l'on ne considère pas que les virus sont vivants)
- des **fractions virales** (hépatite B) obtenues par génie génétique le plus souvent.
- des **virus vivants recombinés** (recombinant du virus de la vaccine pour la rage destiné aux renards)

On remarquera que la vaccination date de 1798 quand Jenner vaccine contre la variole (à l'aide du virus de la vaccine ou cow-pox) et de 1884 quand Pasteur vaccine contre la rage



2.3. Prophylaxie

La prophylaxie est très difficile pour de nombreuses viroses qui sont pratiquement pandémiques (rougeole, varicelle?). On peut toutefois :

- **lutter contre le péril fécal** (polio, hépatite A,?),
- **lutter contre le péril sexuel** (HBV, HIV?),
- **arrêter les zoonoses transmissibles** par l'abattage des animaux malades (fièvre aphteuse, rage?),
- **lutter contre les vecteurs** (fièvre jaune, chikungunya, dengue?)

On peut espérer limiter la transmission de virus respiratoires par le port de masque... mais cela reste bien illusoire.

Remarque : le risque transfusionnel

(Le Monde du 8 novembre 1997) d'après le Comité d'éthique de la Transfusion

Comme de nombreux agents infectieux, les virus peuvent être transmis par le sang (ou les fractions obtenues à partir du sang). La recherche des virus dans le sang est limitée aux virus des hépatites B et C, du virus du sida, des virus HTLV.

Le tableau suivant montre les valeurs de risques dans la transfusion pour les différents risques que cette technique comporte :

type de risque	valeur du risque
incompatibilité ABO	1 / 53 000
anticorps irréguliers	1 / 47 000
HIV (sida)	1 / 700 000
HBV (hépatite B)	1 / 120 000
HBC (hépatite C)	1 / 150 000
HTLV	1 / 3 000 000

On remarquera que le risque viral, dans la transfusion, est mineur par rapport au risque, moins souvent évoqué, d'erreur humaine portant sur les incompatibilités immunologiques.

5. Diagnostic des viroses

(NE PAS OUBLIER QUE LE PUBLIC CONCERNÉ EST LES TECHNICIENS DE LABORATOIRE ET QUE L'AUTEUR N'EST PAS MÉDECIN !!!)

L'**examen clinique**, avec la fièvre, les pustules, les rougeurs et bien d'autres signes, est, dans le cas des viroses, d'une grande importance et très souvent suffisant. Le rapprochement avec les épidémies en cours confirme alors le diagnostic.

Il faut parfois aller plus loin et nommer ou identifier le virus en cause pour :

- **Affirmer son rôle effectif** dans la pathologie rencontrée. C'est particulièrement important dans le cas de patients pour lesquels les viroses sont graves ou peuvent être graves (personnes âgées, immunodéprimés, patients atteints de SIDA, greffés ou futurs greffés, nourrissons nés de mères porteuses de virus), ou pour la détection chez des porteurs asymptomatiques. Dans ce cas il y a lieu de procéder à la recherche virale dans le prélèvement biologique adéquat et de réaliser un prélèvement de sérum qui sera conservé par congélation pour que l'analyse réalisée 15 jours plus tard puisse comparer les taux sériques des Anticorps recherchés.
- **Permettre la conduite d'opérations prophylactiques collectives ou individuelles** (cas de la rubéole pour les femmes enceintes, de nombreux virus en cas de greffe ou de transfusion, de la poliomyélite, du sida...).
- **Permettre la conduite du traitement et donner un pronostic de l'affection.**
- **Surveiller une épidémie** (identification du virus et découverte éventuelle de nouveaux virus comme le SARS) **et préparer les vaccins utiles** (cas de la grippe).

Comme pour toutes les infections, nous disposons de deux moyens fondamentaux :

- **Examen direct classique** : mise en évidence d'un virus ou de l'un de ses constituants dans un produit pathologique.
- **Examen indirect rapide** : titrage des Ac antiviraux apparus dans le sang à la suite de l'infection.

1. MISE EN ÉVIDENCE DIRECTE DES VIRUS OU DE LEURS PRODUITS

Différentes méthodes permettent la mise en évidence des virus. N'oublions pas l'importance de la **sécurité** dans la manipulation. Le prélèvement doit être de qualité et adapté aux techniques : pour la fluorescence les cellules ne doivent pas être altérées par la congélation, pour la culture mieux vaut aller très vite ou congeler sauf pour certains virus comme le CMV, pour la biologie moléculaire aussi la vitesse est importante afin d'éviter l'action rapide des RNAses.

1.1. Sécurité

La manipulation de virus par les laborantins impose, comme c'est le cas pour tous les produits pathologiques, des précautions importantes, tout particulièrement en cas de culture du virus, **la quantité étant alors importante**. Certains virus nécessitent l'utilisation d'installations de sécurité particulière type **L3 ou L4** (NSB3 ou NSB4 pour les niveaux de sécurité).

Les virus courants seront manipulés **sous Poste de sécurité microbiologique avec port de gants, de masque et de lunettes**. La lutte ainsi réalisée contre les aérosols est ici très importante. Il ne faut toutefois pas exagérer les risques encourus dans le cadre d'une manipulation responsable.

1.2. Utilisation du microscope électronique

La microscopie électronique est rarement utilisée en pratique courante mais c'est parfois la seule possibilité de mise en évidence de virus et c'est la base du diagnostic en recherche fondamentale. La résolution est de l'ordre du nm.

Il est nécessaire de préparer l'échantillon à observer par "coloration", généralement réalisée par des métaux lourds comme l'or, le tétraoxyde d'osmium, l'acétate d'uranyle.

Utilisation : mise en évidence de virus des gastroentérites, de pox-virus, de *Molluscum contagiosum*, d'herpesvirus chez les immunodéprimés...

1.3. Utilisation de techniques immunologiques

Des anticorps peuvent être fabriqués contre des virus par vaccination ou par culture d'hybridomes. On dispose d'un certain nombre de ces anticorps qui permettent, grâce à la spécificité de leur action, une mise en évidence rapide de virus dans un produit biologique. Il est parfois possible de ne mettre en évidence qu'une partie (un antigène) du virus (voir Hépatite B).

Les techniques utilisées sont basées sur la mise en évidence de la réaction par **immunoenzymologie**, **immunochromatographie**, par **immunofluorescence** ou à l'aide de particules de latex sensibilisées. La chimiluminescence est aussi utilisée.

- immunoenzymologie très nombreux virus... (hépatites, HIV...)
- immunochromatographie : qui se généralise pour de très nombreux virus
- immunofluorescence nombreux virus respiratoires
- latex sensibilisés Rotavirus dans les selles

Le **Western Blot** est très utilisé pour confirmer un test positif, comme par exemple pour HIV.

1.4. Utilisation de techniques de biologie moléculaire

L'amplification du génome est la seule technique applicable dans certains cas (hépatite C) ou une technique très efficace dans d'autres (hépatite B, SIDA, CMV, HHV8, VZV, EBV, Entérovirus, Papillomavirus...).

Elle peut être quantitative (PCR en temps réel) et permettre un typage viral.

Pour cela il faut disposer d'**AMORCES** constituées de brins de DNA courts et spécifiques du DNA recherché et du protocole adapté. Une fois l'amplification réalisée, la mise en évidence du DNA cible recherché sera réalisée par l'addition d'une **SONDE** spécifique si possible différente des amorces. Pour les virus à RNA, une étape de transcription inverse permet de suivre la même méthode.

Dans le cas des HPV (Human Papillomavirus), deux sondes permettent le typage : l'une détecte les types viraux associés au cancer de l'utérus (16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56) et l'autre les types bénins (6, 11, 42, 43, 44).

L'amplification génique devient la **technique de choix de la virologie** de par son faible seuil de détection, la possibilité de quantifier, sa rapidité de mise en oeuvre.

1.5. Utilisation de la culture puis de la mise en évidence des effets cytopathogènes

La réalisation de l'isolement viral sur culture cellulaire est une **opération délicate, longue (2 à 21 jours), parfois dangereuse**. Elle nécessite un laboratoire très organisé et du personnel très compétent. Le respect des procédures est essentiel à l'efficacité de la recherche. Elle reste la technique de référence mais les difficultés évoquées de sa mise en oeuvre limitent considérablement son utilisation en routine.

La culture est réalisée essentiellement sur culture de cellules sauf

- pour la grippe dans les laboratoires de référence, qui utilisent un œuf embryonné de 10 jours,
- pour le diagnostic d'infections à Coxsackies virus A et B utilisant l'injection intracrânienne à des souriceaux nouveau-nés.

Le prélèvement

C'est la première opération, et une des plus importante puisque sa qualité, comme toujours en biologie, conditionne la suite. Pour le recueil des prélèvements :

- les **écouvillonnages** réalisés pour récupérer les sécrétions respiratoires (nasales ou trachéo-bronchiques ou bronchiques), conjonctivales, les ulcérations sont introduits dans un milieu de transport semi-mou : gélose Charbon.
- les **aspirations et sérosités** des sécrétions respiratoires, les urines sont recueillies dans du Hank's
- les **selles** recueillies sont introduites dans un flacon stérile et l'addition de milieu de transport n'est pas obligatoire.

Quant au transport des prélèvements, il convient de les transmettre rapidement, **toujours au froid (4°C)** dans des conditionnements spéciaux. La fiche de renseignements est essentielle pour orienter les recherches virales. Elle comprendra l'âge du malade, la nature des produits pathologiques recueillis, le délai écoulé entre le début des symptômes et la récolte des échantillons, le ou les syndromes cliniques observés.

Cultures

Les cultures sont réalisées en tubes sur cellules MRC5 (culture de nombreux virus sur ces cellules en lignée semicontinue provenant de fibroblastes embryonnaires de poumon) ou sur cellules VÉRO, HÉLA,... Un traitement préalable de l'échantillon peut permettre une **décontamination microbienne**. Les milieux de culture sont additionnés d'antibiotiques antibactériens et antifongiques si nécessaire.

Lecture des tubes, lames ou boîtes ensemencés et exemples

Elle se fait au microscope inversé en recherchant les modifications morphologiques des cellules spécifiques d'un virus ou d'une famille de virus, autrement dit en recherchant l'**effet cytopathogène ou ECP (ou cytopathique)**. Les différentes anomalies à voir sont :

- la formation de **syncytiums** (cellules plurinucléées)
- **arrondissement cellulaire**
- **réfringence** cellulaire
- l'**agrégation des cellules infectées, réfringentes, souvent détachées**
- la présence de **vacuoles**
- la **place de la chromatine dans le noyau et son aspect**
- etc...

Quelques exemples d'effets cytopathogènes :

1- Cas de l'Herpes virus simplex (HSV) ou du CMV

À l'examen direct ou Après coloration

- augmentation de taille
- déformation de la cellule contenant plusieurs noyaux (sur cellules Véro) .
- cellules réfringentes groupées en amas (grappe de raisin et se détachant du tapis cellulaire) Cellule avec inclusion virale éosinophile intranucléaire. La chromatine est repoussée en périphérie groupée en mottes, tout l'intérieur du noyau étant occupé par les inclusions virales.

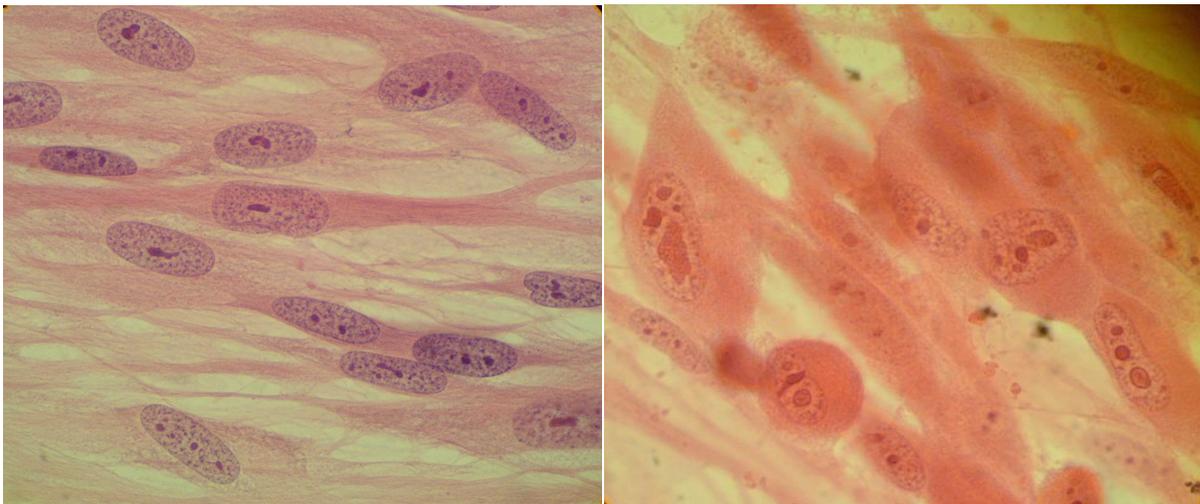


Figure xxx- à gauche cellules normales – à droite cellules MRC5 infectées par un herpes-virus, CMV (photographies jnj réalisées grâce à l'extrême gentillesse et compétence de techniciens de laboratoire de l'hôpital Robert BALLANGER d'Aulnay sous bois)

2- Cas de l'Adénovirus

À l'examen direct ou Après coloration

- attaque uniforme du tapis cellulaire et rétraction du cytoplasme induisant un maillage du tapis cellulaire donnant un aspect en filet de pêche sur cellules Véro
- cellule avec inclusion centro-nucléaire basophile avec tout autour des inclusions virales éosinophiles conférant au noyau un aspect en cible , d'où le nom de cellule en cible

3- Cas de l'Entérovirus

À l'examen direct Après coloration

- attaque uniforme du tapis cellulaire
- cellules infectées diminuées de taille cellule avec inclusion virale éosinophile intracytoplasmique refoulant le noyau apparaissant basophile à la périphérie. On parle de cellule à noyau en béret basque

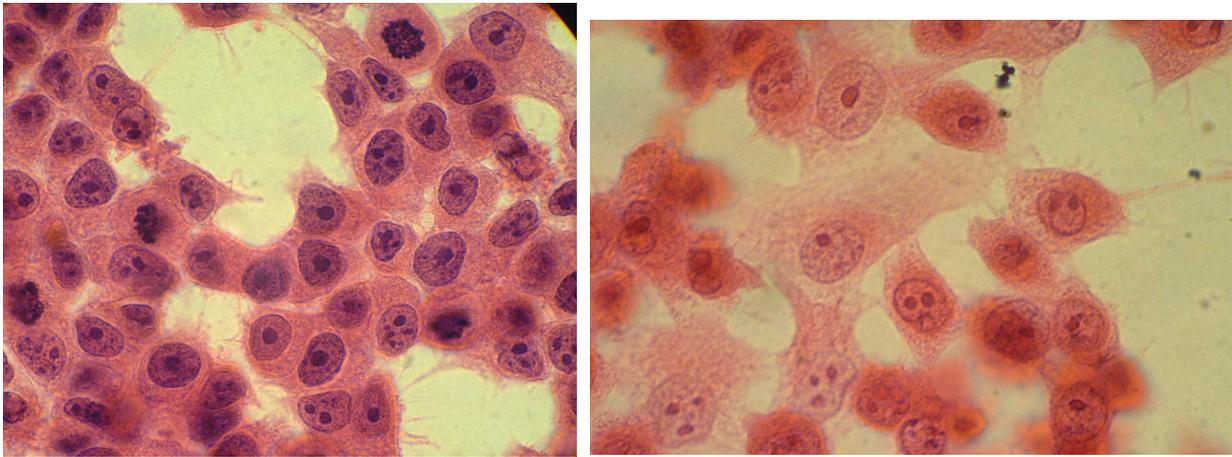


Figure xxx- à gauche cellules normales – à droite cellules KB2 infectées par un enterovirus (photographies jnj réalisées grâce à l'extrême gentillesse et compétence de techniciens de laboratoire de l'hôpital Robert BALLANGER d'Aulnay sous bois)

Conclusion

L'isolement du virus est en faveur du diagnostic d'infection virale.

Mais si le résultat est négatif, on ne peut pas exclure totalement l'intervention d'un virus car :

- l'isolement peut être techniquement difficile à réaliser (virus de la rubéole, de la rougeole, adénovirus)
- le prélèvement a pu être réalisé trop tardivement après le début de la maladie (ceci est surtout fréquent chez l'adulte)

1.6. Typage viral

L'identification peut être précisée par typage. Dans ce cas, on utilise souvent la neutralisation de l'effet cytopathogène par l'utilisation d'anticorps ajoutés au milieu ou traitant au préalable la culture virale.

1.7. Génotypage viral

Les virus sont souvent très variables : le séquençage de l'acide nucléique peut permettre l'identification des génotypes (voir HIV, HBV...).

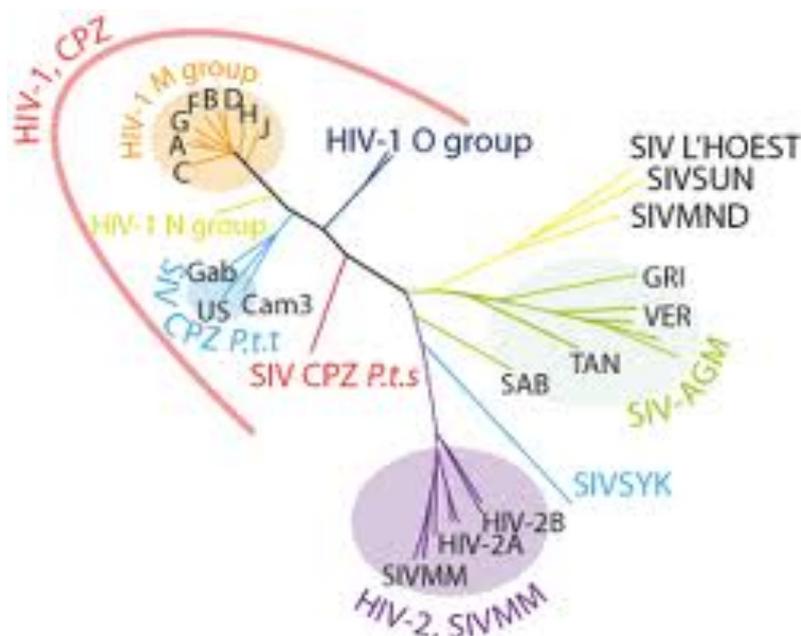


Figure xxx – Phylogénie du virus HIV et du virus du singe SIV

Dans le cas de HIV/SIV, le génotypage permet de montrer la parenté entre le virus humain et le virus simiesque. Il permet aussi de distinguer deux grands types (1 et 2). Les sous-types peuvent être rapprochés de régions géographiques.

2. MISE EN ÉVIDENCE OU TITRAGE DES ANTICORPS

Le diagnostic immunologique direct ou indirect est évidemment **le plus utilisé** en raison d'avantages importants :

- résultat exploitable **quelques heures** après la demande de l'examen
- technique de réalisation **économique**
- **nécessité d'aucune précaution particulière de recueil** ou de **transport** des échantillons de sang ou de sérum.

Notons toutefois un inconvénient majeur : entre le contagé (transmission) et l'apparition des anticorps, un certain délai s'écoule. C'est la fenêtre de séronégativité.

Il faut souvent, pour un diagnostic viral, faire deux titrages :

- titrage sur un échantillon recueilli précocement
- titrage sur un échantillon recueilli tardivement et comparer les deux résultats.

Plusieurs techniques peuvent être mises en jeu :

- **neutralisation de l'ECP du virus** : les Ac sériques éventuellement présents, mélangés à la suspension virale, neutralisent l'ECP d'une culture virale (en oeuf embryonné, sur animal entier ou sur culture de cellules) en empêchant la pénétration du virus par l'agglutination. Technique lourde et coûteuse.
- **fixation du complément** (Ac + Ag viraux et complément : activation du complément puis addition d'hématies de mouton recouvertes d'Ac anti hématies de mouton (sensibilisées) dans des conditions non agglutinantes. Si le complément est activé (présence d'Ac) il ne peut plus être activé et ne peut donc lyser les hématies. Si le complément n'est pas activé, il peut l'être par les complexes hématies-Ac anti-hématies et il y a hémolyse)
- **inhibition de l'hémagglutination** (voir sérodiagnostic de la rubéole)
- **immunofluorescence**
- **immunoenzymologie et l'immunochromatographie techniques de choix aujourd'hui**

6. Virus et cancers

Note : l'approche du cancer est ici fort simplifiée et mériterait une critique active !

1. DES VIRUS PROVOQUENT LE CANCER

Le cancer est dû à la **multiplication non contrôlée** (anarchique) de cellules dans un organisme multicellulaire, multiplication qui, par l'envahissement de l'individu, va désorganiser sa physiologie et conduire à la mort. Les cellules cancéreuses sont issues d'organes solides provoquant des **tumeurs**, ou de cellules naturellement libres provoquant alors des **leucémies**. Le terme de sarcome désigne des cancers issus de cellules de type conjonctif, les carcinomes des cancers issus de cellules de type épithélial. Il existe aussi des cancers issus de cellules de type embryonnaire. D'autre part, la tumeur cancéreuse est dite maligne en opposition aux tumeurs bénignes. La différence entre les deux types n'est pas toujours évidente : une tumeur bénigne peut le rester ou évoluer en maligne. Une tumeur bénigne peut être un stade dans le processus, complexe, de cancérisation.

Depuis longtemps on a observé que des infections virales déclenchent, chez l'animal, l'apparition de tumeurs ou cancers. La première démonstration fut faite avec le sarcome de Roux chez la souris. (sarcome = tumeur d'origine conjonctive ; carcinome = tumeur d'origine épithéliale) Chez l'homme la preuve est plus délicate à apporter puisque l'expérimentation n'est pas possible. Toutefois, les enquêtes épidémiologiques ont permis de montrer le rôle de certains virus dans l'apparition de différents cancers. C'est par exemple le cas pour :

- les virus HTLV 1 et 2 (Human T leukemia Virus) déclenchant des **leucémies**
- le HBV et le HBC (hépatites B et C) provoquant des **hépatocarcinomes**
- l'EBV (Epstein Barr Virus) provoquant le **lymphome de Burkitt**
- l'HHV8 (Herpès virus 8) cause du **sarcome de Kaposi**.
- les papillomavirus des types 16, 18, 31 et 33 pour le cancer de l'utérus,
- etc...

Il est probable que de nombreux autres virus soient en cause. On remarquera le rôle du HIV dont l'intervention peut être directe ou indirecte : l'immunodépression favorise les cancers puisque le système immunitaire ne lutte plus contre les cellules cancéreuses.

2. LE PROCESSUS TUMORAL (CANCÉREUX)

2.1. qu'est ce que le processus tumoral ?

Le processus tumoral est très complexe. Très généralement **multifactoriel**, il met en jeu des modifications du DNA cellulaire telles que les cellules tumorales échappent au contrôle normal de la multiplication cellulaire. C'est pourquoi tous les agents actifs sur le DNA peuvent être cancérogènes : **molécules mutagènes** (radioactives ou non), **rayonnements** **ionisants**... Ils sont toutefois contrôlés par les mécanismes de réparation du DNA, si ceux-ci ne sont pas eux-mêmes mutés ! L'effet des mutations du DNA porte avant tout sur les mécanismes de contrôle de la croissance cellulaire.

2.2. Le contrôle de la croissance cellulaire

Le contrôle de la croissance cellulaire est nécessaire pour qu'un organe soit conforme à ses limites ou qu'une partie d'organe soit détruite (en particulier dans l'embryogenèse).

La **croissance cellulaire** est finement contrôlée : il existe des gènes activateurs, des gènes freins. De plus peuvent intervenir l'apoptose et la limitation du nombre possible de mitoses par suppression progressive des télomères.

Quatre types de gènes au moins interviennent dans le contrôle de la multiplication cellulaire mis en défaut dans le processus cancéreux :

- **gènes accélérateurs codant pour des facteurs de croissance cellulaire, dits protooncogènes** : leur activation conduit à la stimulation directe ou indirecte de la croissance cellulaire contrôlée par la cellule ou son environnement. Ce peut être des gènes codant par exemple pour un récepteur de facteur de croissance cellulaire comme l'EGF (Épithélium Growth Factor) ou des gènes de kinases ou de phosphorylases intermédiaires (en particulier tyrosine kinases) ou des protéines G ou des protéines nucléaires (facteurs de transcription, protéines régulatrices). Leur mutation en oncogènes (onco = masse) est une première étape possible vers le cancer. L'oncogène est le gène dérégulé. Dans le cas du récepteur à l'EGF, il peut être activé en permanence, même en l'absence de l'EGF.
- **gènes freins inhibant la multiplication cellulaire dits suppresseurs de tumeurs** : les protéines produites, comme la p53, inhibent au contraire la multiplication cellulaire. Leur mutation va supprimer

l'inhibition et donc laisser la place possible à la multiplication anarchique des cellules. 50% des cellules cancéreuses montrent une mutation du gène de la p53.

- **gène de la télomérase, enzyme qui répare les télomères.** En effet, lors de la mitose, les extrémités de chaque molécule de DNA vont être amputées d'un certain nombre de télomères. Au bout d'un certain nombre de suppressions, la cellule ne peut plus se multiplier et meure par apoptose (suicide cellulaire) ou reste dormante. Ce gène est actif dans les cellules souches du sang et dans les cellules sexuelles au moins. Il est évidemment indispensable qu'il soit fonctionnel dans les cellules cancéreuses qui sinon arrêteraient leur multiplication au bout d'un certain nombre de mitoses.
- **gènes de déclenchement de l'apoptose** dont l'inhibition rend les cellules insensibles au signaux d'apoptose.

Avant que le cancer ne se développe, il faut donc des mutations liées à ces quatre types de gènes. D'autres sont nécessaires pour que la cellule cancéreuse puisse proliférer, mutations lui permettant d'échapper au système immunitaire, de provoquer la vascularisation de la tumeur solide, et sa dissémination et implantation à distance (métastases). Remarquons que la mutation des gènes de réparation du DNA est un facteur très favorable à la cancérisation.

2.3. Comment agissent les virus ?

Les virus peuvent agir par leur **intégration possible dans le DNA cellulaire**. Elle peut se faire aléatoirement ou non.

Elle peut ne pas provoquer de troubles quand la région est non codante ou au contraire couper des gènes en deux, modifier les contrôles, provoquer des translocations chromosomiques... Dans ce dernier cas, la cellule peut en mourir, être éliminée par d'autres, ou encore se multiplier de façon anarchique : le processus tumoral commence alors avec la **multiplication cellulaire sans contrôle, la vascularisation et la dissémination**, ensemble de processus souvent liés à d'autres facteurs dépendant d'une accumulation de mutations. Les virus, en particulier à DNA, peuvent intervenir aussi par leurs **fonctions propres sur l'expression du DNA** et déclencher ou participer au processus cancéreux.

Les virus ne sont qu'**un des facteurs cause de cancer**. Ils interviennent par

- les **modifications du DNA** liées à leur intégration dans le DNA chromosomique, ou
- par la production de **protéines interagissant avec les protéines de contrôle de la multiplication cellulaire** (ex des papillomavirus produisant des protéines détruisant la protéine p53 - voir La Recherche n°323 sep. 1999) ou
- encore en **apportant des oncogènes** dans leur acide nucléique...
- ou comme dans le cas du HIV par l'**immunosuppression**, le système immunitaire ayant la capacité d'éliminer les cellules anormales ou considérées comme telles.

Gènes souvent modifiés dans la cellule cancéreuse :

- gène de la **télomérase**
- gène des **stimulateurs de la croissance cellulaire** (protooncogènes)
- gène des **freins de la croissance cellulaire** (suppresseurs de tumeurs)
- gène des **protéines réparatrices des erreurs de replication et des mutations**
- gène des **systèmes de reconnaissance** des cellules considérées comme étrangères (dans les cellules immunitaires)
- gènes des **protéines de contrôle** de ces différentes protéines (répresseurs ou activateurs des opérons par ex.)
- etc...

7. Virus et grossesse

Certains virus sont capables de provoquer des infections chez le fœtus de la femme enceinte. Tout le monde connaît les problèmes posés par la rubéole : la cicatrice immunologique est systématiquement recherchée pour éviter les malformations du fœtus ou l'avortement.

Dans Option/bio n°232 du 25 juin 1999 (et n°271 avril 2001), un tableau rassemble les différents cas où un virus est ou peut être mis en cause dans une infection virale du fœtus :

Virus	Problèmes posés
VZV (Varicelle-Zona) = HHV3	<p>Le risque de varicelle congénitale est de 0,42 % avant 13 semaines d'aménorrhée et de 0,2 % entre 13 et 20 semaines d'aménorrhée.</p> <p>On estime le risque de contamination à 8,4 % en cas de primo-infection de la mère. 33 % des fœtus développent alors une varicelle congénitale.</p> <p>Un certain nombre de foetopathies peuvent être observées.</p> <p>En fin de grossesse, la contamination conduit à une varicelle néonatale.</p>
HerpèsVirus = HHV1, 2	<p>Le risque d'herpès néonatal est majeur pour la femme ayant une primo-infection dans les huit jours précédant l'accouchement. La fréquence de l'herpès néonatal est de 1 à 5 pour 10000 naissances. Le nombre de femmes enceintes excrétaient le virus est de 0,1 à 1 %. Il est possible d'éviter la contamination du nouveau-né par césarienne à membranes intactes. Il faut toutefois noter que le virus traverse peut-être le placenta avant...</p>
Parvovirus B19	<p>Le risque majeur se situe entre 20 et 30 semaines d'aménorrhée pour les femmes enceintes séronégatives (20 à 40 % des femmes en âge de procréer). Le fœtus peut développer une anémie aiguë susceptible de la tuer. (risque estimé à 3 %)</p> <p>Incidence faible 1 %, taux de transmission évalué à 30 %, signes cliniques dans 10 % des 30 %.</p>
Rubéole	<p>La primo-infection rubéoleuse provoque :</p> <ul style="list-style-type: none"> entre 2 et 6 semaines d'aménorrhée 40 % de risque d'atteinte (cardiaque), entre 6 et 10 semaines d'aménorrhée 10% de risque d'atteinte de l'audition, risque devenant de moins de 5 % après 14 semaines d'aménorrhée. au 3^e trimestre, le virus traverse le placenta et peut provoquer une rubéole congénitale symptomatique avec thrombopénie, troubles de la coagulation et hépatite.
CMV (HHV4)	<p>Il est responsable d'embryofoetopathies et de séquelles neurologiques à long terme liées soit à la primo-infection soit aux récurrences lors de la grossesse.</p> <p>La transmission est fréquente : 200 nouveaux-nés sur 10000 excrètent le virus. Sur ces 200, 40 sont symptomatiques (12 sans problèmes, 12 décèdent et 16 gardent des séquelles graves avec chorioretinite, surdité ou microcéphalie) et 16 sur les 160 asymptomatiques présentent aussi des séquelles neurosensorielles.</p>
HIV	Le risque de transmission de la mère à l'enfant est de 14 % (5 % sous AZT)
Rougeole	Pas de risque particulier.
EBV (Epstein-Barr) HHV5	Le virus traverse le placenta et peut provoquer des malformations fœtales. 97 % des femmes sont séropositives pour l'EBV avant la grossesse ce qui limite considérablement le problème.
Coxsackie A ou B	Le virus traverse le placenta et peut provoquer des malformations fœtales exceptionnellement
Papillomavirus humain (HPV)	Une contamination à l'accouchement est possible à raison de 1 cas sur 1500 pour les femmes porteuses (virus HPV1 ou 6). Le nouveau-né développe alors une papillomatose laryngée.
HBV (hépatite B)	Transmission en <i>perpartum</i> . Le dépistage est obligatoire et un traitement préventif par sérothérapie et vaccination du nouveau-né limite les risques d'hépatite.
HBC (hépatite C)	Transmission en <i>perpartum</i> et par l'allaitement si la charge virale est importante.

Les virus sont-ils vivants ?

Sur la liste [UPBM](#) a eu lieu, il y a quelque temps, un débat sur virus et vie. En voici les principaux éléments... Les noms cités sont des membres de l'association, professeurs de biotechnologies en France.

VIRUS, VIE ET DÉFINITION

L'ordre est un peu aléatoire... et les interventions variées.

Mostafa KRIAT

Ma question n'avait pas pour but de soulever un débat philosophique trivial, bien que le sujet s'y prête bien et pose les limites de nos définitions parfois trop carrées. Mais plutôt un problème d'ordre pédagogique.

Avec des élèves de BTS, le problème peut être discuté et différentes définitions peuvent être présentées. Mais cette question est souvent soulevée par des élèves de la classe de seconde, très curieux et intéressés. Il est difficile de les laisser dans un flou philosophique.

Je repose mes questions plus clairement :

- est ce que vous classez les virus parmi les microorganismes ?
- est ce que vous les considérez comme vivants ?

Que dites-vous à vos élèves ?

Si on considère les virus comme microorganismes et non vivants. On tombe dans une contradiction car la notion d'organisme suppose qu'il soit vivant.

Didier HIROU

Peut-être des éléments pour une réponse simple sur un site de vulgarisation de qualité (et que l'on peut recommander à nos élèves) qui contient beaucoup d'informations dans le domaine scientifique dans un dossier sur les virus fait par Pierre Sonigo, chercheur en biologie moléculaire et virologie :

"Pendant très longtemps, la nature exacte des virus est restée pour les biologistes un véritable mystère. Et la question de savoir s'ils doivent être considérés comme des objets inertes ou des êtres vivants reste posée. On les considère comme vivants à l'intérieur de la cellule, et inertes à l'extérieur. Ils ne se multiplient en effet, qu'à l'intérieur de la cellule, tandis qu'à l'extérieur ils sont presque inertes et ne réalisent parfois que quelques réactions chimiques. Biochimiquement, cependant tous les virus, contiennent soit de l'[ADN](#), soit de l'[ARN](#). Les génomes viraux sont donc constitués des mêmes composants que les génomes cellulaires..."

Jean-Pierre PÉRÉ

JN Joffin a bien raison d'écrire : "une définition est marquée par l'Histoire, par la culture de celui ou ceux qui la proposent il peut y en avoir plusieurs ... parfois contradictoires".

Lorsque je dois donner une définition en cours,

- soit je l'écris (j'ai encore cette liberté là...) et j'en prends la responsabilité, mais elle sera inévitablement marquée par ce que je suis, le public auquel elle est destinée et son "but" pédagogique.... Vous n'écrirez pas la même chose.
- soit je l'emprunte et je note mes sources (je les cite parfois).

Si j'ai le temps, je consulte plusieurs ouvrages et je note les différentes définitions. Je les donne si cela présente un intérêt pédagogique (qui est souvent de mieux la faire comprendre et rentrer dans les registres de vocabulaire des élèves ou alors de montrer l'ambiguïté qui existe autour de ce terme récent (transposons pe) ou ancien (gène ou bactéries lactiques pe).

C'est un exercice très intéressant de donner aux élèves différentes définitions et de leur montrer en quoi elles sont marquées par la personnalité de l'auteur, son domaine d'intérêt et le public auquel il s'adresse. Bel exercice transversal avec nos collègues de Sciences, Lettres et Langues...

Restons modestes et très ouverts dans la "correction" d'une définition. Les mêmes choses peuvent se dire de multiples façons. Ce qui ne veut pas dire que tout est bon!!! Mais on ne peut pas noter en tout ou rien...

Virus vivant ou pas? Biologie, Français ou Philosophie?

La liste UPBM est vivante, ma rue est vivante...

La feuille A4 qui m'accompagne (un amas de CHONPS...) est inerte et fragile.

Elle est protégée par sa chemise, un modeste manteau. Liée à ma main, elle pénètre dans une salle de reprographie. Quelle activité là dedans. De petites mains la déshabillent, l'aident à pénétrer par une "porine" dans le noyau d'une grosse machine d'où sortent de multiples copies... Le manteau les attend... Des mains (une poubelle?) les conduisent dans la rue. Coup de vent, dispersion, "mort" quasi certaine ou nouvelle reproduction pour les plus chanceuses...

Le A4 est il vivant. Y a-t-il une vie pour mon A4 et pour le A4 donc certains prédisent la mort? Et les plasmides? Et les rétrotransposons?...

Poser "donner les (principales? 2? 5? 8?) caractéristiques des virus" est plus précis et tout aussi intéressant que "donner la définition des virus (où s'arrêter?)". Quant à la question les virus sont ils vivants, la réponse ne peut pas être oui ou non... Mais pourrait être posée à des étudiants en biologie, lors d'une épreuve de philo à traiter en 4 (?) heures...

Bon WE (vivant)à tous.

Alphonse MEYER

J'ai trouvé sur le net la définition suivante du vivant qui pourrait contourner les interrogations philosophiques et biologiques.

Définition suivant la Physique :

La prise en compte des lois de la [thermodynamique](#) nous donne une autre définition, assez intéressante car ne faisant aucun préjugé sur la structure et les comportements que doit avoir cette vie. En se basant sur ces lois, on peut dire que la vie est la capacité à maintenir et à reproduire une structure complexe en dépit de conditions thermodynamiques défavorables. Cela signifie que les êtres vivants existent et se reproduisent alors que les conditions environnementales tendent à dégrader leur structure. Par exemple, la dégradation des molécules organique est productrice d'énergie, leur construction en consomme. Laissées à elle même, ces molécules se décomposeraient irrémédiablement. La vie peut donc être vue ici comme la capacité qu'ont les molécules et les atomes de s'assembler en structures organisées autoreproductibles.

donc les virus sont vivants!!!!

Stéphane ALBANO

stephane.albano@wanadoo.fr Lycée Docteur LACROIX NARBONNE

Définir le terme virus n'est pas simple. Comme d'ailleurs savoir s'ils sont vivants !

Je pense qu'actuellement il n'y a pas de réponses toutes faites. C'est à mon avis à chaque enseignant de se faire sa propre définition à l'aide de ses différentes sources (livre, revues scientifiques, internet...)

Mais pour répondre à Mostafa :

Je pense que l'on peut classer les virus parmi les microorganismes et donc dans ce cas il est dans la logique de les considérer comme vivants.

D'ailleurs les microorganismes regroupent un grand nombre d'organismes vivants : bactéries, protozoaires, levures, moisissures, algues microscopiques et virus !

En ce qui me concerne, j'aime bien me baser sur l'historique de la découverte des virus car de nombreux chercheurs ont donné des définitions intéressantes des virus.

À partir donc d'un ensemble de données, on arrive à construire une définition cohérente. La définition de Lwoff dans les années 1950 me paraît être une des meilleures définitions. Mais il faut évidemment l'actualiser avec des données récentes. D'ailleurs la réponse d'Alphonse Meyer sur le vivant en se basant sur les lois de la thermodynamique est très originale et *prouve* que les virus sont vivants.

Mais il faut aussi que les élèves comprennent que les virus ont une structure vraiment particulière, très spécifique (une structure dite "acellulaire") ce qui les oppose aux autres organismes vivants à structure cellulaire (donc procaryotes et eucaryotes). Qui dit "acellulaire" dirait plutôt non vivant ?

Et pour un médecin, les virus sont des agents infectieux transmissibles ayant la capacité de se multiplier (donc plutôt vivants !). Mais pour un biologiste moléculaire, il s'agit d'une particule biologique rudimentaire constituée d'un acide nucléique et d'une capsid (donc plutôt non vivants !).

Personnellement je dis que les virus sont des microorganismes particuliers donc des organismes vivants classés à part au vue de leur structure très particulière. Et à partir de là, je présente une définition se basant essentiellement sur les caractéristiques structurales et fonctionnelles des virus.

Ce qui est sympa de faire en seconde, c'est de comparer une bactérie, un virus et une levure à la fois au niveau de la structure mais aussi avec des exemples de maladie bactérienne, virale ou fongique. J'avais trouvé pour les secondes un petit article simple de vulgarisation mais bien fait dans la revue valeurs mutualistes de la MGEN, sur la différence virus / bactéries. Cet article mettait également en valeur la surconsommation d'antibiotiques par les français pour des pathologies essentiellement virales comme les angines ou les bronchites... Comme le dit si bien la pub : les antibiotiques, c'est pas automatique !

Jnj

La question de Mostafa devient philosophique ou/et pédagogique !

Il n'est parfois pas inutile de se poser quelques pbs pédagogiques.

Le problème des définitions n'est pas un problème facile, et personnellement, je regrette que nombres de personnes estiment connaître la définition de... et affirment que seule cette définition est bonne. C'est pourquoi il me paraît nécessaire de montrer à tout élève qu'une définition n'est jamais définitive, qu'elle doit prendre en compte les progrès de la connaissance, et qu'elle est relative puisque adressée à un public dont le référentiel de connaissance et compétence est très varié.

Vouloir masquer, y compris en seconde, le fait que définir un virus n'est pas simple, et peut avoir des réponses multiples et éventuellement divergentes, me paraît extrêmement intéressant du point de vue formation intellectuelle. Un apprentissage de la tolérance ?

Comme le dit Jean-Pierre Péré, on peut chercher les différents éléments permettant de construire la définition que la classe construira. On pourra confronter cette définition avec d'autres définitions trouvées notamment sur internet... L'exercice aura peut être plus apporté aux élèves que d'autres choses !!!

NB : je dis, personnellement, qu'un virus est vivant et est un microorganisme.

Antoine

Par pur goût de la provocation : mon cassoulet en conserve, mon gruyère rapé ou encore ma canette de bière contiennent des protéines, des lipides et au moins un peu d'ADN. Peut-on pour autant dire à l'image de la définition retenue par Sandrine que c'est vivant ?

Personnellement, dire que le virus est un organisme vivant me gêne ; l'idée soulevée ici par Alphonse d'un certain rapport à la thermodynamique et "d'opposition à l'entropie", c'est-à-dire de maintien d'un état organisé dans un "bordel ambiant croissant" me plaît par contre bien, mais me semble pas totalement suffisant. Je passerai donc, personnellement, par l'existence d'un métabolisme énergétique pour définir ce qui est vivant ou pas. D'ailleurs, nous sommes des êtres vivants (je pense que personne ne le contestera) donc faits de cellules vivantes. Nous sommes déclarés morts lorsque l'activité électrique de certains d'entre elles (cellules cardiaques au stéthoscope, cellules nerveuses à l'EEG) cesse, traduisant l'arrêt progressif des réactions métaboliques qui les habitent. Donc, en gros, ce qui nous fait dire de quelqu'un (d'humain) qu'il est vivant ou non, ou encore de cellules issues de ce quelques, mises en culture, qu'elles sont vivantes ou non, est le maintien de leurs activités métaboliques énergétiques.

J'insiste sur l'aspect énergétique, car le steak mangé ce week-end est bien un morceau de cellules musculaires mortes il y a plusieurs jours, cependant des réactions enzymatiques d'hydrolyse (donc un catabolisme) ont continué à s'y dérouler jusqu'à ce jour, attendrissant la viande (pour mon plus grand bonheur). C'est donc l'arrêt de la production massive d'ATP liée en partie à l'arrêt de l'oxygénation et de l'apport en glucose qui a entraîné la "mort" des cellules de muscle de boeuf. Et c'est cet arrêt que l'on prend comme signe de la fin de la vie en général.

Dans cette perspective, le virus n'est donc pas vivant ; en revanche des parasites intracellulaires obligatoires comme certaines bactéries (Rickettsies etc) sont vivants. Bien sûr, on pourrait m'opposer le cas des spores bactériennes : dans ma vision elle ne sont pas vivantes (le métabolisme y étant probablement proche de zéro)... mais lorsqu'on parle d'organisme vivant à propos d'une bactérie sporulée, on parle de la bactérie globalement, pas d'un sous-état intermédiaire de son fonctionnement : à cette image des cellules vivantes (spermatozoïdes et ovocytes en insémination artificielle par exemple) peuvent être congelées puis décongelées et recultiver, pourtant leur métabolisme à -x°C n'a pas dû être bien folichon.

Reste que ce n'est qu'une approche personnelle ; par définition une définition n'est qu'une définition (j'aime cette phrase profonde que je viens d'écrire). Il convient donc surtout de clarifier préliminairement sa position, le reste est discutable.

Annick CHASTIN

J'ai mis un peu de temps à réagir sur ce débat mais je n'avais rien de plus à dire que ce qui a été dit mais voilà je viens de remettre la main sur un bouquin lu l'an passé qui s'appelle "autobiographie d'un virus" de ERIC NATAF ED. Odile Jacob et qui commence par ce petit texte :

Nous sommes primitifs

Primitifs

Nous sommes anciens

Nous étions là avant vous; nous vous survivrons.

Nous ne sommes pas vivants; nous ne sommes pas morts non plus. Nous nous situons entre deux rives, installés là, au confluent de l'inerte et de l'animé.

C'est vrai nous hésitons à choisir notre camp. Même lorsque notre engagement paraît total, nous ne nous prononçons pas.

Nous sommes simples; très simples

Nous n'avons pas d'avant, pas d'arrière; pas d'endroit, pas d'envers. Sous tous les angles nous sommes les mêmes désespérément semblables; identiques jus qu'à la nausée, jusqu'au non-sens.

Tant de monotonie pourrait inspirer l'indifférence;

nous pourrions même passer pour des innocents.

Mais que nul ne s'y trompe! Nous sommes des prédateurs.

Nous savons comment semer la mort et le chaos çà et là, au gré de nos rencontres.

Je ne comprends pas pourquoi il dit " nous sommes identiques" certes au sein d'une espèce virale mais même (différences antigéniques ?) mais ce que j'ai mis en gras me paraît résumer ce qui peut être dit aux élèves quand ils posent la question "les virus sont ils des êtres vivants ?

De plus j'aime bien en cours citer Lwoff qui dit " Les virus sont des virus" ce qui montre leur caractère exceptionnel et leur identité propre.

Géraldine COHEN

Voilà une discussion bien sympathique qui nous fait réfléchir sur nos pratiques...

J'avoue qu'en ce qui concerne les "définitions", j'ai perdu l'habitude de citer mes références. Replacer dans le contexte d'un ouvrage permet souvent de relativiser les propos...

Sinon, bien que charentaise et non normande, j'emploie des expressions telles "la majeure partie de la communauté scientifique donne comme définition...", ou "les virus et le prion posent la question de la frontière du vivant"... Mais je ne prends pas forcément le temps d'entrer dans des discussions très approfondies.

Au début de mes enseignements, je me suis posé la question de "l'utilité" d'une approche historique en début de cours. Et très rapidement, il m'a semblé clair que c'est ce contexte scientifique historique qui me permettait d'évoquer les évolutions (voire les révolutions) de pensée scientifique et la systématique en est un excellent exemple. Les définitions qu'on peut essayer de donner dans nos enseignements (car les élèves adorent les définitions vraies et uniques) doivent donc être relativisées en fonction du contexte scientifique.

Comme Mostafa, je vais regarder d'un oeil nouveau mon prochain cours sur les virus.

Valérie Delacroix

Je suis tout à fait d'accord avec le fait qu'il ne faille pas enseigner de façon dogmatique, mais il me semble indispensable, pour pouvoir discuter, de partir de faits. Dans notre cas, je pense qu'on peut introduire la notion de vivant en donnant UNE définition (et non pas LA définition !), afin de pouvoir discuter de sa pertinence, des "éléments" qu'elle concerne et de ceux qu'éventuellement elle exclut, de l'évolution de cette définition au cours du temps (passé et futur). Donner une définition ne signifie pas forcément imposer un point de vue.

De plus, je pense que les étudiants ont besoin de repères (comme des définitions par ex) car cela les rassure quand ils doivent apprendre leur cours. Ils n'ont pas toujours le recul nécessaire sur la discipline (ou le temps pour l'acquérir) pour se poser toutes les questions que nous nous posons actuellement. À nous d'éveiller leur sens critique, et en ce sens, je rejoins Jean-Noël. Mais au final (examens et concours), ils doivent ressortir des données : des définitions ! (ils n'ont malheureusement pas toujours le temps de ressortir les considérations philosophiques qui les accompagnent).

Ces dernières d'ailleurs (et malheureusement) ne sont pas toujours attendues. Cela nous mène à l'ouverture d'esprit dont les correcteurs doivent faire preuve. Je ne doute pas de celle de Jean-Noël, mais malheureusement, elle n'est pas toujours aussi large chez tout le monde : il faut donc aussi préparer des étudiants à affronter des esprits plus obtus qui attendent des définitions très précises. Notre mission est aussi de les faire réussir leurs épreuves.

Enfin, à propos des "bibles" et autres "coran", il me semble indispensable d'avoir des ouvrages de référence auxquels une "communauté" puisse se référer pour pouvoir se parler, se comprendre et bien sûr discuter ! Se référer à des ouvrages ne signifie pas forcément avoir une vision réductrice, me semble-t-il ?

Finalement, ce débat nous permet, une fois de plus, de nous interroger sur nos pratiques, voire de les remettre en question. Et là, nous touchons à un problème beaucoup plus large que la simple définition du vivant et de la place des virus... Mais je pense que ce site a aussi cette vocation : discuter de nos pratiques sans vouloir trouver une uniformisation mais plutôt avoir accès à la diversité et à la richesse de notre groupe pour avancer ensemble.

Valérie Delacroix qui n'est pas une intégriste avec ses étudiants (enfin, j'espère !)

David SCHNEIDER

Pourquoi ne pourrait-on pas dire que les virus mènent une vie particulière et en donner les caractéristiques (parasitisme, détournement du métabolisme...). Je crois qu'il ne faut pas avoir peur d'utiliser le même mot dans des contextes différents. Le dictionnaire est plein de mots ayant plusieurs définitions parfois très nuancées et ça ne dérange personne à partir du moment où le contexte est posé.

N'ayons pas un point de vue trop réducteur sur la définition du vivant, je rappelle que même pour l'homme la définition du vivant peut être floue : la mort cérébrale n'est pas une mort synchronisée de tous les tissus d'un individu, le coeur et plus généralement, de nombreuses cellules vivent encore relativement longtemps, heureusement pour les transplantés. La vie d'un virus est certes plus difficile à définir que celle d'un homme, ou d'une bactérie, à nous de le faire comprendre à nos élèves. D'ailleurs il suffit de s'intéresser à la biologie moléculaire des virus pour constater à quel point leur stratégie parasitaire est parfaitement rodée, adaptée aux défenses des êtres qu'ils parasitent (il suffit de voir les problèmes de santé qu'ils nous posent et je suis bien placé à la Réunion pour en parler) pour leur laisser "le bénéfice d'une vie".

Michel CAVALLA

J'apporte mon grain de sel au débat : si un virus est "vivant", où s'arrête la vie ?!?

Un provirus ou prophage est-il "vivant" ?

Et que penser d'un plasmide, à réplique autonome, capable de passer d'un hôte à un autre par transformation ou conjugaison, tout en se multipliant et en participant aux fonctions métaboliques de l'organisme, ou en lui conférant des avantages dans la conquête du monde sous forme de "facteurs de virulence" ?