



ENJEUX SCIENCES

LES VIRUS ENNEMIS OU ALLIÉS ?

S. BIACCHESI, C. CHEVALIER, M. GALLOUX,
C. LANGEVIN, R. LE GOFFIC, M. BRÉMONT

éditions
Quæ

LES VIRUS

ENNEMIS OU ALLIÉS ?

STÉPHANE BIACCHESI, CHRISTOPHE CHEVALIER,
MARIE GALLOUX, CHRISTELLE LANGEVIN,
RONAN LE GOFFIC, MICHEL BRÉMONT

Dans la même collection

Les végétaux, un nouveau pétrole ?

Jean-François Morot-Gaudry

2016, 160 p.

L'homme et les forêts tropicales, une relation durable ?

Benjamin Singer

2015, 198 p.

Plantes génétiquement modifiées, menace ou espoir ?

Jean-Claude Pernollet

2015, 96 p.

L'Évolution, question d'actualité ?

Guillaume Lecointre

2014, 112 p.

© Éditions Quæ, 2017

ISBN : 978-2-7592-2627-6

Éditions Quæ

RD 10

78026 Versailles Cedex

www.quae.com

Le code de la propriété intellectuelle du 1^{er} juillet 1992 interdit la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants droit. Le non-respect de cette disposition met en danger l'édition, notamment scientifique. Toute reproduction, partielle ou totale, du présent ouvrage est interdite sans autorisation des éditeurs ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC), 20 rue des Grands-Augustins, 75006 Paris.

Sommaire

Pourquoi les virus font-ils tant parler d'eux ?	5
Les virus dominant-ils le monde ?	7
Découverte d'un agent infectieux	7
Micro-organismes et macro-organismes.....	10
Une grande diversité de virus.....	12
Les phytovirus	13
Les mangeurs de bactéries	14
Les oncogènes viraux.....	17
Les virus oncolytiques.....	20
Les arbovirus	22
Les virus géants	24
Parasites de virus : les virophages	26
Quelle est l'origine des virus ?.....	27
Qu'est-ce qu'un virus ?	29
Peut-on voir un virus ?.....	30
De quoi le génome d'un virus est-il constitué ?.....	33
Virus enveloppés versus virus nus.....	34
Comment le virus fait-il pour perforer la cellule ?.....	36
La multiplication virale	38
Comment le génome viral va-t-il rejoindre le noyau ?	39
Pourquoi les virus préfèrent-ils certains organes ?.....	41
Comment l'organisme se défend-il ?.....	43
Adaptation des virus aux réponses de l'hôte	45
Quels sont les modes de transmission des virus ?	47
Comment les virus se déplacent-ils ?	50
Comment un virus reconnaît-il sa « proie » ?	52
Un simple contact pour être malade ?	54
Les virus voyagent-ils en avion ?	56
Quelle est la dose de virus nécessaire pour être contaminé ?.....	58
Les barrières d'espèces.....	61
S'adapter par mutation	62
La latence virale	63
Les virus peuvent-ils transporter des médicaments ?	66
Y a-t-il des morceaux de virus dans notre patrimoine génétique ?.....	69
Le placenta a-t-il été inventé par les virus ?.....	71
Pourquoi certains virus sont-ils dangereux ?	73
Les virus émergents	75
Y a-t-il des régions plus atteintes par les maladies virales ?	81
Comment la grippe aviaire peut-elle aussi nous rendre malades ?	84
Le virus Ebola pourrait-il décimer l'humanité ?.....	88



La rougeole est-elle de retour en Europe ?.....	89
Les oreillons ont-ils disparu ?.....	90
La poliomyélite est-elle éradiquée ?.....	91
Doit-on se faire vacciner contre la varicelle ?.....	92
Comment le virus du sida est-il apparu ?.....	94
Peut-on guérir du sida ?.....	95
Y a-t-il beaucoup d'hépatites virales dans le monde ?	96
La variole a-t-elle disparu ?	100
Zika, un virus dont il faut vraiment se méfier ?.....	102
Comment éviter la contamination par des virus ?.....	103
Comment marche un vaccin antiviral ?.....	105
Y a-t-il des médicaments antiviraux ?.....	107
Pour en savoir plus.....	109
Remerciements	110

Pourquoi les virus font-ils tant parler d'eux ?

Sida, SRAS, H1N1, Ebola, chikungunya, virus de la dengue, virus du Nil occidental... d'où viennent ces virus qui font régulièrement la une des journaux ?

Apparus dès les premiers temps de la vie sur Terre, les virus sont toujours présents parmi nous après avoir persisté à travers les siècles. L'émergence et la réémergence de virus démontrent l'incroyable « plasticité » de ces organismes et leur capacité d'adaptation aux changements majeurs de l'environnement.

Un virus est une entité qui parasite une cellule et se « nourrit » de son énergie essentiellement pour se reproduire. En effet, générer des centaines, voire des milliers de copies d'un génome viral grâce à des enzymes, les polymérases virales, et synthétiser les protéines qui vont constituer les particules virales demandent de l'énergie qui est fournie par la cellule. C'est dans le cytoplasme et parfois dans le noyau de la cellule que les virus se multiplient pour se reproduire à des millions d'exemplaires. Pour arriver à se « photocopier », ils utilisent à leur profit la machinerie cellulaire et donc son métabolisme. C'est pourquoi on peut dire par excès de langage que les virus se nourrissent de la cellule. Contrairement aux bactéries qui, comme les cellules eucaryotes, possèdent leur propre métabolisme en se nourrissant de nutriments extérieurs et sont capables de se multiplier, les virus n'ayant pas de réplication autonome, ils ne possèdent aucun mécanisme de transformation de nutriments en énergie.

Certains virus, lorsqu'ils se sont multipliés dans une cellule et qu'ils s'en échappent, emportent avec eux une partie de la membrane cellulaire selon un phénomène appelé « bourgeonnement ». Le terme est approprié, car des observations de ce phénomène par microscopie électronique présentent ce qui ressemble effectivement à des bourgeons sur les arbres au printemps. De nouveau, on ne peut pas dire qu'en bourgeonnant le virus se nourrisse, disons simplement qu'il emporte à son profit



un morceau de la membrane de la cellule qui lui a permis de se multiplier. Seuls les organismes vivants se nourrissent pour survivre, les virus n'étant pas vivants, dépourvus de métabolisme propre, parasites obligatoires, ils n'ont ni le besoin ni la capacité de se nourrir. Les virus ne sont donc pas des entités vivantes, mais ils semblent cependant éternels.



LES VIRUS DOMINENT-ILS LE MONDE ?

Il existerait sur notre planète près de 10^{31} particules virales différentes, et 10^{30} bactéries. La biomasse (quantité) représentée par ces deux micro-organismes serait donc semblable. Virus et bactéries représentent à eux seuls une diversité extraordinaire, plus importante que celle des organismes supérieurs. À titre comparatif, la population humaine mondiale est actuellement estimée à $7,35 \times 10^9$ individus, et chaque individu est lui-même composé de dix fois plus de cellules bactériennes que de ses propres cellules. Si l'on considère que les micro-organismes ont été pendant près de deux milliards d'années les seuls organismes vivants de notre planète et seraient à l'origine de la vie sur Terre, on comprend mieux leur abondance dans tous les milieux ! Les virus seraient cependant plus divers que les bactéries, les virus de bactéries (bactériophages) représentant à eux seuls une population d'une diversité incroyable. Toutefois, le monde bactérien est lui aussi loin d'être caractérisé, et la liste de nouvelles espèces bactériennes ne cesse de s'allonger. En définitive, l'étude des virus et bactéries constitue un enjeu majeur pour une meilleure compréhension de la vie et des écosystèmes.

DÉCOUVERTE D'UN AGENT INFECTIEUX

La fin du XIX^e siècle fut marquée par le développement de la microbiologie et portée par les travaux de Louis Pasteur et de Robert Koch, qui les premiers relièrent micro-organismes et maladies. À cette époque, les bactéries et champignons étaient observables au microscope, mais ce n'était pas le cas des virus. De nombreuses maladies de plante étaient connues depuis des siècles, mais la visualisation des pathogènes les causant était impossible. Cependant, les réductions de rendement provoquées par ces infections virales ont amené les scientifiques à se pencher sur la question. Ainsi, en 1892, les producteurs de tabac néerlandais, touchés par une maladie qui ravageait leurs cultures de tabac depuis des années,



vinrent s'adresser à Adolf Meyer, alors directeur de la station agricole expérimentale de Wageningen. La maladie avait pour symptôme une coloration anormale des feuilles, une réduction de leur croissance et surtout un enroulement des feuilles âgées qui les rendaient impropres à la fabrication de cigares. Après de nombreuses observations et expériences, Meyer proposa un nom pour cette maladie : *Tobacco mosaic virus* (TMV), ou mosaïque du tabac. Pourtant, bien que Meyer ait montré qu'un broyat de feuille malade suffisait à transmettre la maladie à une plante saine, il fut incapable d'identifier l'agent infectieux. La même année, un étudiant du laboratoire de botanique de l'Académie des sciences de Saint-Petersbourg reprit le flambeau et fit une expérience déterminante : « J'ai trouvé qu'un extrait de feuilles attaquées par la maladie de la mosaïque conserve ses qualités infectieuses, même après filtration à travers un filtre-chandelle de Chamberland. » Ce filtre était très utilisé à l'époque pour stériliser des solutions car il était réputé pour ne laisser passer aucune bactérie. Ainsi, Dmitri Ivanovski fut le premier à démontrer que l'agent infectieux responsable de la mosaïque du tabac était un agent « filtrant ». Une nouvelle classe de pathogènes était née. Mais pas encore de notion de virus : Ivanovski pensait qu'il s'agissait d'une toxine bactérienne, ou d'espèces de bactéries assez petites pour passer au travers du filtre-chandelle de Chamberland.

En 1898, Martinus Beijerinck, professeur à l'Institut polytechnique de Delft, aux Pays-Bas, reprend les travaux de Meyer et confirme la conservation du pouvoir infectieux d'extraits de plantes infectées après passage au filtre-chandelle de Chamberland sans avoir connaissance des travaux d'Ivanovski. Dans sa publication, il montre également que l'agent se multiplie dans la plante infectée car un extrait de plante malade, même très dilué, permet d'infecter une plante saine, et avec un extrait de la nouvelle plante malade on peut infecter de nouveau un nombre indéfini de plantes saines. C'est après ces expériences que Beijerinck va proposer, pour définir l'agent infectieux qu'il étudie, le nom de « virus », mot latin qui signifie « poison » et utilisé depuis Virgile pour nommer un liquide purulent et infectieux.

Beijerinck réalise alors l'expérience qui va le différencier d'Ivanovski. Après avoir déposé un extrait de plante malade sur une gélose,

il remarque que les virus sont capables d'entrer après plusieurs jours dans le gel alors que des bactéries ne peuvent le pénétrer. Il va ensuite multiplier les observations sur le TMV et en déduire des propriétés générales des virus : même si les virus conservent leur infectiosité dans un sol souillé avec des débris de plante malade, ils sont « incapables de se multiplier indépendamment » de leur hôte, et « se multiplient en grande quantité sans perdre leur propre individualité » dans les cellules en division.

La poursuite des études menées sur le TMV va permettre de grandes avancées en virologie au cours du xx^e siècle : notions de mutation, de variabilité et d'évolution des génomes, de protection croisée et de prémunition (s'exposer à un virus atténué pour être protégé contre les virus à fort pouvoir pathogène). Enfin, le TMV sera le premier virus cristallisé et résolu par diffraction aux rayons X par F.C. Bauwden et ses collègues en 1936 : le TMV est un objet de structure et de taille régulières constitué de protéines et d'acide nucléique. Il sera également le premier virus observé en microscopie électronique en 1939 par Kausche et ses collègues : des bâtonnets rigides d'environ 300 nm de long et 15 nm de diamètre (figure 1). Il aura donc fallu attendre quarante ans entre la définition de la notion de virus et son observation.

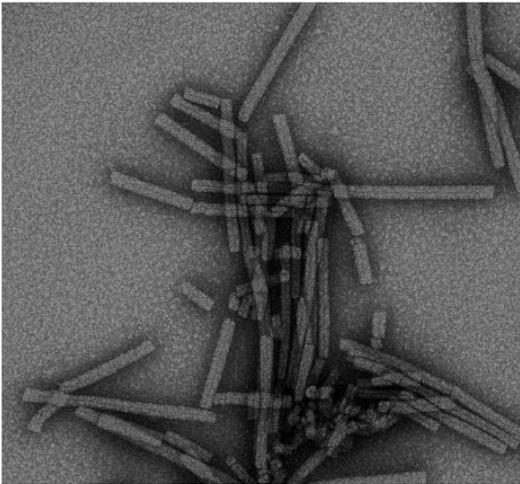


Figure 1. Bâtonnets du TMV vus au microscope électronique.
© Inserm.



Aujourd'hui, le TMV est connu à l'atome près, et son gène a été le premier utilisé pour obtenir des plantes transgéniques résistantes aux virus ! Pour résumer, il est tentant d'attribuer la découverte des virus à Beijerinck, qui les a nommés et a caractérisé leur nature particulière et particulaire, mais Ivanovski restera toujours le premier à avoir réalisé l'expérience du filtre-chandelle de Chamberland.

Depuis, l'existence des virus a pu être démontrée dans les différentes catégories du vivant : les bactéries, les archées (groupe majeur de micro-organismes unicellulaires qui, comme les bactéries, ne présentent ni noyau ni organites intracellulaires) et les eucaryotes. Suite à la description du principe infectieux de la mosaïque du tabac, les agents pathogènes responsables de la fièvre aphteuse chez les mammifères ont été identifiés (Löffler et Frosch, 1898). L'existence des virus chez les bactéries *Micrococcus* (Twort, 1917) et *Shigella* (Herelle, 1917) sera supposée dès 1917 mais avérée quelques années plus tard, notamment par l'observation de ces virus, rendue possible par les techniques de microscopie électronique. L'identification de virus d'archées ne sera pas établie avant 1974 (Torvisk et Dundas, 1974).

MICRO-ORGANISMES ET MACRO-ORGANISMES

Selon leur taille, on distingue les micro-organismes (de taille microscopique) des macro-organismes. Les bactéries et les virus font partie des micro-organismes, comme les unicellulaires des champignons, des animaux et des végétaux. Les virus sont les plus petits micro-organismes décrits à ce jour (environ le dixième de la taille d'une bactérie et le centième de la taille d'une cellule animale ; figure 2). Ils possèdent leur propre acide nucléique mais ne peuvent se répliquer qu'en utilisant la machinerie cellulaire. Ils présentent une importante hétérogénéité de taille, d'environ 30 nm pour le virus de la poliomyélite à 1 µm pour les virus géants, dont le pandoravirus *Megavirus chilensis* récemment découvert dans les eaux du Chili par une équipe de chercheurs français de l'Institut microbiologique de la Méditerranée.

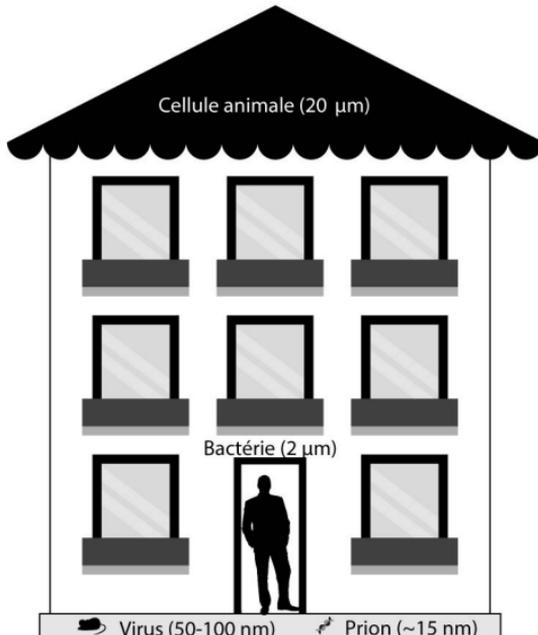


Figure 2. Si une cellule animale avait la taille d'un immeuble de deux étages, alors une bactérie aurait la taille d'un homme, un virus celle d'une souris, et un prion la taille d'une fourmi. D'après Service communication, Inra/Paris.

De façon plus générale, si l'on considère les agents infectieux dans leur ensemble, on ne peut ignorer les agents transmissibles non conventionnels (ATNC), responsables d'encéphalopathies spongiformes transmissibles observées dans la maladie de la vache folle décrite pour la première fois au Royaume-Uni en novembre 1986. L'agent étiologique responsable de ces maladies est une protéine cellulaire anormalement repliée, d'où le nom de maladie à prion, pour « particule infectieuse protéique », d'une taille d'environ 15 nm. Ces agents transmissibles sont donc nettement plus petits que les micro-organismes et, de fait, beaucoup plus résistants aux méthodes classiques de décontamination (détergents, ultraviolet, température, etc.). Les maladies à prion constituent un modèle important pour l'étude de diverses maladies neurodégénératives, toutes associées à des dépôts de



protéines cellulaires agrégées dans le cerveau (telles Alzheimer, Huntington, Parkinson), bien qu'elles constituent les seules maladies de ce type transmissibles. Les progrès technologiques tant en matière de séquençage (identification de nouveaux génomes) que d'imagerie contribueront dans un futur proche à l'identification de nouvelles espèces virales et peut-être de nouveaux types d'organismes infectieux.

UNE GRANDE DIVERSITÉ DE VIRUS

La plupart des organismes vivants hébergent des virus, que ce soient les mammifères, les oiseaux, les animaux aquatiques, les plantes, les bactéries, etc. On comprend vite qu'il existe un nombre astronomique de virus et que l'appartenance de tel ou tel virus à une famille n'est *a priori* pas simple à déterminer. En 1971, l'International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) a été créé avec pour objectif de proposer une classification des virus connus. Depuis le premier classement établi par l'ICTV en 1971 au plus récent en 2014, on est passé de 2 familles à 104 familles ! Aujourd'hui, on estime à plus de 3 000 le nombre d'espèces virales identifiées réparties dans les différentes familles.

Cette classification repose sur différents critères et est établie selon des niveaux hiérarchiques : un virus X sera d'abord classé dans un ordre, au sein de cet ordre il sera placé dans une famille et éventuellement dans une sous-famille, puis dans un genre et enfin dans une espèce. Afin de mieux comprendre, prenons l'exemple du très médiatique virus Ebola. Ce virus appartient à l'ordre des *Mononegavirales*, à la famille des *Filoviridae*, à la sous-famille *Ebolavirinae*, au genre *Ebolaviridae* et, enfin, l'espèce est fonction de la localisation géographique où le virus a été isolé : Ebola a été ainsi nommé en référence à une rivière du nord du Zaïre (aujourd'hui République démocratique du Congo). Tous les niveaux hiérarchiques ne sont pas nécessairement abondés. Parmi les 104 familles répertoriées à ce jour, trois quarts n'ont pas été classées au sein d'un ordre. Ce recensement et cette classification des virus sont en constante évolution, car

on identifie et caractérise en permanence de nouveaux virus, qui sont en fait le plus souvent des virus réémergents. Une mise à jour de cette classification est réalisée annuellement.

LES PHYTOVIRUS

Plus de 1 000 virus de plantes (ou phytovirus) sont actuellement connus. Rassurons-nous tout de suite : si certains de ces virus peuvent se multiplier chez les insectes, aucun n'est capable d'infecter l'homme ou les animaux supérieurs ! Toutefois, ces virus constituent une menace indirecte, les épidémies touchant les plantes pouvant être à l'origine de pertes importantes dans les cultures horticoles (par exemple le virus de la maladie bronzée de la tomate, *Tomato spotted wilt*, TSWV, ou le *Tomato yellow leaf curl*, TYLCV) et en grandes cultures (par exemple la jaunisse nanisante de l'orge, *Barley yellow dwarf virus*, BYDV).

Les symptômes provoqués par les phytovirus varient en fonction du virus, de la plante et de son état physiologique, ainsi que de son environnement. Les manifestations les plus courantes sont l'apparition d'une coloration irrégulière (symptôme de mosaïque) pouvant être associée à des cloques et autres déformations, d'un jaunissement des feuilles, voire de nécroses (dégradation des tissus) des feuilles, tiges, fleurs ou fruits. Une plante infectée reste malade toute sa vie et le virus se multiplie dans tous ses organes (racines, tiges, feuilles, fleurs, tubercules...).

On comprend donc l'impact de ces viroses sur la qualité des récoltes. Mais quels sont donc les moyens de dissémination de ces virus et les stratégies permettant de lutter contre ces infections ? Deux modes de transmission sont possibles :

– la transmission horizontale, qui correspond au passage d'un virus d'une plante à une autre (par exemple le *Cucumber mosaic virus*, CMV). Ce mode de transmission fait intervenir des intermédiaires appelés vecteurs. Les plus courants sont des vecteurs « piqueurs-suceurs » tels que les acariens, les nématodes (vers ronds telluriques), mais surtout les insectes dont les plus performants sont les pucerons. Les cicadelles, thrips et cochenilles sont également vecteurs de certains phytovirus... Ces vecteurs



sont capables d'acquérir les virus lors d'un repas avant de les transporter et de les inoculer à une nouvelle plante. Dans ce cas, la transmission de virus entre plantes peut avoir lieu à plusieurs mètres, voire plusieurs kilomètres de distance. Enfin, certains virus sont transmis par contact direct entre une plante infectée et une plante saine (cas du *Tobacco mosaic virus*, TMV, ou du *Pepino mosaic virus*, PepMV). Ces virus sont particulièrement redoutables dans des cultures à forte densité de plantation ;

– la transmission verticale, qui correspond au passage de virus entre générations d'une même plante. Tous les virus se transmettent *via* les organes de multiplication des plantes (boutures, greffons, tubercules, bulbes), certains sont transmis par les graines (semences, cas du virus de la mosaïque de la laitue, LMV) ou plus rarement par le pollen (par exemple *Prunus necrotic ringspot virus*, PNRSV, chez l'abricotier ou le rosier). Il est donc primordial de détecter précocement les virus afin d'éliminer les plants infectés en pépinière. Dans le contexte actuel de mondialisation et d'échanges commerciaux intensifs, ces virus peuvent passer aisément d'un continent à l'autre.

Pour se défendre, la plante ne produit pas d'anticorps comme les animaux, mais elle dispose d'autres mécanismes pour limiter l'infection. Il peut s'agir par exemple de *silencing*, conduisant à une dégradation spécifique du matériel génétique viral, ou de mort cellulaire programmée (réaction d'hypersensibilité) associée au développement d'une résistance au virus à l'ensemble de la plante. Les plantes sensibles aux virus ne peuvent cependant pas être traitées. Seuls des moyens préventifs sont actuellement disponibles pour lutter : utiliser des plants et semences sains, éliminer les sources de virus, lutter contre les vecteurs et sélectionner des plantes résistantes aux virus.

LES MANGEURS DE BACTÉRIES

Les antibiotiques (du grec *anti*, qui signifie « contre », et *bios*, qui signifie « vie ») sont des molécules naturelles ayant pour vocation de détruire ou de limiter le développement des bactéries qui y sont sensibles. Une superfamille virale s'est fait une

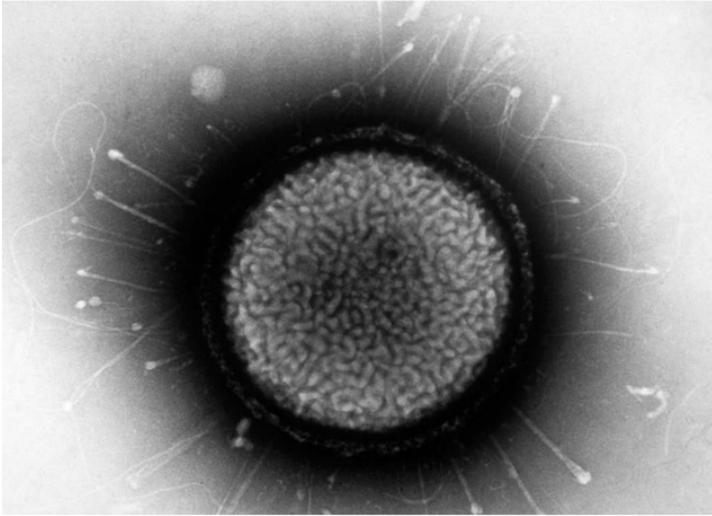


Figure 3. Les bactériophages (ou phages) sont des virus n'infectant que les bactéries, une guerre des microbes en quelque sorte.
© Inserm/L. Lapchine.

spécialité de la chasse aux bactéries : les bactériophages (du grec *baktéria*, qui signifie « bâton », et *phagein*, qui signifie « manger », littéralement « mangeurs de bactéries »). On les appelle également virus bactériens (figure 3).

Les bactériophages sont des virus ubiquistes, c'est-à-dire retrouvés dans tous les environnements, là où les bactéries pullulent. Ils sont présents en plus grande quantité dans les excréments, les sols, les eaux d'égout, et notamment dans les océans. Les bactériophages marins représentent la plus abondante et diverse forme d'organismes contenant de l'ADN sur la planète. À titre d'exemple, un millilitre d'eau de mer contient approximativement 50 millions de bactériophages !

Les bactériophages font preuve d'une grande diversité de formes (plus d'une vingtaine de morphologies reconnues par le Comité international de taxonomie des virus). Si l'organisation générale des bactériophages est similaire aux virus infectant des hôtes eucaryotes, leur morphologie est caractéristique : une tête constituée d'une enveloppe protéique externe (capside) contenant le matériel génétique viral (dans 95 % des cas une molécule ADN de longueur



variable) et une queue protégée par une gaine protéique et décorée de fibres qui lui donne un aspect de module lunaire. La queue est un élément essentiel du bactériophage, car elle lui permet d'injecter littéralement son ADN à l'intérieur de la bactérie ciblée.

Bien que moins connus du public que les antibiotiques, les bactériophages ont été découverts et décrits comme les premiers agents antibactériens au début du XX^e siècle, précédant la découverte de la pénicilline de plus de dix ans. En 1917, Félix d'Hérelle, un chercheur franco-canadien de l'Institut Pasteur, fut le premier à isoler et à caractériser les propriétés de ce qu'il considéra comme un microbe antagoniste et qu'il nomma « bactériophage ».

L'ADN, SUPPORT DE L'INFORMATION GÉNÉTIQUE

Alors que l'ADN était connu des biologistes depuis 1869, la plupart pensaient que la protéine était le support physique de l'hérédité. Après une première démonstration en 1944 d'Avery, MacLeod et McCarty, accueillie avec beaucoup de scepticisme par leurs contemporains, Hershey et Chase réalisent en 1952 l'expérience décisive en utilisant des bactériophages.

Deux cultures de bactériophages T2 sont produites en parallèle : l'ADN d'une des cultures est marqué au phosphate radioactif, alors que dans l'autre culture, ce sont les protéines qui sont marquées au soufre radioactif. Ils mettent ensuite les phages en présence d'*Escherichia coli*, puis leur laissent le temps de s'accrocher aux bactéries et de leur injecter leur ADN.

On agite et on centrifuge pour se débarrasser des enveloppes vides des phages et ne récupérer que les bactéries. Il ne reste plus alors qu'à regarder où se trouve la radioactivité, et s'il s'agit de phosphate ou de soufre. Seul le phosphate radioactif est détecté dans les bactéries, permettant ainsi d'affirmer que seul l'ADN est suffisant pour que les bactériophages se reproduisent. L'ADN est le matériel héréditaire permettant aux bactériophages, et par extension à toute forme de vie, de se multiplier. Ainsi, l'expérience d'Hershey et Chase a permis d'établir définitivement que l'ADN est le support de l'information génétique !

L'utilisation des bactériophages en médecine humaine fut rapidement développée. L'intérêt des bactériophages réside dans leur spécificité d'action : à chaque bactérie son bactériophage. Un bactériophage donné infecte et se multiplie dans la bactérie qui lui est spécifique et ne détruit que cette dernière. Plus la bactérie est abondante et plus le virus se multiplie intensément jusqu'à épuisement de la population bactérienne, avant d'être lui aussi éliminé par l'organisme dénué de cible, tout en restant inoffensif pour les cellules humaines. Malgré ce potentiel thérapeutique, vingt ans de débats scientifiques sur la preuve de leur nature virale, l'avènement des antibiotiques et la seconde guerre mondiale plongèrent l'utilisation des bactériophages dans l'oubli.

Cependant, l'apparition de souches bactériennes multirésistantes, dont certaines souches responsables de la tuberculose, nous oblige à reconsidérer les limites de l'utilisation généralisée des antibiotiques. Les bactériophages apparaissent comme une alternative intéressante dans le traitement d'infections chroniques bactériennes. Depuis 2005, plusieurs études ont démontré l'absence de danger liée à leur utilisation, et, depuis 2006, un mélange de six bactériophages est utilisé comme conservateur alimentaire notamment contre la listériose.

Aujourd'hui, les principales bibliothèques de bactériophages à usage thérapeutique se trouvent à l'Institut Eliava du bactériophage, de microbiologie et de virologie en Géorgie, et à l'Institut d'immunologie et de thérapie expérimentale en Pologne. Ces instituts ont maintenu leur activité depuis les années 1920, faisant perdurer l'héritage légué par George Eliava, collaborateur de Félix d'Hérelle à l'Institut Pasteur.

Enfin, malgré le désintérêt thérapeutique envers les bactériophages depuis les années 1940, ceux-ci ont constitué des outils déterminants en recherche fondamentale, permettant de poser les bases de la biologie moléculaire.

LES ONCOGÈNES VIRAUX

Les cancers représentent un groupe de maladies très redoutées. Il s'agit de la première cause de mortalité en France. Cette



pathologie se traduit par une prolifération cellulaire non contrôlée au sein d'un tissu. Cette prolifération va engendrer des dysfonctionnements de l'organe affecté et peut se propager dans l'organisme entier (métastases), mettant en danger la vie du patient atteint. Les causes de ces désordres cellulaires sont bien souvent spécifiques au tissu touché, le tabac est par exemple responsable de 90 % des cancers du poumon, notamment en exposant chroniquement les fumeurs à des composés toxiques issus de la combustion. Ces composés vont perturber le fonctionnement normal de la cellule qui va acquérir un caractère cancéreux.

Cette acquisition du caractère cancéreux se produit suite à la dérégulation d'un ou plusieurs gènes de la cellule. Un gène ayant potentiellement un pouvoir transformant, c'est-à-dire capable de transformer une cellule normale en cellule tumorale, est appelé un oncogène. L'altération de l'expression de certains oncogènes cellulaires, par exemple en cas d'exposition chronique à un agent toxique comme l'amiante, le tabac ou l'alcool, va engendrer l'apparition de cancers. De même, il existe des oncogènes d'origine virale, codés par des virus. Dans ce cas, l'infection virale entraîne l'expression de l'oncogène dans la cellule cible ; on considère alors que l'élément déclencheur du cancer est l'infection virale. Heureusement, les virus capables d'induire des cancers sont relativement peu nombreux. On dénombre principalement chez l'homme les adénovirus, les hépacivirus, les hépadnavirus, les herpèsvirus, les papillomavirus et les rétrovirus. Une particularité de ces virus (à l'exception des adénovirus) est d'appartenir à la catégorie des virus dits « lents ». Ceci signifie que ces virus possèdent une phase d'incubation extrêmement longue (dizaine d'années) tout en étant « silencieux » (asymptomatiques). L'évolution clinique des maladies provoquées par ces pathogènes est donc très lente. Pour autant, la réplication de ces virus ne suit pas forcément le même rythme. Par exemple, le virus de l'hépatite C peut provoquer des cancers du foie dix à vingt ans après la primo-infection, alors que le virus est présent de façon abondante dès les premiers stades de l'infection.

C'est donc la persistance de l'infection qui va entraîner les anomalies cellulaires caractéristiques de la tumeur. Certains mécanismes de l'oncogenèse virale sont très bien décrits. Prenons l'exemple

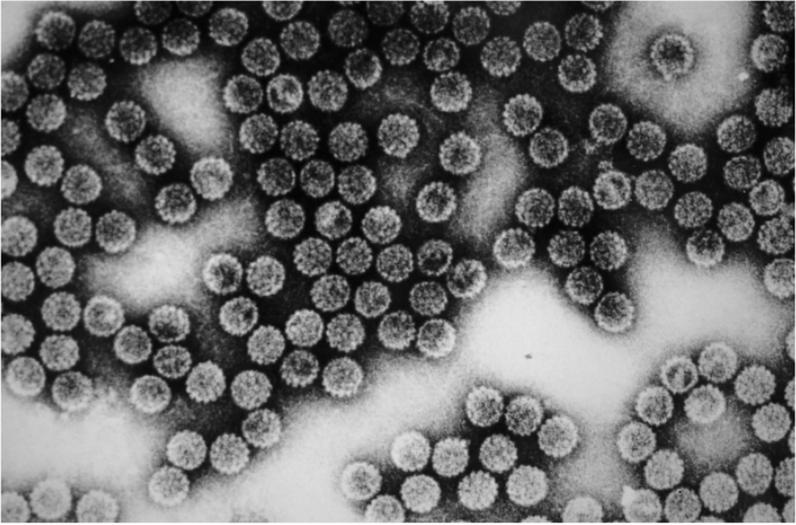


Figure 4. Les papillomavirus humains sont un groupe de virus à ADN qui infectent spécifiquement les épithéliums de la peau ou des muqueuses. © Inserm/U190.

des papillomavirus, qui sont des agents étiologiques du cancer du col de l'utérus. Les progrès en biologie moléculaire et cellulaire ont permis de montrer que ces virus possèdent des oncogènes capables de perturber la machinerie de prolifération cellulaire. La protéine E6 du papillomavirus 16 humain est par exemple capable de venir se fixer à la protéine cellulaire P53 dont la fonction est de supprimer les tumeurs. On comprend donc aisément qu'en perturbant la fonction d'un gène « anticancer », certains papillomavirus soient capables d'en induire (figure 4).

Mais quel est l'intérêt pour le virus de provoquer l'apparition d'un cancer ? Il est difficile de généraliser, mais dans la plupart des cas, les virus préfèrent se multiplier dans une cellule en division plutôt que dans une cellule « dormante » (dite « quiescente »), au sein de laquelle ils trouvent tous les éléments nécessaires pour leur multiplication. C'est donc dans le but de se multiplier que les virus oncogènes vont avoir tendance à orienter les cellules qu'ils infectent vers le processus de division. La chronicité étant une caractéristique de ces virus, le patient infecté va être en contact permanent avec l'élément cancérigène durant une

période prolongée. Or, le temps d'exposition à un cancérigène (quelle que soit son origine) est un paramètre essentiel dans le déclenchement des cancers. Pour ces raisons, beaucoup de stratégies de recherche anticancer ciblent ces virus oncogènes en développant des vaccins dont le but est de protéger la population d'infections par ces pathogènes chroniques et donc de réduire significativement la survenue des types de cancers associés à ces virus. À titre d'exemple, le vaccin contre le cancer du col de l'utérus vise en réalité à stimuler une immunité contre les papillomavirus, à l'origine de ce type de cancers.

LES VIRUS ONCOLYTIQUES

L'observation de virus dits « oncolytiques », capables d'infecter sélectivement les cellules cancéreuses et de les détruire, n'est pas récente. Le processus de cancérisation qui conduit la cellule à échapper à tout contrôle par l'organisme et à proliférer de façon anarchique la rend paradoxalement plus vulnérable à une infection virale et incapable de la combattre. Le virus y trouve un milieu

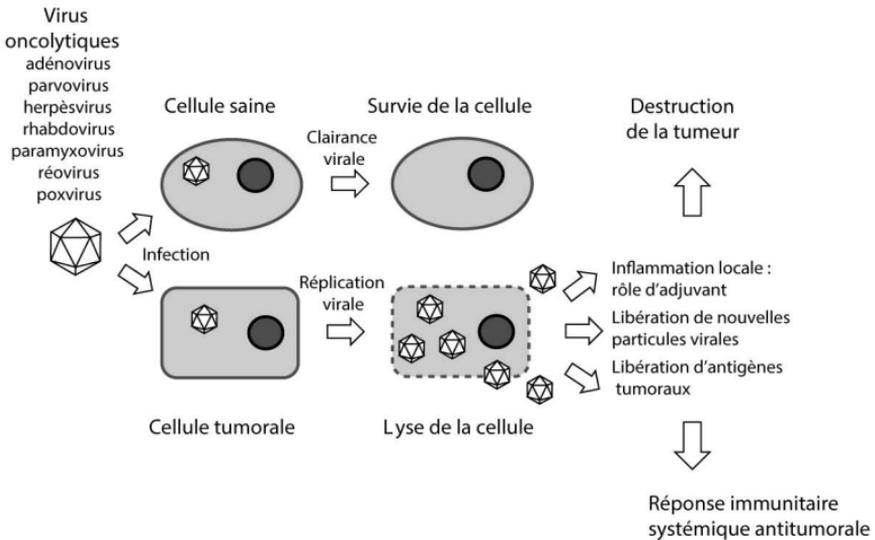


Figure 5. Représentation schématique du traitement par virothérapie de cellules cancéreuses.

propice à sa réplication, et la libération des virus néoformés va provoquer la destruction de la cellule infectée, c'est ce que l'on appelle la lyse cellulaire. Cette lyse permet non seulement l'induction d'une réponse locale pro-inflammatoire, mais également le relargage d'antigènes tumoraux dans le milieu extracellulaire, stimulant la mise en place d'une réponse immunitaire systémique antitumorale. L'idée d'utiliser ces virus comme agents thérapeutiques pour le traitement des tumeurs et de leurs métastases est donc très attrayante et a débuté dès les années 1950. La virothérapie antitumorale seule ou en combinaison avec de la chimiothérapie fait l'objet de nombreuses études à travers le monde. Une meilleure connaissance de la biologie de ces virus ainsi que la manipulation de leurs génomes ont largement contribué à les rendre moins toxiques vis-à-vis des tissus sains, tout en restant capables de cibler spécifiquement les cellules cancéreuses et de les détruire. L'ajout dans le génome viral de gènes additionnels codant pour des cytokines, molécules solubles du système immunitaire, favorise également la stimulation de

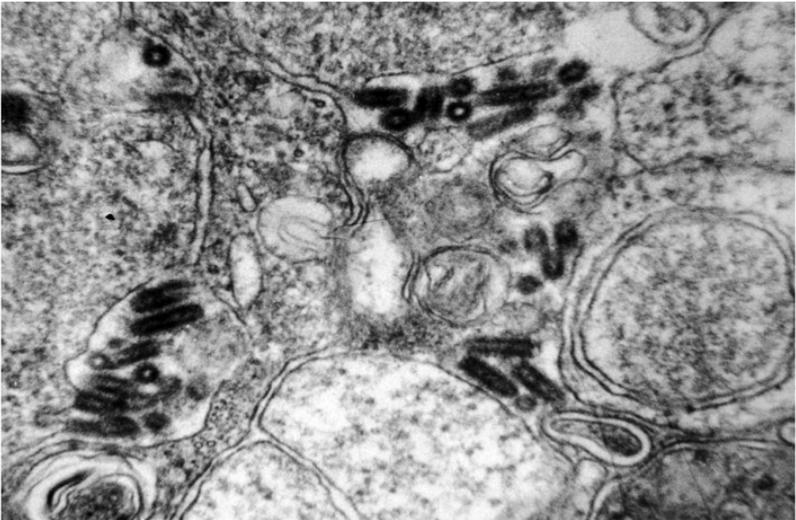


Figure 6. L'utilisation de virus pour éliminer sélectivement les cellules cancéreuses s'avère être une nouvelle voie thérapeutique prometteuse.

Certains virus, dont celui de la stomatite vésiculaire (VSV), sont des prototypes étudiés intensivement dans cette optique.

© Inserm/O. Robain.



la réponse immunitaire antitumorale. Ces modifications ont essentiellement pour objectif d'établir un traitement reposant sur une injection intratumorale ou intraveineuse unique. En effet, une seconde injection n'aurait que peu d'efficacité du fait de la neutralisation rapide du virus oncolytique désormais reconnu par le système immunitaire du patient. Ces travaux ont apporté la démonstration expérimentale du potentiel de ces virus modifiés comme nouveaux traitements curatifs de l'arsenal thérapeutique contre le cancer. Les premiers résultats très encourageants d'essais cliniques lancés chez l'homme apportent une lueur d'espoir pour tous les malades atteints de cancer dont les traitements ne sont que purement palliatifs. Ces virus offrent également une nouvelle alternative prometteuse pour la destruction ciblée de cancers disséminés (figures 5 et 6).

LES ARBOVIRUS

Le terme « arbovirus » vient de la contraction des termes anglais *arthropod-borne virus*, signifiant « virus portés par les arthropodes suceurs de sang » tels que les moustiques et les tiques. La variété des maladies virales transmises par les tiques reste limitée. Parmi les plus connues, citons une encéphalite causée par un virus appartenant à la famille des *Flaviviridae*, le virus de la méningo-encéphalite à tiques (*Tick-borne encephalitis virus*, TBEV), transmis par la piqûre d'une tique commune, *Ixodes ricinus*. En revanche, le nombre de virus transmis par les moustiques est impressionnant. On avance le chiffre de plus de 500 virus différents répertoriés à ce jour, une centaine d'entre eux étant pathogènes pour l'homme. Tous les arbovirus appartiennent à l'une des cinq familles de virus : *Togaviridae*, *Flaviviridae*, *Bunyaviridae*, *Reoviridae*, *Rhabdoviridae*, mais tous les virus de ces familles ne sont pas des arbovirus. Ce sont la plupart du temps les moustiques du genre *Aedes* (*aegypti* ou *albopictus*) qui sont porteurs de ces virus et les transmettent par piqûres. Les arbovirus ne sont pas simplement portés par les moustiques, ils s'y multiplient également. Le virus se multiplie dans le tube digestif du moustique, sans aucune atteinte clinique pour lui, puis diffuse et gagne les glandes salivaires. La transmission du

virus se fait donc par piqûre d'un vertébré, dont l'homme, par un moustique hébergeant et multipliant un virus. Le moustique est une usine à produire et à disséminer le virus. La propagation du virus se fait donc de vertébrés infectés à vertébrés sains par l'intermédiaire du moustique. Dans la très grande majorité des cas, les arboviroses sont localisées dans les régions tropicales, en Afrique, et dans les îles de l'océan Indien, en Asie. Les animaux de la faune sauvage constituent le réservoir du virus. Pour le virus du chikungunya ou de la dengue, les réservoirs sont essentiellement les primates non humains.

En Afrique, ces virus persistent selon un cycle selvatique (du latin *silva* qui signifie « forêt », cycle qui passe par des animaux sauvages), impliquant les primates non humains, les rongeurs et les oiseaux. En Asie, le cycle est plutôt urbain, n'impliquant que l'homme. Dans le cas du cycle selvatique, ce sont essentiellement les animaux qui sont infectés et servent de réservoir. L'homme n'est infecté que « par accident » et ne représente pas un réservoir pour le virus, mais au contraire la fin de son parcours. L'infection peut aussi dans certains cas se transmettre verticalement de vecteur à vecteur, le virus persistant dans les œufs du vecteur et infectant la génération suivante.

Les arboviroses répondent à trois tableaux cliniques variables selon le virus concerné. Le syndrome fébrile aigu dit de « dengue-like », le plus fréquent, se manifeste par de forts maux de tête, des myalgies (douleurs musculaires) et des arthralgies des membres (douleurs articulaires). Ces symptômes disparaissent en général au bout d'une à deux semaines sans laisser de séquelles. Le deuxième type de syndrome est encéphalique et se manifeste par des douleurs méningées d'intensité très variable, conduisant à des troubles neurologiques divers. Après huit à dix jours de fièvre, le syndrome évolue soit vers la guérison sans séquelles, soit vers la persistance d'atteintes neurologiques graves pouvant entraîner une issue fatale. Enfin, le troisième syndrome est associé à des fièvres hémorragiques. Il n'existe pas à ce jour de traitement pour lutter contre les arboviroses. Seules des prescriptions médicamenteuses antipyrétiques telles que le paracétamol visant à faire baisser la fièvre sont préconisées, l'aspirine étant déconseillée pour éviter tout risque d'hémorragie.



Les arboviroses sont désormais présentes dans toutes les régions du monde. Plusieurs raisons expliquent cette mondialisation et, au premier chef, des raisons climatiques. Le trio virus-moustique-réservoir est très interdépendant de l'environnement. Ainsi, une petite élévation de température du milieu ambiant a des conséquences directes sur l'activité et la répartition géographique des moustiques. Une augmentation de la température de l'eau engendre une croissance plus rapide des larves, entraînant une descendance plus nombreuse pendant la période de transmission. Mais la température n'est pas le seul facteur climatique important : les quantités de précipitations pluvieuses, à l'origine de la mise en eau des gîtes larvaires, jouent certainement un rôle prépondérant dans l'extension géographique des moustiques. Il est clair que le réchauffement climatique a et aura un impact très direct sur l'émergence de flambées épidémiques d'arboviroses dans des régions comme le sud et le nord de l'Europe, affectant des populations immunologiquement « naïves » pour les arbovirus.

LES VIRUS GÉANTS

Depuis une dizaine d'années, les limites du monde des virus ont été repoussées suite à la découverte en milieu aquatique de virus géants infectant les protistes (eucaryotes unicellulaires). En 2004, la caractérisation du mimivirus (figure 7), un virus présentant un génome plus grand que celui de plusieurs bactéries et capable d'exprimer plus de 900 protéines, a ainsi bouleversé la classification des virus. Cette découverte a ouvert la voie à la recherche de virus similaires. Ainsi depuis 2008, la liste de nouveaux virus géants présentant tous un génome ADN de grande taille ne cesse de s'allonger. Pour l'anecdote, l'un des plus connus est le marseillevirus, qui, contrairement à ce que pourrait laisser suggérer son nom (donné par le laboratoire marseillais ayant isolé et caractérisé ce virus), a été isolé à partir d'eau provenant d'une tour de refroidissement parisienne. La comparaison des génomes de l'ensemble des virus géants suggère qu'ils dériveraient tous d'un ancêtre commun apparu en même temps que les cellules eucaryotes.



Figure 7. Mimivirus, le plus gros des virus connus, observé en microscopie électronique à transmission. © CNRS/D. Raoutt.

Mais pourquoi ces virus sont-ils passés aussi longtemps à travers les mailles des filets des scientifiques ? Justement à cause de ces filets ! En effet, historiquement, un des principaux critères destinés à définir les virus repose sur leur petite taille. L'isolement des virus reposait par conséquent sur leur capacité, contrairement aux autres micro-organismes, à passer à travers un filtre constitué de pores de toute petite taille (filtre-chandelle de Chamberland). Partant de ce mode de sélection, les virus géants étaient donc retenus par ces filtres, au même titre que les bactéries... Comment étudier ce qu'on ne recherche pas ? Ces virus ont ainsi remis en cause les critères utilisés pour définir les virus. En plus de leur taille, la présence dans la particule virale de deux types d'acides nucléiques (ADN et ARN) a été mise en évidence. Encore plus surprenant, ces virus sont eux-mêmes infectés par des virus ! De même que les bactériophages, les virophages tels que le virus Spoutnik se développent au détriment des



virus géants, eux-mêmes parasites de protistes. Actuellement, l'ensemble des observations réalisées depuis la mise en évidence et la caractérisation de ces virus géants soulève le débat au sein de la communauté scientifique quant à l'établissement d'un quatrième domaine du vivant, les trois premiers correspondant aux eucaryotes, aux bactéries et aux archées.

PARASITES DE VIRUS : LES VIROPHAGES

Les virophages ont été découverts en 2008 lors de travaux visant à caractériser les virus géants, pathogènes des amibes. Les chercheurs s'intéressaient alors à la caractérisation de nouveaux virus géants, après inoculation d'eau contaminée issue d'une tour de refroidissement parisienne à une amibe dénommée *Acanthamoeba polyphaga*. L'observation par microscopie électronique des amibes infectées a permis de visualiser les mamavirus, de structure similaire à celle des virus géants : virus enveloppés de plusieurs couches de membranes, recouvertes de cils. Ces virus se multiplient au sein de larges inclusions cytoplasmiques apparentées à des usines virales, dans lesquelles s'opèrent la réplication du génome et l'assemblage de nouveaux virions. De façon surprenante, ces observations ont également conduit à l'identification de plus petits virus (10 à 20 fois plus petits), d'une taille d'environ 50 nm de diamètre et de forme icosaédrique, accumulés notamment au sein des usines virales du mamavirus.

Se pouvait-il que le mamavirus soit parasité par un autre virus, plus petit ? Il semble en effet que cela soit le cas puisque ce petit virus, appelé par la suite Spoutnik, est incapable de se répliquer dans l'amibe s'il est injecté en absence de mamavirus. En revanche, la présence simultanée de ces deux virus dans les amibes entraîne une malformation des mamavirus néoformés, dont certains contiennent des virus Spoutnik ! Ceci évolue donc vers une diminution de la production de mamavirus infectieux et vers une réduction de la mort des amibes infectées. Toutes ces observations sont en faveur de l'identification de Spoutnik comme un virus parasite des mamavirus dont la présence affecte sa reproduction.

Depuis, nombre de virophages infectant divers virus géants retrouvés dans différentes niches écologiques ont pu être identifiés. Ces virus ont des propriétés semblables à d'autres virus appelés « virus satellites ». Ces derniers utilisent également les capacités répliquatives de virus « accompagnateurs » pour se multiplier, sans toutefois les parasiter. Ce dernier aspect spécifique des virophages permet d'envisager leur utilisation comme moyens de lutte contre les virus géants, à l'image de l'utilisation de bactériophages dans la lutte contre les infections bactériennes.

QUELLE EST L'ORIGINE DES VIRUS ?

Face à l'absence d'évidences scientifiques permettant de répondre à cette question, plusieurs hypothèses ou scénarios ont été émis.

Hypothèse 1

Les virus seraient apparus dès l'apparition de la vie, dans la soupe primordiale. Dans cette perspective, les virus seraient apparus simultanément aux cellules. L'ARN constituant la première forme d'information génétique sur Terre, l'association des molécules de la soupe primordiale aux ARN aurait donné naissance d'une part aux cellules, organismes complexes capables de produire leur propre énergie et de se multiplier, et d'autre part aux virus, parasites des cellules.

Hypothèse 2

Les virus seraient issus de fragments d'acides nucléiques qui se seraient échappés du génome des cellules. De tels fragments sont en effet retrouvés chez les bactéries, capables de transmettre de l'information génétique sous forme de molécules d'ADN circulaires (plasmides). De même dans les cellules eucaryotes, dans lesquelles des fragments d'ADN sont capables de se déplacer et de se multiplier au sein du génome (transposons).



Hypothèse 3

Les virus seraient le résultat d'une simplification à l'extrême de cellules. D'après ce scénario, des micro-organismes prédateurs ou parasites dépendants de leur hôte auraient perdu de nombreux gènes, dont ceux nécessaires au métabolisme. Ces organismes coévoluant avec leur hôte n'auraient conservé que leur capacité à répliquer leur matériel génétique et à le transmettre. Ce mode de simplification s'appuie notamment sur l'existence des rickettsies, de petites bactéries ayant régressé à tel point qu'elles sont obligées de persister dans leur hôte. Ce mode de fonctionnement rappelle bien celui des virus !

Quoi qu'il en soit, la diversité des virus suggère qu'ils ne dérivent pas d'un seul ancêtre commun mais auraient des origines différentes. Des études réalisées en 2013, suite à la découverte des virus géants, tendent néanmoins à favoriser l'hypothèse d'une simplification. Dans ce cas, les virus constitueraient un embranchement phylogénétique du vivant, au même titre que les règnes eucaryotes, bactéries et archées.



QU'EST-CE QU'UN VIRUS ?

Les virus sont de petits micro-organismes dont la taille est comprise entre quelques dizaines et plusieurs centaines de nanomètres, environ 10 fois plus petits qu'une bactérie (1-10 μm) et 100 fois plus petits qu'une cellule animale. Les virus géants, dont la corpulence approche celle des bactéries, peuvent atteindre la taille de 1 μm , soit 1 000 fois plus petits qu'un millimètre !

Ces pathogènes sont des parasites cellulaires qui dépendent obligatoirement des ressources de la cellule hôte pour se multiplier. De fait, contrairement aux cellules eucaryotes et aux bactéries, les virus présentent une organisation simple leur permettant d'assurer deux fonctions fondamentales : le maintien de leur information génétique et de leur mécanisme infectieux. Ils se distinguent en particulier par le fait qu'ils sont dépourvus de noyau et d'organites cellulaires (machineries de synthèse de protéines, lipides ou glucides). La particule virale contient donc le minimum nécessaire à sa survie : une ou plusieurs molécules d'acide nucléique constituant le génome viral, entourées d'une coque de protéines nommée « capside » et entourée ou non d'une enveloppe. Bien entendu, comme pour tout organisme vivant, le génome viral est le constituant majeur des virus, porteur de toutes les informations nécessaires à leur multiplication. Ainsi, en dehors de la cellule, les virus sont incapables de métaboliser, de produire de l'énergie ou de se multiplier.

Lors d'une infection, ces parasites détournent la machinerie cellulaire à leur profit pour répliquer leur génome et synthétiser les constituants viraux structuraux et non structuraux. L'ensemble de ces éléments est alors assemblé pour former les nouveaux virions. Les différentes étapes du cycle viral mobilisent donc obligatoirement des partenaires cellulaires recrutés par les virus selon leurs besoins. La nature de ces partenaires dépend à la fois du virus et du type cellulaire infecté. Plus largement, le virus détourne de nombreuses fonctions biologiques essentielles de la cellule : la machinerie de synthèse d'acide nucléique (réplication et transcription) et de synthèse protéique (traduction et



maturation). De même, les composants viraux sont transportés dans l'espace intracellulaire le long du cytosquelette (squelette cellulaire composé d'un réseau filamenteux à l'intérieur de la cellule lui conférant ses propriétés mécaniques), et sont synthétisés en utilisant les ressources énergétiques de la cellule. La réplication virale s'opère au niveau de sites spécialisés, appelés « usines virales », où sont acheminés les composants viraux néosynthétisés à proximité d'éléments cellulaires fondamentaux pour les étapes d'assemblage. Ces usines fonctionnent donc en utilisant les moyens de la cellule : une source énergétique (la mitochondrie), des membranes cellulaires et des composants du cytosquelette réorganisés pour façonner les nouvelles particules virales. Les dernières étapes du cycle infectieux requièrent également les composants cellulaires tels que les membranes arrachées à la cellule hôte pour former l'enveloppe virale lors des étapes de bourgeonnement.

PEUT-ON VOIR UN VIRUS ?

Les scientifiques utilisent différentes techniques de microscopie sélectionnées en fonction du virus qu'ils souhaitent regarder et surtout de ce qu'ils souhaitent en voir !

L'observation des particules virales (leur forme, leur surface, leur constitution) est réalisée par des approches de microscopie électronique sur des particules isolées et purifiées, ou directement sur les particules présentes dans les compartiments cellulaires au cours de l'infection. Les informations ainsi recueillies ont permis d'établir une classification des familles virales, notamment sur des critères morphologiques.

De ces observations, il est possible de déterminer si le virus est nu ou enveloppé et d'évaluer la densité de protéines virales exprimées à la surface de la particule, densité directement liée au pouvoir infectieux du virus. Les observations réalisées à partir de cellules infectées permettent d'acquérir des connaissances sur le cycle infectieux du virus : forme sous laquelle il pénètre dans la cellule et s'y réplique, mais également compartiments cellulaires ciblés lors des différentes étapes de sa réplication.

Des approches de génétique ont plus récemment permis de construire des virus fluorescents visibles par des techniques de microscopie photonique. Pour ce faire, les scientifiques insèrent

VIRUS OU VIRION ?

Incapables de se multiplier par division, les virus sont des organismes parasites obligatoires. Ils vont par conséquent avoir deux états : à l'intérieur ou à l'extérieur de la cellule infectée. Hors de la cellule, les virus sont sous forme de particules virales appelées « virions ». Cette forme leur permet de se disséminer entre les cellules et les individus. De manière récurrente, aussi bien dans les médias que dans la littérature scientifique, ces particules sont représentées sous la forme d'une sphère plus ou moins hérissée. En réalité, depuis 1932 et l'apparition de la microscopie électronique permettant d'observer des objets microscopiques, les spécialistes savent que ce monde est d'une diversité incroyable ! Certains sont en forme de filaments (le virus respiratoire syncytial, responsable de bronchiolites chez les nouveau-nés, les filovirus tels que le virus Ebola ou bien le virus de Marburg, responsable de fièvres hémorragiques), d'obus (virus de la rage), d'étranges engins lunaires formés d'une tête, d'un corps et de pattes (bactériophages T4), voire sans réelle forme (pléïomorphes : vaccinia, poxvirus, le virus respiratoire syncytial, qui adopte parfois une forme filamenteuse). La découverte des deux dernières décennies de virus infectant les archées hyperthermophiles, et présentant des virions en forme de citron ou de bouteille, ne fait que confirmer l'existence d'un monde d'une diversité morphologique encore insoupçonnée. En revanche, lors de l'entrée dans la cellule infectée, tous les virus se désassemblent pour libérer leur matériel génétique. En définitive, pour mieux se représenter ce à quoi ressemble un virus, il suffit de prendre pour exemple une boîte de Lego ! À l'intérieur de la boîte, toutes les pièces sont éparpillées. Pour obtenir le jouet, il faut assembler les pièces en suivant le modèle. Il en va de même pour les virus. À l'intérieur d'une cellule, tous les constituants de la particule virale sont désassemblés, et vont s'assembler dans un ordre bien précis pour former la particule virale, permettant la sortie du virion de la cellule et la réinfection d'une cellule voisine.



au sein du génome viral un gène dit « rapporteur » codant le plus souvent pour un fluorophore. Ainsi, au cours du processus infectieux, le virus synthétise des protéines fluorescentes au même titre que les protéines virales. Il est donc possible par des expériences de microscopie à fluorescence d'observer les cellules cibles qui répliquent le virus et surtout de suivre en temps réel l'évolution de l'infection dans une cellule, un tissu ou même un animal ! Ces outils de choix constituent une réelle avancée dans l'évaluation du pouvoir anti-infectieux de molécules thérapeutiques : l'effet antiviral d'un traitement peut être quantifié directement en suivant la charge virale proportionnelle à la fluorescence, plutôt qu'après dosages protéiques réalisés à partir de prélèvements de tissus répétés à différents temps post-infection. Néanmoins, l'observation de fluorescence reste une observation indirecte, puisque l'on visualise alors le résultat de l'infection et non la particule virale. Des approches complémentaires peuvent consister en la fixation de molécules fluorescentes à la surface du virus ou en la synthèse de nanoparticules fluorescentes recouvertes de

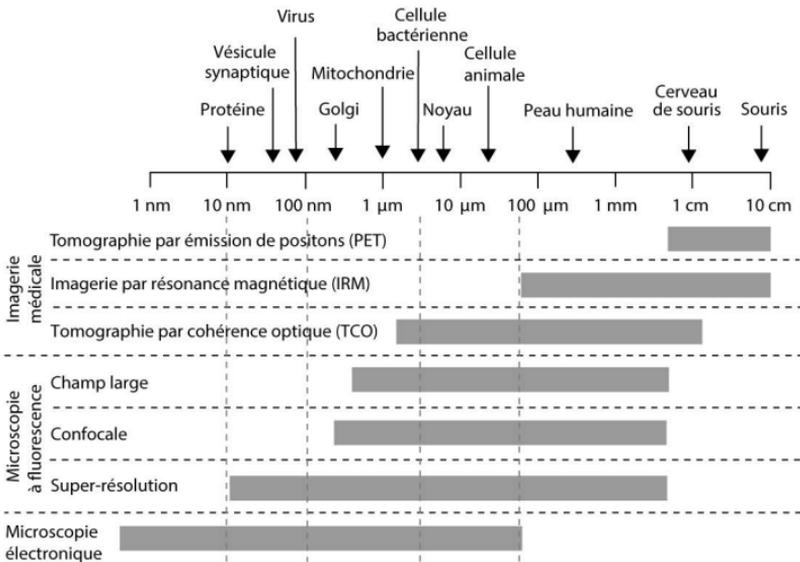


Figure 8. Limites de résolution des techniques de microscopie utilisées pour la visualisation des objets biologiques.

protéines virales normalement présentes à la surface du virus. Dans ce contexte, les outils de microscopie utilisés permettent de détecter un signal associé à la particule virale ou à un objet mimant la particule virale. Toutefois, la résolution des images reste inférieure à celle obtenue par microscopie électronique (figure 8).

DE QUOI LE GÉNOME D'UN VIRUS EST-IL CONSTITUÉ ?

À l'évocation de génome, l'image venant à l'esprit est celle d'une échelle torsadée d'ADN (acide désoxyribonucléique), couramment représentée dans les médias. Il s'agit dans ce cas de deux brins — ou bicaténaire — d'acides nucléiques linéaires complémentaires. Le fait que cet ADN va être copié dans la cellule en une molécule d'ARN (acide ribonucléique) correspondant à un simple brin — ou monocaténaire — d'acide nucléique est une notion en revanche moins connue. Plus précisément, chaque gène est retranscrit en ARN messager (ARNm), ces ARNm sont ensuite traduits en protéines. Les virus présentent quant à eux une diversité de génomes méconnue du grand public. La nature du génome viral constitue d'ailleurs une des caractéristiques majeures sur lesquelles repose la classification des virus. Comme pour tout organisme vivant, le génome viral est composé d'acide nucléique, mais celui-ci peut être de l'ADN ou de l'ARN. Il peut être circulaire ou linéaire, bicaténaire ou monocaténaire. Si les virus à ADN sont en général bicaténaires, il existe aussi des virus à ADN monocaténaire. La diversité des virus à ARN est encore bien plus surprenante ! Le génome sous forme d'ARN est généralement monocaténaire et linéaire. Toutefois, ces génomes à ARN peuvent être codés dans deux directions différentes : soit les gènes sont stockés dans la direction $5' \rightarrow 3'$ (polarité positive, ou +), comme celle dans laquelle les gènes sont codés en ARNm dans les cellules, soit ils sont stockés dans la direction opposée (polarité négative, ou -). Pour simplifier ces notions, prenons pour analogie notre système d'écriture. La majorité des langues utilisent un système d'écriture de gauche à droite, que l'on pourrait apparenter à la polarité positive de lecture d'un génome. Si ce texte est retranscrit en



langue arabe, il faudra en revanche écrire et lire de droite à gauche, soit une polarité négative ! Après ces considérations, nous sommes encore loin d'avoir énuméré les diverses formes de génomes à ARN. En effet, les génomes des virus à ARN peuvent être bicaténaires, comme pour le rotavirus, principale cause de gastro-entérites d'origine virale. Certains virus à ARN peuvent présenter un génome constitué de plusieurs molécules d'acide nucléique, le plus connu étant le virus influenza, responsable des tant redoutées épidémies de grippe. Dans ce dernier cas, on parle de génome segmenté, chaque segment portant un ou plusieurs gènes. Enfin, n'oublions pas les virus à ARN circulaire, parmi lesquels ont été découverts en 1971 des virus de plantes, les viroïdes, particules plus petites que les virus et composées d'un ARN circulaire sans capsid.

VIRUS ENVELOPPÉS *VERSUS* VIRUS NUS

La présence d'une enveloppe virale est un critère important dans la biologie du virus. Constituée par un fragment de membrane de la cellule infectée, décorée par des protéines virales qui le plus souvent sont impliquées dans l'entrée du virus et la reconnaissance du récepteur viral, cette enveloppe procure des avantages au virus : capacité de modulation de la surface du virus, facilité de fusion avec la membrane de la cellule infectée, avantage évolutif permettant d'échapper plus facilement au système immunitaire ou de mieux s'adapter. Les virus « nus », par opposition aux virus enveloppés, n'ont que leur capsid protéique pour protéger leur matériel génétique. Leur coque protéique, ou capsid, est rigide, généralement symétrique (sphérique/cubique ou hélicoïdale), et toute erreur d'arrangement de la capsid est critique pour le virus. Sa libération de la cellule infectée nécessite le plus souvent la destruction de la capsid au cours du cycle lytique. La présence d'une enveloppe est donc un avantage pour les virus enveloppés par rapport aux virus nus. Cependant, cet avantage peut se transformer en faiblesse dans le milieu extérieur et dans l'organisme infecté, car logiquement le virus porte la fragilité de la membrane cellulaire dont il dérive. Les virus enveloppés ont souvent besoin

d'un contact rapproché pour permettre leur transmission. Ils doivent limiter leur exposition au milieu extérieur, car la perte de l'enveloppe rend le virus incapable d'infecter la cellule hôte. Cette propriété est utilisée dans les protocoles de décontamination et de désinfection. Pour des virus tels que la grippe, le virus d'immunodéficience humaine (VIH), les virus d'hépatite B et C, la décontamination des produits de transfusion sanguine se fait grâce à une combinaison de solvants doux et de détergents (le savon est souvent suffisant, lavez-vous les mains !). En comparaison, l'inactivation d'un virus nu nécessite la modification ou la destruction des protéines de surface qui le composent afin qu'il perde tout pouvoir infectieux. Les virus nus sont ainsi beaucoup plus résistants que les virus enveloppés dans le milieu extérieur (température, dessiccation) ou dans l'hôte (notamment dans le tube digestif, enzymes et acidité). Cela explique les différences dans les cycles infectieux et les techniques de transmission de ces virus. Les virus nus tels que les virus de gastro-entérites transitent sans problème dans le tube digestif et sont disséminés par les selles dans le milieu extérieur, où ils restent infectieux pendant des mois. Un virus enveloppé tel que le virus grippal ou le VIH n'y résiste pas. Si les virus nus et enveloppés peuvent partager des voies de transmission directe interhumaine (par respiration, salive, sang, sécrétions), seuls les virus nus pourront avoir recours à la voie de transmission féco-orale. On pourrait citer l'exemple du poliovirus, des rotavirus (virus de gastro-entérite) ou du virus de l'hépatite A, qui sont très résistants dans l'environnement.

Les champions de la résistance dans le milieu extérieur sont aussi les plus petits : les papillomavirus (on comprend mieux pourquoi il n'est pas rare de revenir de la piscine avec des verrues plantaires !) et les parvovirus, tous des virus nus et donc résistants dans le milieu extérieur au froid, aux solvants organiques ou aux détergents. Ils sont d'ailleurs utilisés pour tester l'efficacité des désinfectants, car s'ils ne résistent pas, les autres et surtout les virus enveloppés y résisteront encore moins ! Il existe évidemment des exceptions à la règle. Les coronavirus peuvent provoquer des gastro-entérites alors qu'ils sont enveloppés. Le virus du SRAS (syndrome respiratoire



aigu sévère), coronavirus également, résiste dans les selles. Les virus des herpès, les poxvirus et le virus de l'hépatite B, bien qu'enveloppés, constituent aussi des exceptions. Dans le cas des poxvirus (dont la variole), l'enveloppe virale est un ensemble complexe de membranes qui sont synthétisées par le virus, ne sont pas d'origine cellulaire et sont très résistantes dans le milieu extérieur. Le virus de l'hépatite B possède lui aussi une membrane, mais d'aspect différent des bicouches lipidiques classiques rencontrées chez les virus enveloppés. Celle-ci est très dense, riche en protéines virales et très résistante dans le milieu extérieur. Tous ces virus résistent même à l'éther. En règle générale, on considère toutefois que ces virus enveloppés ne pourront résister aux traitements capables d'éliminer les virus nus.

COMMENT LE VIRUS FAIT-IL POUR PERFORER LA CELLULE ?

Les virus doivent pénétrer dans la cellule pour perpétuer leur cycle infectieux et se reproduire. Ils ont ainsi développé selon leur nature et leurs propriétés la capacité d'entrer intégralement ou en partie dans la cellule qu'ils parasitent. Ils utilisent trois modes d'entrée : la perforation de la membrane cellulaire, la fusion avec la membrane cellulaire, ou « l'avalement » par la cellule en entrant par divers types de vésicules. La fusion cellulaire nécessite que le virus soit enveloppé, c'est-à-dire que sa capside soit entourée d'une couche provenant de la cellule infectée dont il est issu. Ainsi l'enveloppe (membrane virale) va fusionner avec la membrane cellulaire et permettre au génome d'être libéré dans la cellule infectée. D'autres virus mêlent fusion et avalement par la cellule. Ainsi, le virus de la grippe reconnaît un récepteur spécifique sur les cellules cibles, son attachement provoque son « endocytose », il est avalé et enfermé dans une vésicule intracellulaire. Il fusionne ensuite sa membrane virale avec la membrane de la vésicule et déverse son matériel génomique dans la cellule pour initier son cycle infectieux. D'autres virus ont développé une stratégie plus simple, perforer directement la cellule et n'injecter que le minimum nécessaire, le génome. Il s'agit de la famille

virale des bactériophages qui, comme leur nom l'indique, sont des dévoreurs de bactéries. Les bactériophages connaissent une grande diversité de formes et de tailles, mais partagent une organisation commune : une tête contenant le matériel génétique (une molécule d'ADN enroulée) et une queue entourée d'une gaine protéique parfois décorée par des fibres.

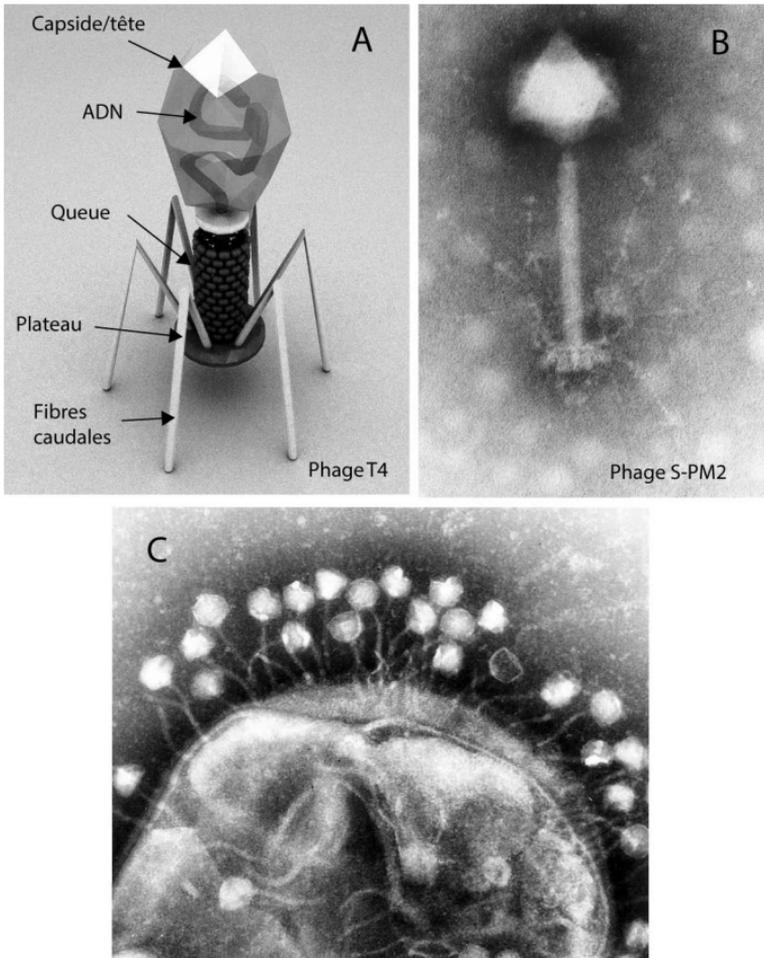


Figure 9. (A) Représentation schématique de l'organisation structurale/générale du phage T4. (B) Photographie en microscopie électronique du phage S-PM2 (Hans-Wolfgang Ackermann). (C) Photographie en microscopie électronique de bactériophages attachés à une bactérie. Les bactériophages ont la taille et l'aspect du coliphage T1.



Modules lunaires, vaisseaux extraterrestres du film *La Guerre des mondes*, les bactériophages ont un aspect très caractéristique. Mais c'est la queue qui est l'élément déterminant permettant au virus d'injecter au sens propre son génome dans la cellule infectée (figure 9). Les bactériophages sont très spécifiques de l'espèce de bactérie qu'ils infectent. Leur cycle infectieux débute par la reconnaissance d'une protéine spécifique à la surface de la bactérie qui servira de récepteur viral. Dès l'attachement, le mécanisme de perforation se met en place : une enzyme est instantanément activée au niveau de la plateforme basale et permet de percer un trou dans la paroi bactérienne afin d'injecter de l'ADN à l'intérieur de la bactérie. S'il existe une grande variété de récepteurs, d'enzymes et de parois bactériennes, l'étape d'injection est en revanche commune et fait entrer en jeu la queue du bactériophage, et plus particulièrement sa gaine contractile. La queue pourrait se résumer à une tige rigide entourée par une gaine contractile. Plutôt que de pousser sur le piston d'une seringue, c'est la contraction de la gaine qui découvre la partie du tube interne qui perce la paroi bactérienne et injecte l'ADN. Plusieurs mécanismes d'injection existent qui dépendent des types de queues (longue contractile, longue flexible ou courte). Récemment, l'équipe Polara de Grenoble a permis de déterminer la structure tridimensionnelle d'un gros phage nommé « Jumbo » tueur de bactéries s'attaquant aux tomates. Cette étude, qui a nécessité plus de 10 000 photos sous tous les angles de Jumbo, a permis de mettre en évidence que la queue contractile du virus a une structure similaire à celle des canaux bactériens utilisés par ces dernières pour sécréter leurs toxines.

LA MULTIPLICATION VIRALE

Une étape cruciale de toute multiplication repose sur la capacité à produire des copies du génome (étape de réplication). Cette activité de copie du génome dépend de protéines spécifiques appelées « polymérases ». Mais, comme la plupart des virus présentent des génomes très différents de ceux des cellules hôtes, aucun détournement n'est possible. Il leur est donc indispensable de produire une polymérase spécifique de leur génome, qui peut

être retrouvée dans la particule virale. Les autres protéines virales vont quant à elles avoir différentes fonctions. Les protéines virales de surface jouent un rôle clé dans l'interaction du virus en surface de la cellule cible et leur entrée dans la cellule. Les protéines de capsid vont interagir avec les protéines des voies de trafic intracellulaires (filaments d'actine et microtubules) afin d'atteindre le site de multiplication du virus (cytoplasme ou noyau). Ces mêmes protéines, ou des protéines virales non structurales (produites à partir du génome viral uniquement dans la cellule infectée), vont détourner les systèmes de veille de la cellule infectée afin de passer inaperçues. Enfin, les protéines virales produites vont s'assembler spécifiquement autour d'une copie de génome viral avant de sortir de la cellule infectée. Pour sortir de la cellule, les virus utilisent différentes stratégies. Les virus enveloppés vont bourgeonner à partir de membranes cellulaires. Les virus non enveloppés vont quant à eux soit utiliser les vésicules d'exocytose (vésicules de sécrétion) cellulaires, soit provoquer la destruction de la cellule par lyse cellulaire. Quoi qu'il en soit, les virus, en plus de leurs constituants propres précédemment évoqués, emportent des composants de l'organisme hôte, en particulier des protéines ou des membranes lipidiques cellulaires.

COMMENT LE GÉNOME VIRAL VA-T-IL REJOINDRE LE NOYAU ?

L'infection virale est initiée par l'attachement du virus à la surface de la cellule cible. Les particules virales pénètrent alors dans la cellule pour commencer à s'y multiplier. Les virus équipés de leur propre machinerie de réplication tels que les virus à ARN de polarité négative, comme les rhabdovirus (virus de la rage), copient et assemblent leur génome dans l'espace intracellulaire rapidement après leur entrée. En revanche, les virus qui détournent la machinerie cellulaire à leur profit tels que les virus à ARN de polarité positive, comme les alphavirus (chikungunya), doivent rejoindre le noyau cellulaire pour amorcer leur cycle de réplication. Le transport des particules virales à travers la cellule est donc une étape clé au cours du cycle réplicatif. Mais comment les virus procèdent-ils ?



Le squelette de la cellule, autrement nommé cytosquelette, est constitué de différentes structures qui peuvent être assimilées à un réseau de transport desservant tous les compartiments cellulaires. Les virus utilisent donc le cytosquelette de la cellule pour être transportés ou bien diffusent passivement lorsqu'ils sont de très petite taille. Les mécanismes de transport cellulaire sont très organisés, ils peuvent être multidirectionnels et plus ou moins rapides selon les moteurs moléculaires considérés. Ces moteurs lient d'une part les « rails » ou microtubules et d'autre part les particules à transporter afin d'assurer leur transit le long des microtubules. Des équipes de recherche ont ainsi pu mettre en évidence le déplacement de virus fluorescents tels que la rage ou l'herpès le long des microtubules par des approches de microscopie en temps réel (figure 10) ! On dit alors que les déplacements observés sont rétrogrades (de la périphérie vers le noyau) ou antérogrades (du noyau vers la périphérie) selon la nature des moteurs moléculaires auxquels sont liés les virus.

Arrivé à la périphérie du noyau cellulaire, le virus est confronté à une nouvelle barrière biologique : la membrane nucléaire.

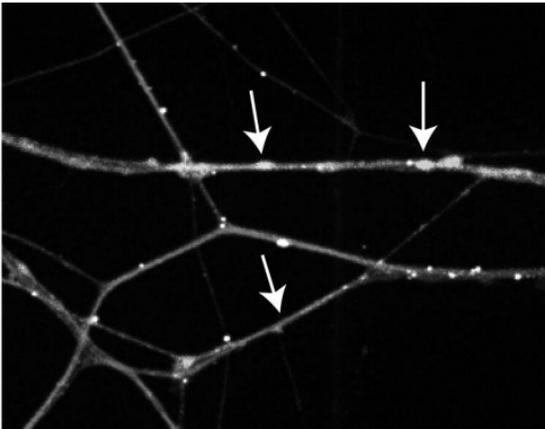


Figure 10. Observation par microscopie confocale de virus fluorescents dans des axones neuronaux. Les flèches blanches indiquent quelques particules virales. © Piccinotti et Whelan, 2016.

Les virus ont donc développé diverses stratégies pour parvenir à pénétrer dans le noyau :

- le virus VIH cible uniquement les cellules en division. En effet, au cours de la division cellulaire, on observe un désassemblage momentané de l'enveloppe nucléaire. C'est à ce moment que le génome viral pénètre dans le noyau et intègre son génome au génome cellulaire ;
- le virus de l'herpès, HSV1, est transporté le long des microtubules sous la forme d'un complexe constitué de l'ADN génomique compacté dans une enveloppe protéique, le tégment. Ce tégment s'associe à la membrane nucléaire au niveau de petites ouvertures appelées « micropores ». Ces ouvertures, ainsi maintenues ouvertes par le tégment, permettent le passage du génome viral de l'espace intracellulaire vers le noyau ;
- de la même façon, le virus grippal et le virus de l'hépatite transportent le génome le long des microtubules complexés à des protéines cellulaires ou virales. Dans ce cas, ces protéines possèdent un laissez-passer, sorte de signal d'adressage au noyau qui permet le franchissement du pore nucléaire ;
- enfin, certains virus comme les parvovirus, de très petite taille, migrent dans le noyau directement par diffusion à travers les pores nucléaires.

L'étude des mécanismes de transport du génome viral mais aussi des particules entières permet d'acquérir des connaissances nécessaires au développement de nouvelles stratégies antivirales, visant à bloquer l'acheminement du virus sans affecter l'ensemble du réseau de transport cellulaire.

POURQUOI LES VIRUS PRÉFÈRENT-ILS CERTAINS ORGANES ?

Les virus se répliquent préférentiellement dans certains organes, définissant ainsi un tropisme viral. On distingue, selon leurs sites de réplication, les virus neurotropes (virus de la rage) des virus lymphotropes (VIH), les virus des voies respiratoires (influenza) des virus hépatotropes (hépatites A, B, C, D et E), etc.



Plusieurs éléments conditionnent ce tropisme : la spécificité de liaison des virus à la surface des cellules cibles, l'adéquation de l'environnement cellulaire à la multiplication du virus, la réponse immunitaire.

Les cellules cibles d'un virus expriment à leur surface des molécules spécifiquement reconnues par le virus, auxquelles il peut se fixer. Cette étape d'attachement est nécessaire à l'entrée du virus dans la cellule et à l'initiation du cycle réplicatif. Ces molécules dites « récepteurs viraux » conditionnent donc la sensibilité à l'infection et le tropisme viral par leur expression sur certains sous-types cellulaires. L'identification de ces récepteurs constitue un défi important dans les thérapies antivirales pour développer des traitements ciblant préférentiellement les premières étapes du cycle infectieux.

Outre les récepteurs viraux, la permissivité cellulaire dépend aussi de l'expression de facteurs cellulaires favorisant la réplication virale. Cela s'illustre notamment par l'étude des virus responsables d'hépatites virales tels que le virus de l'hépatite C. En effet, le tropisme hépatique de ce virus résulte non seulement de l'expression de récepteurs spécifiques à la surface des cellules hépatiques, mais aussi de l'expression locale du microARN cellulaire miR222, facilitant la réplication du virus selon un mécanisme encore méconnu.

La dissémination du virus dans l'organisme pour atteindre les organes cibles est cependant contrainte par la réponse immunitaire. L'amplitude de cette réponse est modulée selon les tissus considérés, puisqu'il existe des sites dits « immunoprivilégiés » tels que le système nerveux, par opposition aux sites hautement exposés aux pathogènes tels que les muqueuses. Ainsi, le virus influenza se heurte à une réponse antivirale adaptée à l'épithélium respiratoire, alors que le virus de la rage se propage le long des nerfs en échappant à la vigilance du système immunitaire. De plus, le tropisme viral observé suite à l'infection d'animaux immunodéprimés apparaît plus élargi que celui observé sur des animaux non immunodéprimés.

L'ensemble de ces observations suggère donc que le tropisme viral dépend de plusieurs paramètres aussi bien liés à l'identité du virus qu'à la réponse que les cellules lui opposent. Le statut immunitaire de la personne infectée sera donc un élément clé qui conditionnera la dissémination du virus vers les tissus cibles.

COMMENT L'ORGANISME SE DÉFEND-IL ?

L'immunité antivirale se définit par l'ensemble des mécanismes moléculaires et cellulaires mis en place par l'organisme pour lutter contre une attaque virale. Les défenses immunitaires de notre organisme mobilisées en cas d'attaque virale sont organisées selon trois grands niveaux.

Le virus se heurte d'abord aux barrières physico-chimiques de notre organisme que sont la peau, les muqueuses et les liquides biologiques. Le maintien de l'intégrité de ces tissus est primordial pour contenir les virus présents dans le milieu extérieur. Ainsi, la première barrière, la peau, renferme des cellules sentinelles appelées « cellules de Langerhans » qui permettent d'établir un équilibre entre tolérance des micro-organismes normalement associés à l'organisme, et déclenchement de l'immunité suite à la détection de micro-organismes pathogènes tels que les virus. Les muqueuses constituent la deuxième barrière, chargées de sécrétions contenant des anticorps particuliers de type A (IgA), des peptides antimicrobiens, mais également des cellules immunitaires spécialisées telles que les cellules de type M ayant un rôle équivalent à celui assuré par les cellules de Langerhans.

Si le virus arrive à franchir ces barrières, l'organisme développe un autre niveau de protection *via* la détection du virus par des senseurs cellulaires retrouvés dans tous les types cellulaires. En réponse à cette intrusion, la cellule « en état d'alerte » initie la synthèse en chaîne de molécules antivirales appelées « cytokines » telles que l'interféron. La réponse immunitaire de l'hôte consiste alors en une réponse non spécifique, ou « innée », suivie d'une réponse plus spécifique dite « adaptative ».

La réponse antivirale innée peut être observée dans presque tous les sous-types cellulaires, avec des variations. Les cytokines sont des molécules solubles et sécrétées agissant localement dans la cellule infectée, mais également au niveau des cellules avoisinantes, limitant le rayon de propagation des particules. Le déclenchement de la réponse interféron induit la synthèse d'une multitude de protéines par la cellule hôte, directement impliquées dans l'inhibition du virus et dans le contrôle de l'amplitude de cette réponse. L'importance de l'interféron dans



l'orchestration de la réponse antivirale en fait un acteur majeur utilisé aujourd'hui dans les thérapies anti-VIH et anti-hépatites, et ce malgré des effets secondaires très sévères tels que des risques d'anémie, de neutropénie et de thrombopénie. Pour survivre, les virus élaborent des stratégies d'échappement à cette réponse, assez diversifiées et propres à chaque famille virale.

De plus, les cellules infectées, lorsqu'elles peuvent être détectées par les cellules immunitaires, sont supprimées par différents acteurs : moléculaires (protéines du complément) ou cellulaires (lymphocytes cytotoxiques, neutrophiles et macrophages). Ces acteurs agissent de façon coordonnée. En effet, l'activation du complément peut aboutir à la destruction par lyse osmotique des cibles membranaires (cellules infectées et/ou virus enveloppés) ou à la modulation de la réponse immunitaire, notamment par la sécrétion de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires responsables de l'attraction des acteurs cellulaires. Les cellules immunitaires interviennent alors pour éliminer les pathogènes. L'intervention de ces cellules fait appel à un processus inflammatoire qui, s'il n'est pas contrôlé, peut entraîner des dommages bien plus importants que l'infection virale en elle-même. La réponse innée est donc non spécifique du virus, et rapidement activée suite à l'infection ; cependant, elle reste limitée dans le temps et ne peut aboutir à une protection de l'hôte à long terme.

Au-delà de cette immunité se met en place une immunité plus spécifique du virus considéré, appelée « immunité adaptative ». Elle représente une ultime ligne de défense constituée de l'action en synergie de molécules solubles antivirales — les anticorps et les cytokines — et de l'action de cellules spécialisées : les lymphocytes. Lors de la détection du virus (circulant ou dans la cellule infectée), des cellules appelées « présentatrices d'antigènes » vont être chargées de la capture et de la présentation du virus aux lymphocytes T, effecteurs de la réponse immunitaire adaptative. De cette étape dépendra le déclenchement d'une réponse immunitaire antivirale par les lymphocytes T.

De plus, la reconnaissance du virus par des anticorps exprimés à la surface des lymphocytes B aboutit à l'activation de ces cellules et à la synthèse d'anticorps spécifiques. Ces anticorps, libérés

dans le sang dès les premières semaines post-infection, se fixent aux virus circulants, et, par recouvrement de la particule virale, provoquent leur élimination en les empêchant de se fixer à de nouvelles cellules. Une part des cellules B stimulées par le virus peut alors se différencier en cellules mémoires à très longue durée de vie, qui permettront une dynamique plus rapide de la réponse lors d'une éventuelle réinfection par un virus similaire. Certains virus, par leur mode de réplication, se multiplient cependant dans l'ombre du système immunitaire. C'est notamment le cas du virus de la rage, qui se propage le long du système nerveux, site privilégié non accessible au système immunitaire. D'autres virus tels que le VIH infectent les cellules lymphocytaires, empêchant alors la mise en place d'une réponse immunitaire efficace.

ADAPTATION DES VIRUS AUX RÉPONSES DE L'HÔTE

L'issue d'une infection virale dépend à la fois des facteurs de virulence portés par les virus et des facteurs de résistance qu'y oppose la cellule hôte. Ces facteurs peuvent être de différentes natures.

Tout d'abord, la résistance peut être liée à des facteurs génétiques associés à des différences de sensibilités aux infections virales, démontrées dans plusieurs études menées chez l'homme. De façon intéressante, certains de ces facteurs sont héréditaires et donc transmissibles à la descendance. Ces différences génétiques expliquent en partie la résistance de certaines populations, pourtant exposées à l'infection par le VIH. Le virus, pour se multiplier face à ces facteurs de résistance, doit évoluer. C'est donc par le biais d'une adaptation rapide au moyen d'apparition de mutations dans son génome que le virus parviendra à se transformer pour échapper à ces mécanismes.

Un autre constituant de la réponse de l'hôte est la réponse innée antivirale. Cette réponse non spécifique est basée sur des médiateurs du système de défense comme les interférons. Dès son entrée dans la cellule, le virus est détecté par des senseurs cellulaires dont l'activation aboutit à la synthèse d'interféron. L'interféron entraîne alors l'expression de protéines clés, acteurs



majeurs des mécanismes de défense antivirale. Le blocage de cette réponse constitue donc un réel défi pour les virus qui ont développé des mécanismes d'échappement d'une grande diversité. Les étapes précoces de détection du matériel viral peuvent ainsi être évitées après destruction ou inactivation des senseurs cellulaires. Les virus ciblent également les voies de synthèse de l'interféron en inactivant les protéines cellulaires essentielles des voies de signalisation. Les mêmes voies peuvent également être contrôlées par blocage de la transcription des gènes clés. De telles stratégies ont pu être identifiées pour de nombreux virus pourtant très éloignés tels que le virus influenza, le virus de la rage, du chikungunya, de l'hépatite B, etc. Tous ces virus ciblent les voies de signalisation de l'interféron pour bloquer les réponses cellulaires par des stratégies qui leur sont propres. De façon plus spécifique, certaines protéines virales entraînent la dégradation ou le dysfonctionnement des protéines effectrices, induites par l'interféron et directement associées à des fonctions antivirales.

À travers leur évolution, les différentes familles virales ont donc développé une grande diversité de mécanismes d'échappement à la réponse cellulaire. Ces mécanismes ciblent en grande partie des voies de signalisation conservées chez les mammifères et présentes dans tous les types cellulaires. Les réponses antivirales s'adaptent donc en continu aux pathogènes auxquels nous sommes exposés et coévoluent avec les virus.



QUELS SONT LES MODES DE TRANSMISSION DES VIRUS ?

Tout comme il existe une grande variété de virus, il existe un grand nombre de voies de transmission des virus chez l'homme. Ces voies de transmission sont souvent intimement liées à l'évolution du virus avec son hôte et à sa capacité de persister dans l'environnement.

On distingue les virus qui n'infectent que l'homme (tels que la rougeole, l'hépatite A) des virus passant de l'animal à l'homme (rage, grippe aviaire, fièvre hémorragique Ebola). Dans ce dernier cas, impliquant le franchissement de la barrière d'espèces, on parle de zoonose. Enfin, certains virus utilisent un vecteur pour accomplir leur cycle viral, le plus souvent des insectes (fièvre jaune, dengue, chikungunya).

Dans le cas de virus passant d'homme à homme, on a clairement identifié trois voies de transmission : la transmission par aérosol, la transmission féco-orale et la transmission sexuelle. Les virus répondent toujours à des exigences imposées par leur nature de parasite absolu : être capable de produire un grand nombre de nouvelles particules virales infectantes pour assurer la survie du virus dans l'environnement, jusqu'à la pénétration dans un nouvel hôte afin de l'infecter et de perpétuer le cycle viral. Ainsi, dans le cas d'affections respiratoires, rhumes en tout genre, gripes, les virus sont produits dans les voies respiratoires, et vont en être expulsés par toux et éternuements dans l'environnement afin d'infecter un nouvel hôte au niveau de ses voies respiratoires. Tout le monde a été témoin de nombreuses transmissions par voie aérosol : un éternuement anodin qui va libérer des milliers, parfois des millions de particules virales en suspension dans l'air ambiant. Un éternuement peut produire jusqu'à 40 000 microgouttelettes (0,5 à 12 μm de diamètre) pouvant atteindre une vitesse de 100 mètres à la seconde ! Selon leur taille et leur poids, ces gouttelettes vont rester en suspension dans l'air jusqu'à retomber par gravité. Dans ce dernier cas, on parle de fomites, c'est-à-dire que les virus sont



déposés sur un objet ou support qui sera dès lors contaminé et contaminant. Les fomites peuvent avoir une importance considérable dans les épidémies. Un exemple célèbre est le cas du virus du SRAS qui avait été propagé à Hongkong aux habitants d'un immeuble entier par le biais des boutons de l'ascenseur. Dans le cas de la grippe, une étude a montré que le même inoculum viral demeurait 3 jours infectieux sur un billet de banque et plus de 17 jours si le virus était emprisonné dans une gouttelette de mucus déposée sur le billet ! Le champion toutes catégories en matière de transmission est la rougeole : postillons, éternuements, toux et fomites (mains et objets contaminés par des sécrétions issues du nez ou de la gorge). Une personne contaminée est contagieuse avant même de se sentir malade et peut contaminer de nombreuses personnes sans même le suspecter.

Un autre grand mode de transmission de virus chez l'homme, et qui passe largement par la voie des fomites, est la voie féco-orale, suivie par les virus de gastro-entérites et certains entérovirus (dont le poliovirus). Être résistant est la condition nécessaire à ces virus pour se répandre efficacement étant donné qu'ils doivent transiter par le tractus digestif et résister au pH acide de l'estomac et aux nombreuses enzymes digestives. Les virus usant de ce mode de transmission sont également très résistants aux conditions rencontrées dans l'environnement extérieur. Les rotavirus, qui causent des gastro-entérites sévères, peuvent ainsi rester infectieux des mois dans le milieu extérieur (entre 4 et 20 °C). Alors que la dose infectieuse minimale n'est estimée qu'à quelques dizaines de particules, un malade en excrète des milliards sous forme de diarrhée pendant une dizaine de jours. Le virus peut alors contaminer mains, objets, aliments et eau (qui peut entraîner une propagation de la maladie parfois à des centaines de kilomètres !).

Enfin, la transmission sexuelle, qui comme son nom l'indique a lieu au cours de rapports sexuels, implique un contact direct et souvent prolongé de muqueuse à muqueuse. C'est le cas de virus tels que le VIH, l'hépatite B et des virus de la famille des herpès. Même si ce n'est pas une règle, les virus transmis sexuellement par contact direct sont des virus enveloppés consi-

dérés comme plutôt fragiles. Il en va de même avec les virus responsables d'affections respiratoires, qui restent infectieux un temps relativement court à l'extérieur de leur hôte. À l'opposé, des virus nus tels que les rotavirus restent infectieux des mois durant dans le milieu extérieur.

D'autres types de voies de transmission moins fréquentes existent chez l'homme. La transmission « verticale », de la mère à l'enfant, peut intervenir à différents stades. Avant la naissance, on parle de transmission congénitale ou transplacentaire. C'est le cas avec le virus de la rubéole, qui peut entraîner de graves malformations fœtales. Mais la transmission peut aussi se faire lors de l'accouchement (périnatale) par le sang et autres fluides corporels contaminés (VIH, hépatite B et C). Enfin, la transmission peut avoir lieu après la naissance (postnatale), généralement au cours de l'allaitement (virus T-lymphotropique humain, ou HTLV-1, cytomégalovirus, virus de la varicelle, virus de l'herpès, virus de l'hépatite B et rubéole). Si toutes les infections virales ne sont pas critiques pour le nouveau-né, la transmission du VIH lors de l'allaitement est un réel problème, notamment dans les pays du Sud.

Les voies de transmission parentérales et iatrogènes pourraient être qualifiées de « moins naturelles ». La voie parentérale (par opposition à la voie entérale, c'est-à-dire par le tube digestif) fait intervenir en général une injection ou l'inoculation d'une substance contaminée. Les drogués sont des cibles de choix pour ce genre de transmissions virales, notamment par le biais de seringues échangées contenant du sang contaminé. Les tatouages et piercings peuvent également être source de contamination si les professionnels négligent les bonnes conditions d'hygiène. Enfin, les maladies iatrogènes (littéralement « qui sont engendrées par le médecin ») sont le fait de transmissions virales lors d'actes médicaux (matériel médical mal stérilisé, personnel ne respectant pas les mesures d'hygiène, contamination liée à la transfusion). Lors de transfusions sanguines, plusieurs virus sont recherchés : VIH (test anticorps et détection du génome viral), hépatite B (test antigène HBs et test anticorps anti-HBc), virus de l'hépatite C (test anticorps et détection du génome viral), virus HTLV-I/II (test anticorps).



COMMENT LES VIRUS SE DÉPLACENT-ILS ?

Parasites cellulaires stricts, les virus ne disposent pas d'un mode de déplacement propre comparable aux flagelles observés chez les bactéries. Néanmoins, l'eau tout comme certains liquides biologiques (sang, sperme, lymphes, salive...) peuvent contenir de nombreux virus. Les virus présents dans l'eau ont été impliqués dans un grand nombre de maladies infectieuses décrites chez l'homme et chez l'animal. C'est notamment le cas de virus pathogènes pour les poissons, mais également de virus tels que le poliovirus, les virus responsables des hépatites C et E, les rotavirus (responsables de gastro-entérites) ou même le virus influenza (agent causal de la grippe). Après infection, les virus peuvent être disséminés dans l'organisme de façon passive en circulant dans les liquides biologiques jusqu'à atteindre les tissus cibles qui leur permettront de se répliquer. Une fois entrés dans les cellules cibles, les virus se déplacent le long du cytosquelette, notamment par fixation aux moteurs moléculaires qui assurent

CONTAMINATION DE L'EAU

Les eaux usées sont contaminées par de nombreux pathogènes, et leur traitement constitue par conséquent un enjeu de santé publique. La contamination par les bactéries et parasites est actuellement bien connue et traitée. Mais qu'en est-il de la contamination de ces eaux par les virus ? Les eaux usées d'origine domestique et urbaine sont particulièrement chargées de virus d'animaux, d'humains et bactériens. Il s'agit de virus issus du tube digestif, appelés « virus entériques ». Ces virus sont libérés dans les fèces et persistent dans les eaux d'évacuation, mais également dans les eaux de ruissellement. Les quantités de virus rejetées par un individu sont considérables et peuvent atteindre 10^{10} particules par gramme de selles chez une personne infectée, et ces virus peuvent être excrétés durant plusieurs jours ! Ils ont tous pour caractéristique de ne pas présenter d'enveloppe lipidique, ce qui leur confère une grande résistance. Ils peuvent ainsi persister plusieurs jours à plusieurs mois dans l'environnement (eau et sols).

.../...

.../...

On connaît plus d'une centaine de virus pathogènes excrétés par l'homme et présents dans les eaux usées. Parmi ces virus se retrouvent : les entérovirus, auxquels appartient le poliovirus, qui peut entraîner de graves paralysies, le virus de l'hépatite A, capable de persister dans l'eau de mer et les coquillages, et les virus de gastro-entérites tels que les rotavirus, responsables de diarrhées graves, notamment chez le nourrisson. La contamination des eaux usées représente donc une menace directe de propagation d'épidémies (eau de boisson), mais également une menace indirecte *via* la contamination des fruits et légumes (arrosage) ou des coquillages (déversement des eaux usées dans les mers). Ces voies de contamination indirectes sont à l'origine des recommandations particulières prodiguées aux femmes enceintes : bien laver les fruits et légumes et éviter de manger des coquillages ! Une fois posé ce constat apocalyptique, il n'en reste pas moins que les pays du Nord disposent de systèmes de décontamination sophistiqués aptes à éliminer la plupart des virus. Les stations d'épuration sont basées sur une succession de traitements physiques et chimiques permettant l'élimination de plus de 99 % des virus. D'autre part, les eaux potables sont sujettes à une surveillance constante afin de prévenir tout risque de propagation de pathogènes. Mais la contamination de l'eau constitue un problème majeur dans les pays du Sud, particulièrement dans les pays subissant des périodes de fortes précipitations (moussons). Ces fortes pluies vont en effet participer à la dissémination des virus (et autres pathogènes) dans les sols et les différents points d'eau et faciliter la propagation d'épidémies.

le transport des organites cellulaires le long des microtubules. Par ce moyen, ils sont acheminés vers l'un des deux compartiments subcellulaires ; nucléaire ou cytoplasmique. Le cycle répliatif s'achève par le bourgeonnement de virions néoformés à la membrane plasmique ou par leur libération dans l'espace extracellulaire après la lyse de la cellule hôte. La dissémination des particules virales se fait alors soit par circulation des particules libres dans l'espace extracellulaire, soit par adhésion des virus aux cellules voisines. La dissémination par adhésion nécessite une interaction moléculaire entre les constituants viraux et la membrane cellulaire, ce qui limite les déplacements à des



distances plus courtes que celles parcourues par les particules libres. Les mécanismes de propagation des virus dépendent donc de leur constitution (virus nus ou enveloppés), de leur tropisme (cellulaire et tissulaire) et de leur stratégie de dissémination. En 2010, des scientifiques ont montré que le virus de la vaccine se propageait sur de longues distances et pouvait infecter des cellules relativement éloignées, ceci grâce à la propulsion du virus par une comète d'actine formée à la surface de la cellule cible, précisément au point d'attachement du virus. Le VIH a développé une stratégie tout aussi surprenante permettant d'infecter des cellules distantes. Les cellules infectées étendent des connexions membranaires sur de longues distances pour relier des cellules naïves. Une fois ces connexions établies, les virus s'en servent pour se propager dans les cellules éloignées en surfant à leur surface !

COMMENT UN VIRUS RECONNAÎT-IL SA « PROIE » ?

Dans l'environnement, les virus ont la capacité de s'absorber à de multiples supports, le plus souvent par des liaisons électrostatiques. Leur survie dépend alors de leur nature : le virus de l'hépatite B persiste plusieurs semaines dans du sang séché, alors que les virus de l'herpès et du sida ont une très courte durée de vie à l'extérieur de l'hôte. Les virus saisonniers tels que les rotavirus, responsables de gastro-entérites, restent infectieux dans l'environnement plusieurs mois, et les virus grippaux peuvent « survivre » plusieurs jours.

Toutefois, les virus sont des parasites cellulaires obligatoires dont la survie dépend de leurs capacités à infecter une cellule cible pour s'y répliquer. L'absorption des particules virales ne se fait pas à la surface de n'importe quelle cellule. En effet, le virus sélectionne sa proie par la reconnaissance de motifs spécifiquement exprimés à la surface des cellules cibles, alors appelées « récepteurs ». L'interaction des protéines à la surface du virus avec ces récepteurs permet l'attachement de la particule virale aux membranes cellulaires. Ces récepteurs, par leur spécificité de liaison au virus, expliquent qu'un virus donné ne peut infecter qu'un nombre restreint d'espèces animales et

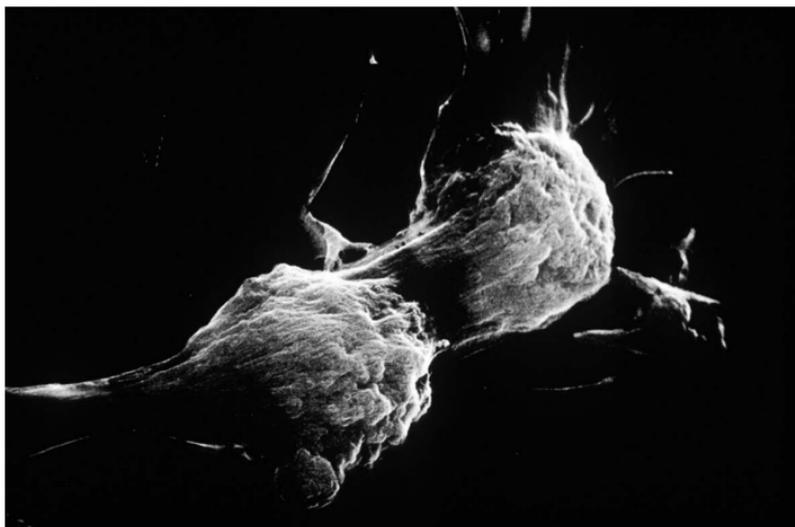


Figure 11. Cellule infectée (située en arrière-plan) par le VIH responsable du sida en train de fusionner avec une cellule non infectée qui le devient alors. © Inserm/J.-C. Chermann.

définissent les cibles cellulaires ou tissulaires strictes. On parle alors de tropisme viral, et l'on distingue les virus spécifiques d'un type cellulaire des virus pouvant se répliquer dans plusieurs cellules de l'organisme. L'infection par voie orale du virus de la poliomyélite n'est possible que dans certaines espèces cellulaires exprimant son récepteur au niveau des tissus lymphoïdes associés au tractus gastro-intestinal. Le virus grippal se lie aux molécules d'acide sialique présentes dans les voies respiratoires. Le virus du sida, en revanche, a un mode d'action plus complexe, puisque sa fixation engage la reconnaissance de deux molécules appelées « récepteur » et « corécepteur » dont le recrutement simultané permettra son entrée dans les lymphocytes T CD4+. L'identification des récepteurs viraux est un enjeu majeur pour le développement d'une thérapie antivirale, puisqu'elle permet l'élaboration de traitements affectant le virus avant même qu'il ne pénètre dans la cellule. Des données récentes obtenues sur le virus de l'hépatite C montrent qu'au-delà des mécanismes de fixation du virus sur la cellule hôte, des facteurs cellulaires supplémentaires peuvent être requis pour l'entrée du virus et le



franchissement de la membrane cellulaire, barrière physiologique importante. Selon la nature des virus considérés, les stratégies d'entrée diffèrent, bien que toutes soient initiées par les étapes d'attachement hautement spécifiques (figure 11).

UN SIMPLE CONTACT POUR ÊTRE MALADE ?

L'épidémie récente et très médiatisée causée par le virus Ebola en Afrique a largement apporté les éléments de réponse à cette question. Oui, les virus peuvent se transmettre par simple contact d'un individu à l'autre, qu'il s'agisse d'hommes ou d'animaux. Pour Ebola, on sait pertinemment que ce virus devient épidémique par manque du respect de la règle simple « Éviter tout contact avec un individu malade d'Ebola ». En effet, contrairement à d'autres virus épidémiques comme le virus de la grippe, la transmission d'Ebola par voie aérienne n'a jamais été documentée lors d'épidémies. En revanche, la transmission par contact direct avec des fluides corporels tels que le sang, la salive, l'urine, le lait maternel, le sperme, la sueur, les selles et les vomissures des personnes infectées, vivantes ou non, a clairement été démontrée. Le contact avec des objets qui ont été contaminés par les fluides corporels de patients infectés (par exemple, des aiguilles) est également une source de transmission du virus. En résumé, tant que des individus sains restent hors de contact direct avec des individus malades et évitent de toucher tout objet ayant été en contact avec des individus malades, il n'y a aucun risque de contamination.

Il y a bien entendu d'autres virus qui se transmettent par contact direct. Le célèbre virus de la rage se transmet à l'homme par contact, et plus précisément par morsure d'animaux « enragés » porteurs du virus. Le risque de transmission du virus par morsure est évalué de 10 à 70 % pour le visage, de 5 à 20 % pour les mains, de 3 à 10 % pour les membres. Ce risque est variable selon la profondeur de la plaie et la dose infectieuse reçue. La salive joue un rôle essentiel, étant responsable de la contamination dans l'immense majorité des cas. Le virus du sida se transmet lui aussi par contact, lors de rapports sexuels non protégés, *via*

les muqueuses. Un autre exemple de virus se propageant par contact est le rotavirus, responsable de gastro-entérites chez les jeunes enfants et les jeunes animaux. La contamination par voie féco-orale s'effectue généralement par simple contact, mains ou objets contaminés tels que poignées de porte, jouets (crèches ou services pédiatriques). Une étude de Wilde *et al.* (1992) a montré que 39 % des jouets d'un service pédiatrique en période épidémique étaient contaminés par le rotavirus. De même, une autre étude a montré qu'en période épidémique, le rotavirus était retrouvé sur les mains de 76 à 78 % des soignants s'occupant d'enfants infectés et de 20 % des soignants ne s'occupant pas des enfants. Ce virus très contagieux est extrêmement résistant dans l'environnement, il peut survivre plus de dix jours sur des surfaces sèches. Une bonne hygiène des mains ne suffit donc pas à arrêter la propagation du virus. Un dernier exemple de virus se transmettant par contact cutané est le papillomavirus humain (HPV), responsable des verrues plantaires sous sa forme la plus bénigne, et du cancer du col de l'utérus sous sa forme la plus grave (figure 12). La fréquentation de lieux publics comme les piscines, les gymnases, les clubs de sport, est un des modes

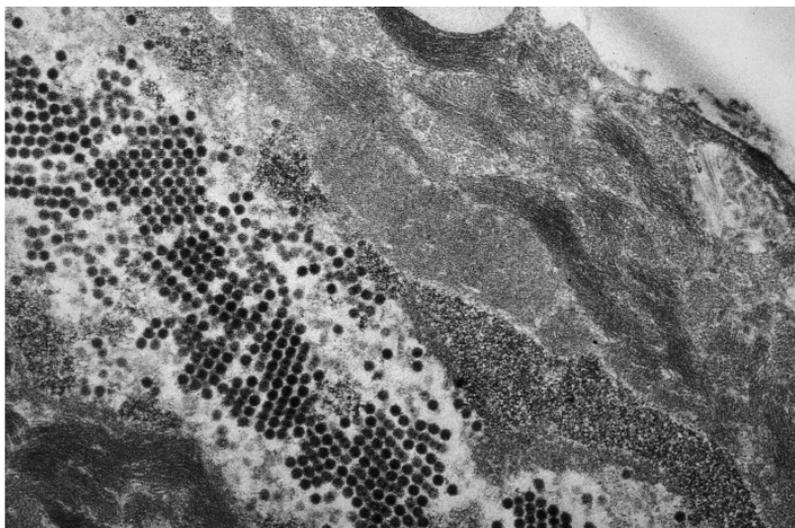


Figure 12. Inclusion intranucléaire d'un papillomavirus dans une verrue génitale. © Inserm/U190.



de transmission classiquement cités pour les verrues cutanées plantaires. Tout comme le VIH, le HPV se transmet par voie sexuelle *via* le contact entre muqueuses génitales. Ce bref aperçu illustre bien à quel point l'hygiène corporelle et les pratiques sexuelles protégées sont les facteurs clés pour prévenir la transmission d'un grand nombre de virus d'un individu à l'autre par simple contact.

LES VIRUS VOYAGENT-ILS EN AVION ?

Durant la dernière décennie, la population mondiale a été confrontée à des crises épidémiques virales dont la diffusion rapide d'un continent à l'autre a conduit à s'interroger sur le mode de propagation de ces virus, et en particulier des virus dits « respiratoires ». Il en est ainsi des crises épidémiques liées aux virus de la grippe H5N1 et H1N1 (figure 13), virus de la famille des orthomyxovirus, du SRAS dû à un nouveau coronavirus, et enfin plus récemment de la crise épidémique du chikungunya sur l'île de la Réunion causée par un alphavirus. Pour ces seuls trois exemples, le mode de dissémination extrêmement rapide sur le globe n'a été possible que par la circulation intense des populations autour de la planète et bien sûr *via* les avions long-courriers, considérés comme les vecteurs principaux d'épidémies dans le monde. Donc, oui, les virus prennent l'avion comme les vacanciers, mais eux ne sont pas en vacances, et nous allons voir qu'ils sont au contraire très actifs.

Une idée fausse met en cause le système d'aération dans les cabines des avions comme l'une des causes de disséminations des virus et des bactéries. Il n'en est rien, et bien au contraire. Les systèmes de ventilation/aération des avions possèdent des filtres extrêmement efficaces ne laissant passer pratiquement aucun agent pathogène comme les virus et bactéries. En revanche, si votre avion est bloqué en bout de piste et si la ventilation est interrompue, là le risque de contracter une infection virale est extrêmement accru. Dans une étude parue en 2010, des chercheurs (Wagner *et al.*, 2009) ont réalisé une étude rétrospective pour évaluer le risque de transmission du virus grippal

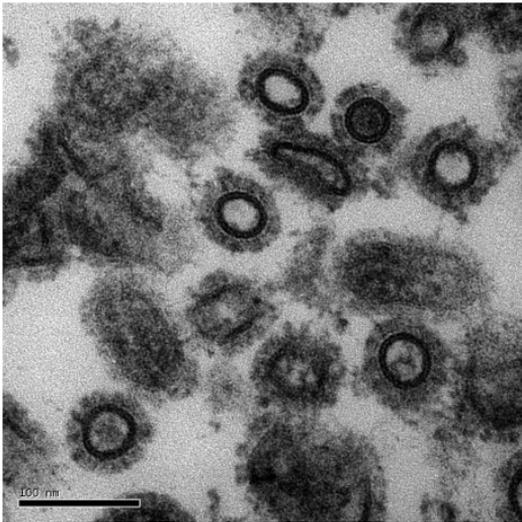


Figure 13. Observation en microscopie électronique à transmission du virus de la grippe H1N1. © Inserm/P. Roingeard, A. Goudeau.

pandémique H1N1 d'un groupe de passagers infectés aux autres passagers. Sans entrer dans les détails de cette étude, les chercheurs ont clairement établi qu'environ 2 % des passagers avaient été infectés par le virus durant le vol et que le risque de transmission du virus d'un passager infecté à un autre non infecté était d'environ 7 % lorsque ces passagers étaient à moins de deux rangées l'un de l'autre.

Une étude réalisée en 1979¹, prenant l'exemple d'une personne ayant la grippe et embarquée avec 55 personnes dans un avion en panne de climatisation pendant 4 heures, montrait qu'elle contaminait à elle seule 72 % des passagers, soit 40 personnes ! Les plus petites particules, dites « aérosol », infectent les passagers de la cabine situés à plusieurs mètres sans aucun contact direct, les gouttelettes plus grosses infectent à faible distance, de l'ordre du mètre (le voisin de siège), et les grosses sécrétions retombent rapidement à proximité du malade et seront transmises par les

1. Citée dans le *Wall Street Journal*, <http://online.wsj.com/article/SB10001424052970204058404577108420985863872.html>.



mains directement aux muqueuses respiratoires, généralement par une auto-inoculation du chanceux passager héritant du siège sur le vol suivant !

L'avion est un fabuleux lieu de propagation rapide des virus d'un passager à un autre, et l'on comprend donc aisément comment un foyer infectieux, initialement géographiquement extrêmement localisé, peut en quelques jours se transformer en pandémie (épidémie sur une large zone géographique), alors qu'il y a un siècle ce foyer infectieux serait resté circonscrit.

QUELLE EST LA DOSE DE VIRUS NÉCESSAIRE POUR ÊTRE CONTAMINÉ ?

Il est quasiment impossible de répondre directement à cette question. La réponse ne serait qu'une énumération de cas particuliers. Il faut dans un premier temps déterminer de quel virus on parle, mais également définir son hôte et tout ce qui le caractérise face à l'infection. Par exemple, pour un même virus, le fait de tomber malade va dépendre d'autant de critères que l'âge du sujet, son état de santé général, la présence ou non d'immunité acquise, sa possible immunodépression, etc., car on ne parle pas d'être infecté mais de tomber malade. Ainsi, en théorie, une particule virale est nécessaire et suffisante pour garantir l'infection d'une cellule, mais cela n'implique pas le développement de la maladie. Tout d'abord, le virus doit entrer dans son hôte et infecter sa cible cellulaire, avant d'être intercepté par le système immunitaire et ainsi se répliquer pour produire de nouveaux virus. En effet, certaines cellules sont sensibles à l'infection mais ne permettent pas au virus de produire de nouvelles particules virales. Ces cellules constituent par conséquent un cul-de-sac pour le virus. C'est le cas des cellules du système immunitaire telles que les macrophages, qui sont sensibles au virus de la grippe mais ne produisent que très peu de particules virales. Dans ce cas, la stratégie du virus semble être d'éliminer ces cellules afin d'altérer la réponse de l'hôte plutôt que de se multiplier lui-même. En pratique, si on est infecté par une unique particule virale et qu'elle choisit la mauvaise cellule, on a peu de chance de tomber malade !

En poursuivant sur l'exemple de la grippe, selon l'immunité préexistante et l'âge de la personne infectée, pour une même charge virale les symptômes iront d'un simple gros rhume à une forte fièvre avec douleurs articulaires et toux, voire dans les pires des cas à une insuffisance respiratoire. Chez les jeunes enfants, l'infection peut être totalement asymptomatique. Ce n'est donc pas uniquement le nombre de particules virales qui détermine le développement de la maladie, le statut de l'hôte infecté est un paramètre majeur. La voie de transmission est également à prendre en compte, car, une fois encore, il s'agit d'une coévolution entre le virus et son hôte. Le virus grippal comme le virus de la rougeole utilisent la voie aérosol pour se transmettre et sont considérés parmi les virus les plus contagieux. Cependant, détailler et comprendre le potentiel infectieux d'un éternuement anodin est très complexe : vitesse de l'éternuement, taille des gouttelettes, poids, temps resté en suspension dans l'air, renouvellement ou non de l'air ambiant, taux d'humidité de l'air, distance entre deux hôtes, transmission directe ou indirecte... Tous ces facteurs et bien d'autres entrent en ligne de compte tout en restant secondaires, car si ces paramètres influent sur la capacité du virus à infecter et à être contagieux, le fait de tomber malade ne peut en être extrapolé ! Dans le cas des virus de grippe aviaire de type H5N1, les récepteurs cellulaires du virus sont situés profondément dans les voies respiratoires. Il faut donc un grand nombre de virus pour être infecté, et il est impossible de savoir combien de particules sont nécessaires à l'origine pour calculer la probabilité qu'une particule atteigne la zone sensible au virus et que celui-ci soit encore infectieux. En imaginant que cette particule réussisse à infecter et à se multiplier, combien de particules sont alors nécessaires pour perpétuer l'infection en considérant les particules qui seront éliminées par le système immunitaire ? Dans ce cas, c'est le défaut d'adaptation du virus à son hôte qui le rend peu contagieux, et par conséquent qui augmente le nombre théorique de particules nécessaires pour tomber malade. À l'inverse, un virus très bien adapté comme le virus de la rougeole infecte, rend malade et se dissémine très efficacement. Des chercheurs ont récemment montré que si le virus utilise les cellules du système immunitaire pour se



propager dans l'organisme, il utilise pour sortir de son hôte un autre récepteur, présent au niveau de la trachée, site privilégié pour permettre la contagion par voie aérienne.

Dans le cas du VIH, on peut avoir une charge virale (dans le sang) indétectable et rester tout de même infectieux. En effet, indétectable ne signifie pas nul, et même si le risque de transmission est fortement réduit (de 96 % pour un couple hétérosexuel), il reste suffisant pour rendre malade une autre personne. Seule l'étude Partner, réalisée depuis septembre 2010 au Canada et qui se poursuit, donne quelques chiffres. Cette étude portait sur 485 couples hétérosexuels et 282 couples homosexuels (masculins) pratiquant des relations sexuelles non protégées, avec des charges virales indétectables. Aucune transmission du VIH n'a été constatée, alors que les estimations évaluaient à 15 le nombre de contaminations pour les hétérosexuels et à 86 parmi les couples homosexuels si la charge virale avait été détectable. Toutefois, le risque zéro n'existe pas, deux études dans la littérature ont documenté des cas de transmission du VIH chez des couples homosexuels dont la charge virale était indétectable. La charge était-elle réellement indétectable au moment de la transmission ? Indétectable dans le sang signifie-t-il indétectable dans le sperme et les sécrétions vaginales ? Cela ramène à la difficulté de déterminer le nombre de virus pour tomber malade !

Les virus de gastro-entérites sont très résistants dans le milieu extérieur et dans l'hôte infecté, où ils transitent par le tube digestif. On peut donc penser qu'un nombre relativement restreint de particules virales infectieuses est suffisant pour provoquer la maladie. Enfin, le virus Ebola est considéré comme l'un des virus les plus contagieux chez l'homme. Il se transmet très efficacement par contact direct avec le sang, tous les liquides biologiques ainsi que les tissus d'individus ou d'animaux infectés. Le virus Ebola encore infectieux a notamment pu être retrouvé dans le liquide séminal chez un homme 61 jours après avoir contracté la maladie. Cependant, outre sa contagiosité élevée, c'est la capacité du virus à se multiplier très rapidement et à submerger le système immunitaire qui le rend si dangereux. Pour résumer, il est quasi impossible de déterminer le nombre minimal de particules virales nécessaires pour tomber malade. La seule façon de l'estimer serait

d'inoculer par une voie déterminée un nombre connu de particules virales infectieuses à des souris de même âge et de même sexe, ayant le même fond génétique, le même statut immunitaire et vivant dans les mêmes conditions (stress, nourriture, etc.). Cependant, cette estimation ne serait possible qu'avec des virus capables d'infecter et de rendre malade la souris (la grippe par exemple infecte mais ne rend pas malade les souris), demeurerait relative et ne serait pas transposable à l'homme.

LES BARRIÈRES D'ESPÈCES

La survie des virus face aux changements d'environnement est directement reliée à leur grande capacité d'adaptation. Cette plasticité relève de trois mécanismes principaux : leur haut taux de mutations (virus à ARN), et leurs mécanismes de recombinaison et de réassortiment, respectivement observés pour le VIH et les virus grippaux. Ces modifications leur permettent de s'adapter rapidement pour contourner les mécanismes de défense de l'hôte ou pour échapper aux traitements antiviraux. Mais cette évolution permanente des virus va également leur permettre de changer d'hôte. Ce mécanisme, appelé « franchissement de barrière d'espèces », est à l'origine de l'apparition de nouvelles maladies humaines telles que la tristement célèbre maladie hémorragique Ebola. Ces maladies, ou zoonoses virales, sont en effet la conséquence de l'adaptation d'un virus animal à l'homme. Les virus étant hautement adaptés à leur hôte d'origine, ce phénomène requiert néanmoins un contact étroit animal-homme. En effet, si un virus animal est capable d'infecter « ponctuellement » l'homme, sa capacité à passer d'homme à homme constitue une étape adaptative supplémentaire. Les modifications de modes de vie et d'environnement sont donc les principales causes de l'apparition de ces nouvelles maladies. Si l'apparition des virus hémorragiques est directement liée aux migrations de niches écologiques d'animaux (notamment les chauves-souris) suite à la déforestation et aux changements climatiques, ce mode de transmission est observé depuis les premiers pas de l'homme. L'apparition du virus respiratoire syncytial, principale cause des bronchiolites d'origine virale chez les nouveau-nés, serait



concomitante à la pratique de l'élevage de bovins dans l'est de la Turquie par *Homo Sapiens* il y a... dix mille ans !

Gardons cependant à l'esprit qu'un virus n'infecte généralement qu'un nombre très restreint d'hôtes, et bien souvent il ne s'attaque qu'à un seul hôte. Par exemple, le cytomégalovirus humain, un virus de la famille des herpès, est strictement humain et ne peut pas infecter d'autres espèces que l'homme. On parle alors de « restriction d'hôte », qui traduit une parfaite adaptation d'un virus à sa cible. Cette adaptation est telle qu'elle empêche le virus de se propager dans une population animale ou végétale différente de sa cible. Il existe donc des « barrières d'espèces » qui vont limiter la diffusion de certains virus à un seul type d'hôte. Ces barrières peuvent être physiques, immunitaires, moléculaires ou même dépendantes du mode de vie des populations ciblées. Par exemple, on comprend aisément qu'un virus qui infecte les branchies et les nageoires d'un poisson, comme l'iridovirus (responsable de la lymphocystose des poissons), ne pourra pas infecter l'être humain, qui est dépourvu de tels organes. Il s'agit là d'une forme de barrière physique.

S'ADAPTER PAR MUTATION

À tout moment, les virus sont capables de modifier leurs gènes et d'inventer de nouvelles fonctions. N'oublions pas que les virus existent depuis les premiers temps de la vie sur Terre et ont réussi à perdurer malgré les changements majeurs d'environnement ! Dans la mesure où les virus sont incapables de se multiplier seuls, on imagine en effet que leur capacité d'adaptation constitue un prérequis à leur survie. Plus les virus présentent une organisation simple, plus leur capacité à évoluer est grande. Aussi surprenant que cela puisse paraître, cette capacité repose principalement sur un « défaut » d'activité des polymérases virales, les enzymes responsables de la réplication (synthèse) de leur génome. Ces enzymes ont tendance à faire de nombreuses erreurs en cours de synthèse du génome. Ceci aboutit à l'introduction de mutations modifiant les gènes viraux. Ce mécanisme, délétère chez les organismes supérieurs et à l'origine notamment de l'apparition des cellules cancéreuses, constitue donc pour les virus un

moyen d'adaptation. Bien entendu, tout n'est pas si simple, car ces mutations se faisant au hasard, certaines vont inhiber la multiplication du virus. Toutefois, les virus étant capables de se multiplier en quelques heures, une quantité importante de particules virales est produite à chaque cycle. Par un mécanisme de sélection naturelle, les virus les plus aptes à se multiplier vont alors représenter la population majoritaire, transmise entre cellules et finalement entre individus. L'adaptation des virus représente le principal frein au développement de traitements antiviraux, ces traitements conduisant à la sélection de virus résistants. La lutte contre les infections virales requiert par conséquent le développement de molécules hautement spécifiques, ciblant des étapes clés du cycle viral.

LA LATENCE VIRALE

Telle la belle au bois dormant attendant le baiser du prince charmant, de nombreux virus sommeillent en nous, attendant le stimulus qui les sortira de leur torpeur. La latence virale est la capacité d'un virus, le plus souvent pathogène, à demeurer « dormant » ou latent dans une cellule infectée. Le mécanisme général est le suivant : après une infection initiale et une phase de prolifération, le virus cesse de se multiplier. Ce phénomène de latence n'est pas complètement compris, mais il met en œuvre plusieurs processus, dont l'expression de gènes de latence LAT sous le contrôle de deux promoteurs inhibant toute réplication virale. Cependant, le génome viral reste présent dans les cellules infectées et peut être à tout moment réactivé pour relancer la production virale sans nécessiter de nouvelle infection. Une famille modèle pour illustrer ce phénomène est la famille des herpesvirus. Tous ses membres infectant l'homme établissent des infections latentes, et peuvent causer des maladies telles que la varicelle, la mononucléose et différents types de cancers. Ses membres les plus répandus dans la population sont l'herpès simplex de type 1 (herpès oro-faciaux) et de type 2 (génital). Leur prévalence en France atteint environ 70 % pour HSV-1. Ils peuvent infecter l'homme tout en restant totalement inoffensifs durant toute la vie en persistant sous forme latente dans



les ganglions nerveux trigéminés situés à la base du crâne (la majorité de la population est infectée par HSV-1 avant l'âge de 20 ans). Cependant, de nombreux facteurs de stress tels que les menstruations, la fatigue ou par exemple l'exposition aux ultraviolets peuvent entraîner la réactivation du virus. Ce réveil intempestif se traduit par l'apparition d'herpès labial, ou bouton de fièvre, qui réduit considérablement les chances d'obtenir un baiser du prince charmant ! La production de corticostéroïdes due au stress est une des causes de l'expression des protéines virales et de la réactivation du virus. La règle d'or pour les virus latents est avant tout de ne pas être détectés par les radars du système immunitaire : « Vivons heureux, vivons cachés. » Pour ce faire, les herpèsvirus ont développé bon nombre de techniques dignes d'un véritable camouflage ainsi que des stratégies pour empêcher la cellule hôte de mourir, leur propre « survie » dépendant de celle de leur hôte.

L'élément essentiel pour maintenir la latence virale est la capacité du génome viral à être préservé au sein de la cellule infectée. Deux mécanismes principaux sont utilisés par les virus : la latence épisomale et la latence provirale. Les herpès usent de la première option. Leur génome reste sous la forme d'un épisome dans le noyau de la cellule infectée, c'est-à-dire un fragment d'ADN circulaire stable mimant la structure de l'ADN humain. L'avantage de cette stratégie est de protéger le génome viral et d'éviter au virus de devoir retourner dans le noyau à chaque réactivation, ce qui déclencherait de nombreux signaux d'alarme antiviraux. Ce mécanisme permet au virus de persister dans son hôte sans déclencher de maladie, du moins jusqu'à sa prochaine réactivation. Car le virus n'est pas inactif, mais attend le moment propice pour sortir de son sommeil et infecter d'autres hôtes. Dans le cas du virus d'Epstein-Barr (EBV), un autre membre de la famille des herpèsvirus, environ 10 % des gènes viraux restent actifs durant la phase de latence. L'EBV se transmet par la salive et sommeille dans les cellules de 90 % de la population mondiale. Il cause plusieurs maladies dont la mononucléose, ou « maladie du baiser », mais aussi le lymphome de Burkitt, notamment dans les zones hautement atteintes par

le paludisme en Afrique et en Papouasie-Nouvelle-Guinée. Récemment, la détermination de la structure de la protéine ZEBRA de l'EBV a partiellement levé le voile sur les mécanismes de réactivation du virus. Cette dernière agit comme un interrupteur contrôlant l'activation des gènes du virus en se complexant avec l'ADN. ZEBRA apparaît donc comme une cible prometteuse pour le développement de traitements antiviraux contre les maladies causées par l'EBV. Dans le jeu de cache-cache entre les virus dormants et le système immunitaire, l'équilibre est souvent précaire. Récemment, une équipe française a établi un lien entre les allergies médicamenteuses (qui touchent 1 Français sur 10 au moins une fois dans sa vie) et la réactivation de l'EBV dans 75 % des cas ! Antibiotiques, aspirine, anti-inflammatoires, vitamines, insuline... En fait, les réactions allergiques développées ne sont qu'indirectement liées aux médicaments. Chez certaines personnes, ces médicaments entraînent un réveil du virus et la prolifération de cellules immunitaires tentant de juguler l'invasion virale. Autre exemple d'équilibre précaire entre hôte et virus dormant, le virus 8 de l'herpès (HHV-8), responsable du développement du sarcome de Kaposi. Après l'infection initiale, le virus entre en dormance grâce à l'action de l'interféron gamma (une molécule antivirale). Cependant, dans les régions subsahariennes, l'infection par un ver parasite empêche l'interféron gamma de jouer son rôle, entraînant la réactivation du virus et augmentant de ce fait les risques de développer une tumeur.

La seconde stratégie de latence virale est la latence provirale. Dans ce cas, le virus va directement intégrer son génome dans celui de la cellule hôte. Cette stratégie lui permet de répliquer son génome proviral à chaque fois que la cellule se divise. Il est alors quasiment impossible d'extraire le génome proviral sans tuer la cellule hôte. L'exemple tristement connu est le VIH, qui s'intègre rapidement dans le génome des cellules du système immunitaire avant d'entrer en latence. Malgré les thérapies antivirales qui éliminent totalement les virus circulants, les provirus dormants restent présents dans l'ADN des cellules infectées, provoquant une reprise de la maladie dès l'arrêt des thérapies antivirales,



même après des années de traitement. Une étude récente a permis d'évaluer l'importance de ces réservoirs de virus dormants, sous-estimée jusqu'alors (60 fois plus importants), aboutissant à la conclusion que les malades du sida seront condamnés à continuer leur traitement à vie, les antiviraux ne ciblant que les virus actifs. Les chercheurs tournent donc leurs espoirs vers le développement d'antiviraux ciblant directement les virus latents. Pour finir sur une note positive, tous les virus dormants ne sont pas malintentionnés. Ainsi, les rétrovirus endogènes (ou endovirus) sont incorporés à notre ADN depuis plus de 30 millions d'années et sont généralement non pathogènes pour l'homme. Leurs séquences provirales représentent 8 % de notre génome (soit plus de 100 000 éléments intégrés) ! L'infection probable de cellules germinales a permis au virus de se transmettre de génération en génération jusqu'à aujourd'hui. L'acquisition de certaines séquences s'est avérée bénéfique pour l'espèce humaine. Ainsi, le virus HERV-W participe à des mécanismes physiologiques d'importance et assure la formation du placenta. L'étude des processus qui permettent à ces virus de rester dormants est un espoir dans la lutte contre d'autres virus tels que le VIH ou les herpesvirus.

LES VIRUS PEUVENT-ILS TRANSPORTER DES MÉDICAMENTS ?

Les virus peuvent-ils être utilisés pour transporter des médicaments ? Mais pourquoi utiliser des virus ? La propriété principale qui fait des virus de bons candidats comme transporteurs de médicaments est leur capacité à cibler un type de cellule — dont ils dépendent strictement pour se multiplier. Un médicament est une substance qui permet de guérir, de soulager ou de prévenir des maladies humaines ou animales. L'administration classique d'un médicament est généralement effectuée par voie orale, cutanée ou par injection. Le médicament est alors distribué dans l'ensemble du corps jusqu'à atteindre sa cible. L'avantage des virus est donc de pouvoir cibler l'organe, voire les cellules malades. Les virus modifiés peuvent constituer de bons vecteurs de gènes (on parle

alors de virothérapie). Le principe consiste à inclure dans le génome du virus un gène « médicament » qui apportera à la cellule la capacité de remplacer le gène défectueux impliqué dans la maladie. Ainsi, des virus peuvent être reprogrammés afin de cibler par exemple des cellules cancéreuses et de les détruire. À titre d'exemple, un virus de rougeole modifié a été utilisé récemment contre un myélome de la moelle osseuse avec succès.

On peut également envisager l'utilisation de virus « vides ». Les protéines de capsid virale ont souvent la capacité de s'auto-assembler pour former ce que l'on appelle alors des pseudo-particules virales. Dénuées de matériel génétique, les pseudo-particules conservent la capacité d'adressage du virus sauvage mais sont incapables de se multiplier et d'effectuer un cycle infectieux. La quantité de médicament transportée dépendra directement de la taille de ces nano-boîtes et donc du modèle viral utilisé. Le volume limité des pseudo-particules, qui peut constituer un inconvénient, est compensé par la spécificité de l'adressage du médicament transporté. Dans le cas de médicaments de nature peptidique, on peut également envisager de directement greffer le peptide d'intérêt sur la ou les protéines virales constituant la capsid. Pour résumer, on pourrait faire le parallèle avec un missile dénué de charge explosive : le ciblage demeure le même mais l'arme est inoffensive. Seul inconvénient, les radars de notre système immunitaire sont incapables de différencier bon et mauvais virus et peuvent finir par tenter de se défendre contre les pseudo-particules sans discernement.

De nouvelles stratégies sont développées aujourd'hui. Liposomes, nanocapsules ou nanosphères sont autant de nanoparticules développées pour le transport ciblé de médicaments. Les liposomes ressemblent à des cellules vides : une bicouche lipidique mimant la membrane cellulaire forme un compartiment aqueux dans lequel peut être stocké le médicament. Si le médicament n'est pas soluble en conditions aqueuses, il peut également être directement intégré à la membrane lipidique des liposomes et « fonctionnalisé » par ajout de molécules chimiques. Les liposomes permettent de délivrer au cœur des tissus et des cellules un ou plusieurs médicaments. Cependant, deux problèmes majeurs

demeurent : la toxicité que peut représenter leur accumulation et leur adressage qui doit être spécifique. Pour remédier à ce problème, une nouvelle classe de nanoparticules appelée « virosomes » alliant les avantages des liposomes, la spécificité d'adressage des virus et la non-infectiosité des pseudo-particules (pas de matériel génétique) est développée. Ces virosomes sont des liposomes décorés de protéines d'enveloppe virale fonctionnelle capables de fusionner spécifiquement avec la cellule cible pour délivrer leurs médicaments. Les virosomes influenza dérivés du virus grippal sont développés depuis deux décennies et ont passé avec succès les tests de sécurité sanitaire nécessaires à leur utilisation comme vaccin chez l'homme. Ils sont non toxiques et protègent le médicament transporté de la dégradation. Ils sont reconstitués à partir d'une bicouche lipidique et des deux protéines d'enveloppe du virus grippal (HA et NA, hémagglutinine et neuraminidase). Leurs capacités de pénétration cellulaire, de fusion membranaire et de fixation au récepteur cellulaire (donc d'adressage) sont identiques à celles du virus sauvage. De plus, les virosomes grippaux stimulent naturellement l'immunité cellulaire et peuvent incorporer, outre des médicaments, des adjuvants immunologiques qui permettent d'induire la production d'anticorps efficaces contre le virus grippal. Vaccins, transporteurs et adjuvants, les virosomes représentent un nouveau système de transport de médicaments et de plateforme vaccinale (figure 14).

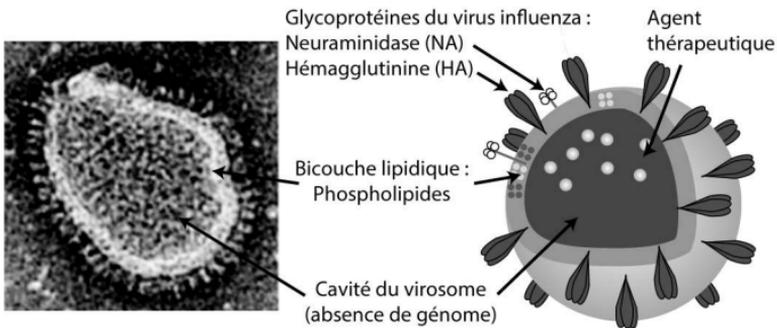


Figure 14. Les virosomes influenza dérivés du virus grippal, un nouveau système vaccinal auto-adjuvé qui permet de délivrer des agents thérapeutiques. © Herzog et al., 2009.

Y A-T-IL DES MORCEAUX DE VIRUS DANS NOTRE PATRIMOINE GÉNÉTIQUE ?

Tels les requins victimes de leur « délit de sale gueule », virus rime souvent à tort avec maladie. Cependant, seule une minorité des virus contenus dans un corps humain (qu'on évalue aujourd'hui à 3 000 milliards, majoritairement des bactériophages qui jouent un rôle primordial dans la régulation de notre « écosystème interne » bactérien) s'avère réellement dangereuse. Les progrès incessants de séquençage des génomes mettent en évidence l'immense diversité du réservoir de gènes que représentent les virus (75 à 90 % des génomes récemment découverts n'existent dans aucune base de données de génomes déjà séquencés). Plus étonnant, l'analyse de ces séquences génomiques a permis de révéler que nombre de ces gènes viraux ont pu directement ou indirectement participer à notre évolution. On a longtemps cru que les rétrovirus étaient les seuls à même d'introduire des parties ou des gènes viraux complets dans

UNE GRIPPE « GÉNÉTIQUE » ?

Nous ne sommes pas tous égaux face aux infections virales. Encore une injustice qui dès la naissance différencie les êtres humains entre eux. Auront-ils le patrimoine génétique qui les rendra vulnérables ou résistants aux maladies infectieuses ? Au vu des dernières avancées de la recherche, il est de plus en plus clair que les maladies infectieuses graves, que développent certains patients, sont parfois aussi des maladies génétiques. De nombreuses mutations ponctuelles, heureusement relativement rares dans la population humaine, ont ainsi été répertoriées dans de nombreux gènes clés des défenses immunitaires. La présence d'une seule et unique petite mutation peut entraîner une vulnérabilité accrue du porteur à certains pathogènes. Voilà pourquoi, chez ces personnes désarmées, un simple rhume peut avoir des conséquences assez graves, voire fatales. En revanche, ces mutations peuvent aussi se révéler être un véritable sésame pour échapper à certains virus, telle la mutation sur l'un des récepteurs cellulaires du VIH, qui confère une protection contre l'infection.



notre génome au cours de l'infection. On sait aujourd'hui qu'une grande diversité de virus sont capables d'insérer des séquences d'origine virale dans à peu près n'importe quel organisme eucaryote, plante ou animal. Ces insertions ont le plus souvent lieu dans des cellules qui ne jouent aucun rôle dans la transmission du patrimoine génétique. Toutefois, des séquences d'origine virale transmises de façon verticale dans le génome de leur hôte, c'est-à-dire de façon héréditaire, capables de passer d'une génération à la suivante, ont pu être identifiées. Ces insertions virales se font dans le génome des gamètes (ovules et spermatozoïdes) des organismes infectés. Les plus anciennes insertions rétrovirales dateraient d'environ 500 millions d'années, soit à l'origine des vertébrés ! La condition du maintien de ces insertions est évidemment de ne pas affecter la fertilité de l'hôte au point de ne plus pouvoir être transmises. En fin de compte, le génome humain ne contient pas moins de 8 % de séquences d'origine rétrovirale (le génome faisant environ 3,5 milliards de bases, cela représente environ 280 millions de bases d'origine virale). Les virus font donc partie intégrante de nous et ont activement participé à notre évolution ! Comme tout processus évolutif, l'intégration des séquences virales peut présenter des avantages mais également des risques pour l'hôte. Selon l'endroit où l'insertion se fait dans un gène donné, cela peut entraîner une réduction, une augmentation de l'activité du gène, voire son inactivation complète. Les dysfonctionnements occasionnés peuvent déboucher sur le développement de pathologies ou de cancers. D'autre part, même totalement inactives, les séquences virales peuvent induire des recombinaisons chromosomiques qui peuvent avoir des issues dramatiques : par exemple, un rétrovirus endogène humain situé sur le chromosome Y peut entraîner un réarrangement chromosomique résultant en la perte de quelque 800 000 bases de ce chromosome et provoquer la stérilité de l'hôte. Cependant, les insertions virales nous ont procuré de nombreux avantages au cours des millions d'années de notre évolution et nous ont permis d'acquérir des fonctions capitales telles que la placentation. L'étude de l'histoire de ces insertions et de leur datation a conduit à la création d'une nouvelle discipline, la paléovirologie, dont le but est d'étudier ces « fossiles moléculaires » et de comprendre l'évolution des virus et de leurs hôtes.

LE PLACENTA A-T-IL ÉTÉ INVENTÉ PAR LES VIRUS ?

Comme précédemment évoqué, les rétrovirus possèdent la propriété remarquable d'intégrer leur matériel génétique dans l'ADN des cellules qu'ils infectent. À de rares occasions, les rétrovirus peuvent infecter des cellules de la lignée germinale et intégrer leur génome dans celui d'une cellule à l'origine des gamètes. Dans ce cas précis, la séquence d'ADN rétrovirale pourra être transmise à la descendance. Cette véritable colonisation de notre génome a eu lieu à plusieurs reprises au cours de l'évolution. Si la plupart de ces rétrovirus endogènes sont silencieux, des gènes viraux peuvent dans certains cas continuer à s'exprimer. Les chercheurs ont ainsi pu établir que les gènes impliqués dans la placentation ont été intégrés dans le génome des primates il y a environ 40 millions d'années, et proviennent de deux rétrovirus différents. Il est assez fascinant de penser que nous ne pourrions pas nous développer dans le cocon qu'est le ventre maternel si les virus n'existaient pas ! En effet, le placenta est un organe transitoire indispensable au maintien de la gestation chez les mammifères. Il assure les échanges physiologiques entre la mère et le fœtus et contribue à la tolérance du fœtus par le système immunitaire maternel. Or les insertions d'origine rétrovirale ont permis l'expression spécifiquement au niveau du placenta de protéines membranaires, les syncytines, qui possèdent la capacité de faire fusionner les membranes, participant ainsi activement à la formation du placenta (figure 15). Il a en effet été démontré chez la souris que les syncytines sont indispensables à la formation d'une structure essentielle à l'adhésion de l'embryon à la paroi utérine puis au fonctionnement du placenta, appelée le syncytiotrophoblaste. Cette structure cellulaire constitue la zone d'échange entre le sang maternel et le sang fœtal et joue un rôle crucial pour la survie du fœtus. Elle participerait également à l'établissement de la tolérance immunitaire de la mère vis-à-vis du fœtus. Il est encore plus remarquable de mentionner que le placenta joue un rôle majeur dans la protection du fœtus vis-à-vis d'infections, cette structure agissant comme une barrière empêchant le passage de la plupart des pathogènes de la mère vers le fœtus ! La réalité dépassant de loin la fiction, ces découvertes ont apporté la preuve que des gènes d'origine

rétrovirale capturés et conservés au cours de l'évolution ont permis aux mammifères d'acquérir des fonctions indispensables à leur reproduction. En définitive, nous sommes tous des organismes génétiquement modifiés !

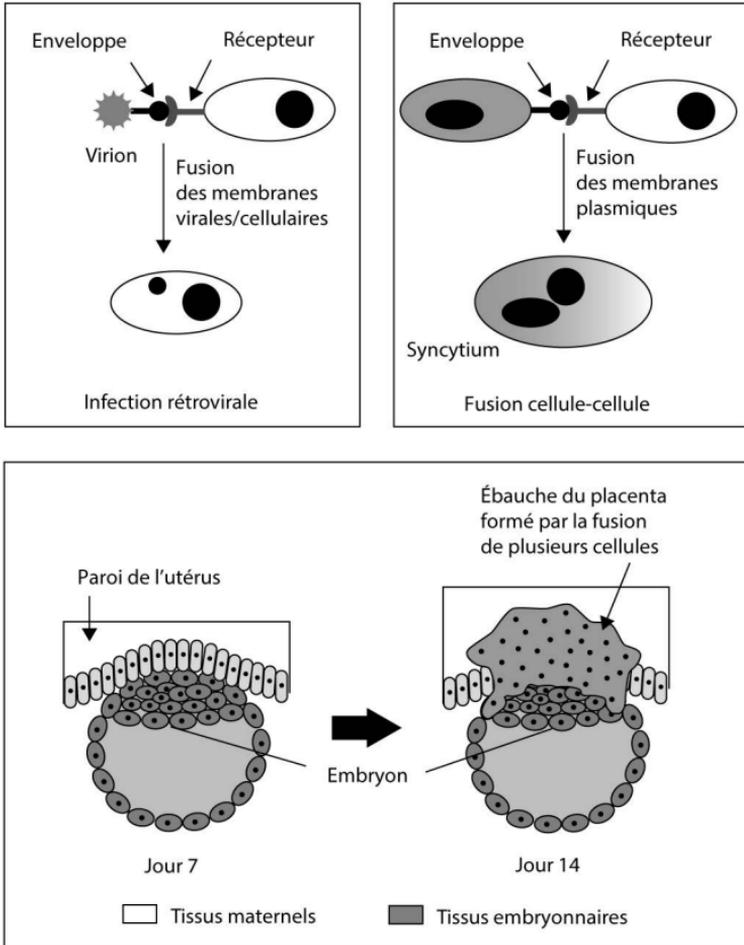


Figure 15. Mode de fonctionnement de la syncytine et formation du placenta.



POURQUOI CERTAINS VIRUS SONT-ILS DANGEREUX ?

Il existe un très grand nombre de virus capables d'infecter l'homme, de le rendre malade, et parfois de le tuer. Mais comment évaluer la dangerosité d'un virus ? La réponse n'est pas si simple, la dangerosité d'un virus donné dépendant autant de l'hôte que des caractéristiques propres du virus.

En premier lieu, un virus donné peut être dangereux pour l'homme à certains moments de sa vie (enfance, vieillesse) et « inoffensif » à d'autres. Ainsi, le rotavirus qui provoque des diarrhées aiguës peut être mortel chez les jeunes enfants non correctement réhydratés, et quasiment inoffensif pour l'adulte.

Un autre critère de dangerosité qui doit être pris en compte est la capacité de propagation d'un virus. On peut en effet considérer que le virus le plus dangereux pour l'homme est celui qui se transmet facilement sans hôte intermédiaire et rapidement d'un individu à l'autre, conduisant à ce que l'on appelle une pandémie. L'exemple le plus célèbre est la pandémie de virus grippal de 1918, ou « grippe espagnole », qui fit 20 millions de morts sur l'ensemble du globe.

La dangerosité d'un virus peut être liée au type de cellules qu'il infecte. Un virus infectant des cellules indispensables à l'organisme (cellules du système nerveux, du système immunitaire, ou spécifiques d'un organe tel que le foie) sera plus dangereux qu'un virus infectant des cellules pouvant être rapidement remplacées par l'organisme. Pour ne citer que les exemples les plus frappants de virus « dangereux » : le virus de la rage infecte les cellules du système nerveux, ou le VIH s'attaque aux cellules du système immunitaire. L'infection par de tels virus aboutit à la destruction à plus ou moins long terme de cellules indispensables à l'organisme, et l'issue en sera (souvent) fatale.

Enfin, un virus dangereux pour l'homme est aussi un virus pour lequel il n'existe pas de parades prophylactiques (traitement ou remède préventifs) ou thérapeutiques (qui permettent



H5N1

En février 2006, la France a connu son premier cas d'infection par l'influenza aviaire hautement pathogène, dit « H5N1 », chez un cygne. La circulation du virus s'est ensuite étendue en Europe courant 2007 causant quelques centaines de cas chez les oiseaux sauvages (5 cygnes ainsi que 2 canards sauvages en France). De nombreuses études ont alors été réalisées de par le monde afin d'évaluer le risque de passage du virus de l'oiseau à l'homme. L'histoire débute dans deux laboratoires, néerlandais et américain, dans lesquels les chercheurs étudient ce fameux virus de la grippe H5N1, encore peu contagieux mais dont on craint qu'il mute et devienne transmissible d'homme à homme, donc fortement contagieux. Pour prévenir le risque d'apparition de ce virus et, en tout cas, être prêts à le combattre si d'aventure il émergeait, les chercheurs ont infecté des furets avec le virus H5N1 isolé chez l'oiseau. Ils ont ainsi observé, après le passage d'un furet à un autre, comment le virus évoluait, le but étant d'identifier le nombre de mutations que le H5N1 aviaire devait acquérir pour être capable de se transmettre efficacement chez l'homme. En effet, le furet est le meilleur modèle animal pour mimer l'être humain dans l'étude de la transmission de virus par voie aérosol. Les scientifiques ont ainsi pu déterminer qu'une dizaine de mutations étaient suffisantes et nécessaires pour que le virus aviaire « s'humanise ».

Les résultats de ces travaux devaient être publiés dans les prestigieuses revues scientifiques *Science* et *Nature* lorsque la communauté scientifique dans son ensemble a demandé un moratoire afin de réfléchir à l'opportunité de rendre ces travaux publics, un virus pouvant constituer une arme biologique terrifiante capable de décimer une grande partie de la population mondiale.

La teneur de ce moratoire était aussi de déterminer si ces recherches — dont certains considéraient qu'elles étaient menées par des « apprentis sorciers » — avaient un intérêt scientifique. Après un an, ce moratoire a été levé et la décision a été prise de reprendre les recherches assorties de nouvelles règles de sécurité, et les résultats ont finalement été rendus publics car, selon des experts de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), « [n]e pas publier cette information ralentirait ou même bloquerait le développement de vaccins contre un virus qui a encore la capacité de muter naturellement vers une forme pandémique ».

de soigner). Les zoonoses constituent dans ce cas le meilleur exemple. Plusieurs exemples de zoonoses ont fait la une des actualités ces dernières années : grippe aviaire, SRAS, virus du Nil occidental (*West Nile virus*, WNV) ou virus Ebola. Ces virus émergents, s'ils deviennent capables de passer rapidement entre individus, constituent une réelle menace, car comment combattre ce que l'on ne connaît pas ?

En conséquence, malgré la polémique récurrente concernant les dangers potentiels liés à la vaccination, celle-ci, quand elle est disponible, constitue le meilleur moyen de lutte contre les pathogènes.

LES VIRUS ÉMERGENTS

Depuis une vingtaine d'années, les médias font état de nouveaux virus épidémiques qui apparaissent puis... disparaissent. Ce sont ce que l'on appelle des virus émergents. Mais d'où viennent ces nouveaux virus qui apparaissent ou réapparaissent en différents lieux de la planète ? En réalité, ces virus émergents ne sortent pas de nulle part, ils ont toujours existé mais ont franchi des barrières d'espèces. En effet, la majorité des virus émergents infectant l'homme sont d'origine animale. C'est pourquoi la priorité dans la lutte contre ces virus émergents est la recherche du réservoir animal à l'origine de ces virus, ceci afin d'endiguer leur propagation et donc de prévenir la survenue d'épidémies massives.

Le SRAS, qui a provoqué une épidémie modeste chez l'homme (600 morts) principalement en Chine en 2003, en est un exemple. Le virus responsable de ce syndrome est à l'origine un coronavirus qui se multipliait chez la civette, petit mammifère de la famille des Viverridés. Il y a donc eu franchissement de la barrière d'espèces, de la civette vers l'homme, provoquant une émergence virale inconnue chez l'homme jusqu'à ce jour. Ces émergences virales ont existé de tout temps, parfois en entraînant des millions de morts chez l'homme. Ce fut le cas de la fameuse grippe espagnole de 1918, dont le virus pandémique engendra 20 à 40 millions de morts et infecta plus d'un milliard d'individus,



soit près de la moitié de la population mondiale de l'époque. Ce virus H1N1 hautement contagieux fut la résultante d'une recombinaison par échange d'information génétique entre un virus humain saisonnier H1N8 et un virus aviaire de type N1. C'est le cas typique d'une émergence virale liée à l'adaptation à l'homme d'un virus aviaire. Un autre exemple de virus émergent récent est le cas du coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) qui a entraîné la mort d'un patient saoudien en 2012. Ce virus a provoqué peu de morts (moins de 150 cas à travers le monde). La principale raison de cette faible propagation au sein de la population est, heureusement pour l'homme, une mauvaise adaptation du virus à son nouvel hôte. Le réservoir animal de ce virus est encore controversé, chauve-souris ou dromadaire ? Enfin, mentionnons le virus Nipah, qui provoque des lésions de l'appareil respiratoire et du système nerveux. Son réservoir naturel est la chauve-souris. Mais en 1998, une épidémie causée par le virus Nipah s'est déclarée en Malaisie sans que l'on puisse incriminer les chauves-souris comme agent causal. Les chercheurs ont assez rapidement trouvé que le porc était le réservoir animal du virus Nipah, et représentait l'hôte intermédiaire entre la chauve-souris et l'homme. Le contact étroit entre l'homme et le porc était donc la cause de cette épidémie. Des milliers de porcs ont alors été abattus, entraînant un désastre économique mais enrayant totalement la propagation de l'épidémie.

Nous n'avons parlé que de virus émergents qui potentiellement infectent l'homme, mais bien entendu les virus émergents s'attaquant aux animaux existent bel et bien. Ainsi en mars 2015, un virus dont on pensait qu'il était totalement éradiqué, le virus de la peste des petits ruminants, est soudainement réapparu en Afrique noire. Ce virus hautement contagieux qui touche les caprins et les ovins est capable d'infecter 90 % d'un troupeau et de décimer 70 % du cheptel infecté. Sans la mise en place rapide de moyens prophylactiques tels que la vaccination, ce virus risque de se propager très rapidement en Afrique et en Asie en tuant plus de 2 milliards d'animaux. Un tel scénario aboutirait à un désastre économique pour des populations humaines déjà très pauvres. Comment ce

virus qui avait disparu de la surface du globe est-il réapparu ? Où se cachait-il ? Ces questions restent à ce jour sans réponse.

Une première cause d'émergence de ces zoonoses est l'activité exercée par l'homme sur les écosystèmes. La colonisation de nouveaux territoires a pour conséquence d'exposer les hommes à des espèces qu'ils ne côtoyaient pas dans le passé. Et ces niches écologiques hébergent fatalement des virus ! Cette rencontre soudaine entre un virus et un hôte potentiel, qui ont évolué séparément pendant toute leur histoire, peut être très préjudiciable à l'homme. Telle est la cause de l'émergence du virus Ebola. La déforestation qui s'opère dans certaines zones africaines a mis en contact l'homme avec le réservoir naturel du virus qui est probablement une chauve-souris frugivore de la famille des Ptéropidés. Le mode de contamination est un contact étroit avec des fluides biologiques contaminés. Après la contamination, il n'existe aucun frein à la propagation du virus au sein du malade, le virus Ebola étant malheureusement parfaitement capable de se multiplier dans l'hôte humain. De plus, comme les personnes infectées sont en général pour la première fois en contact avec ce pathogène, elles ne disposent d'aucune immunité pour se défendre. Le taux de mortalité peut atteindre 90 %, comme il a été recensé lors de l'infection avec la souche « Zaïre » du virus Ebola.

Une seconde explication à de telles émergences réside dans l'extrême plasticité dont font preuve certains virus. Certaines catégories de virus sont en effet dotées de capacités d'adaptation très rapides grâce à des phénomènes de mutation et/ou de réarrangement. Le cas le plus étudié est sans doute celui des virus grippaux aviaires qui passent régulièrement des volailles à l'homme. Les virus de la grippe sont capables de muter en permanence. Concrètement, ces mutations vont avoir pour conséquence de « modifier son apparence » afin de passer « inaperçu aux yeux » de notre système immunitaire. Cette approche est comparable à celle d'un militaire qui se camoufle pour évoluer plus sûrement dans un territoire hostile. De plus, les virus grippaux sont capables d'échanger des informations entre eux. On parle alors de « réassortiment ». Dans ce cas, un virus grippal de type aviaire peut échanger avec un virus

Principales zoonoses rencontrées dans le monde.

Maladie	Virus	Famille	Répartition	Vecteurs	Réservoirs	Tableau clinique
Maladie d'Armstrong (chorioméningite lymphocytaire)	Virus d'Armstrong	<i>Arenaviridae</i>	Mondiale	Souris et hamsters dorés		Syndrome grippal avec fièvres Maladie grave pour les femmes enceintes
Encéphalite équine est-américaine	Virus de l'encéphalite équine de l'Est	<i>Togaviridae</i>	Amérique	Moustiques du genre <i>Culex</i>	Oiseaux sauvages	Encéphalites le plus souvent mortelles
Chikungunya	Virus du chikungunya	<i>Togaviridae</i>	Afrique	Moustiques du genre <i>Aedes</i>	Primates	Atteintes articulaires, souvent très invalidantes, maux de tête, accompagnés de fièvre, douleurs musculaires importantes, éruption cutanée
Dengue	Virus de la dengue	<i>Flaviviridae</i>	Régions tropicales	Moustiques du genre <i>Aedes</i>		Fortes fièvre souvent accompagnée de maux de tête, de nausées, de vomissements, de douleurs articulaires et musculaires et d'une éruption cutanée ressemblant à celle de la rougeole
Fièvre hémorragique de Crimée-Congo	Virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo	<i>Bunyviridae</i>	Afrique, Asie et Europe de l'Est	Tiques	Faune sauvage	Fortes fièvres, hémorragies digestives

Maladie	Virus	Famille	Répartition	Vecteurs	Réservoirs	Tableau clinique
Fièvre hémorragique avec syndrome rénal	Puumala, Hantavirus	<i>Bunyaviridae</i>	Extrême Orient, France	Rongeurs et insectivores		Syndrome grippal Insuffisance rénale grave
Fièvre jaune	Virus de la fièvre jaune	<i>Flaviviridae</i>	Afrique, Amérique intertropicale	Moustiques	Primates	Malaise, maux de tête violents, sensation de « coup de barre » dorsal et poussée fébrile à 39 °C
Fièvre de Mayaro	Virus Mayaro	<i>Togaviridae</i>	Amérique du Sud	Moustiques	Oiseaux et rongeurs	Maladie fébrile de courte durée
Grippes	Virus de la grippe	<i>Paramyxoviridae</i>	Mondiale	Oiseaux principalement		Syndrome grippal et diverses complications respiratoires, cardiaques, rénales
Hépatite A	Virus de l'hépatite A	<i>Picornaviridae</i>	Mondiale	Primates	Aliment (coquillages) ou eau	Troubles gastro-intestinaux discrets à fulminants
Infection à virus herpès B	Virus herpès simien	<i>Alloherpesviridae</i>	Localisée	Primates	Primates	Fièvre, douleurs diffuses et modification de sensibilité des extrémités
Maladie de la forêt de Kyasanur	Virus de la maladie de la forêt de Kyasanur	<i>Flaviviridae</i>	Inde	Tiques	Faune sauvage et bétail	Fièvres, hypotension, atteintes gastro-intestinales

Maladie	Virus	Famille	Répartition	Vecteurs	Réservoirs	Tableau clinique
Maladie de Marburg	Virus de Marburg	<i>Filoviridae</i>	Localisée	Primates		Atteintes cérébrales mortelles (la maladie de Marburg ressemble à la rage)
Maladie de Newcastle	Virus de la pseudo-peste aviaire	<i>Paramyxoviridae</i>	Mondiale	Oiseaux		Conjonctivite
Fièvre du Nil occidental	Virus du Nil occidental	<i>Flaviviridae</i>	Mondiale	Moustiques du genre <i>Culex</i>	Oiseaux	Fièvre, céphalées, asthénie, douleurs, nausées, vomissements et, à l'occasion, éruption cutanée (sur le tronc) et adénopathie (gonflement des ganglions)
Maladie à virus Ebola	Virus Ebola	<i>Filoviridae</i>	Afrique	Faune sauvage	Chauves-souris frugivores	Fièvres et hémorragies à forte létalité
Rage	Virus de la rage	<i>Rhabdoviridae</i>	Cosmopolite	Faune sauvage		Atteintes cérébrales mortelles
Syndrome respiratoire aigu sévère	Sars-CoV	<i>Coronaviridae</i>	Mondiale	Chauve-souris insectivore	Civette	Fortes fièvres, symptômes respiratoires

grippal humain le matériel génétique qui renferme les informations nécessaires pour infecter l'espèce humaine. On pourrait comparer cette stratégie avec celle d'un cambrioleur qui subtiliserait les codes d'accès d'une propriété qu'il souhaite visiter. La crainte de l'OMS est qu'un virus aviaire puisse acquérir par ces phénomènes de réassortiment la contagiosité élevée d'un virus de type humain, tout en gardant son extrême virulence, d'origine aviaire. Les virus aviaires sont en effet très dangereux pour l'homme puisqu'ils tuent environ 60 % des patients infectés. On imagine donc facilement les conséquences terribles sur la population humaine que pourrait avoir un tel virus tueur s'il acquérait la capacité de transmission d'un virus humain (tel fut le scénario de la grippe espagnole).

Y A-T-IL DES RÉGIONS PLUS ATTEINTES PAR LES MALADIES VIRALES ?

Selon l'OMS, 154 nouvelles maladies virales ont été découvertes entre 1940 et 2004, dont les trois quarts sont des infections transmises de l'animal à l'homme, ou zoonoses. La plupart de ces virus ont émergé dans les pays d'Afrique et d'Asie. En effet, le contact étroit qui existe entre les populations humaines et animales dans les pays d'Afrique et d'Asie est un facilitateur pour l'adaptation de virus animaux à l'homme. Pour aller au-delà, ces virus ont besoin d'« hôtes intermédiaires » proches de l'homme comme le porc, la volaille ou les moustiques, et de conditions favorables. La grippe aviaire H5N1 est ainsi apparue dans le sud de la Chine, dans des zones fortement peuplées et à forte densité d'élevages de poulets. Le coronavirus à l'origine du SRAS, qui a provoqué une grave crise sanitaire mondiale en 2003 et fait près de 800 morts principalement en Asie, a pu passer de la chauve-souris à l'homme grâce à des civettes sauvages élevées pour fournir des restaurants de Canton. Le chikungunya, qui est endémique en Afrique et en Inde, a provoqué en 2006 une grave épidémie sur l'île de la Réunion dans l'océan Indien. Cela n'a été possible que par l'adaptation de ce virus à son hôte intermédiaire, le moustique



Aedes albopictus, ou moustique tigre, espèce majoritairement présente sur l'île de la Réunion, alors que l'hôte naturel du virus est *Aedes aegypti*.

On constate cependant depuis quelques années que l'Afrique et l'Asie ne sont plus les seuls continents « pourvoyeurs » de virus. En 2011 est apparue chez le bétail (bovin, caprin, ovin) une maladie à l'origine de malformations néonatales. Les premiers cas de cette maladie ont été observés à Schmalleberg, une petite ville allemande en Rhénanie-du-Nord-Westphalie. Assez rapidement, les chercheurs ont caractérisé le virus responsable de cette maladie comme appartenant à la famille des *Bunyaviridae*, famille virale jusqu'alors non présente en Europe. Ce virus s'est ensuite propagé aux Pays-Bas, en Belgique puis en France. Fin 2012, 14 pays européens étaient touchés. Les virus appartenant aux *Bunyaviridae* sont des arbovirus, c'est-à-dire transmis par des arthropodes (moustiques, tiques, mouches). Pour le virus de Schmalleberg, il semble certain que la transmission du virus a été assurée par des moucherons (*Culicoides* spp.), ce qui explique sa propagation

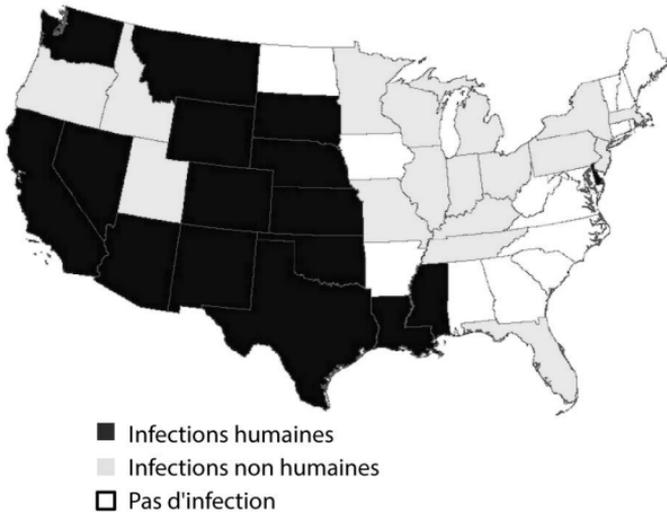


Figure 16. Propagation du virus du Nil occidental aux États-Unis en juillet 2015 (source : CDC, organisme américain chargé de la surveillance et du contrôle des maladies).

COMBIEN Y A-T-IL DE VIRUS PATHOGÈNES POUR L'HOMME ?

Il n'est pas possible de répondre à cette question par un chiffre. D'abord car il est fortement probable qu'on ne connaisse pas tous les virus qui infectent l'homme. Certaines pathologies restent encore mal comprises et il est possible que des virus en soient à l'origine. L'avènement du séquençage haut débit a permis de développer diverses approches destinées à identifier de nouveaux virus. Ce type de stratégie a pu mettre en exergue à quel point la diversité du monde viral était sous-estimée. D'autre part, une réelle estimation du nombre de virus pathogènes pour l'homme ne peut être avancée dans la mesure où les interactions homme/virus ne sont pas figées : la relation qu'entretient un virus avec son hôte est très dynamique, et certains agresseurs viraux disparaissent (variole), alors que d'autres émergent (Zika).

Si l'on divise l'homme en parties fonctionnelles, telles que les organes, on constate que chaque organe est ciblé par des virus. On aborde là la notion de tropisme, à savoir qu'un virus se spécialise pour infecter un type cellulaire bien précis dans lequel il va trouver tous les éléments indispensables à sa multiplication. On peut citer le virus de la grippe, qui va infecter les bronches et les poumons, le virus de l'hépatite C, qui infecte le foie, ou encore les rotavirus, qui vont cibler l'intestin. On peut donc dire que pour chaque entité fonctionnelle du corps humain, il y aura au moins un virus capable de s'y répliquer et d'altérer sa fonction, et donc de provoquer une maladie.

Il faut aussi aborder la question de la sensibilité de chaque individu à un virus. Certaines personnes sont plus résistantes que d'autres à un virus donné. Le polymorphisme présent dans la population fait que certaines personnes vont être résistantes à certaines infections, alors que d'autres peuvent être hypersensibles, un exemple frappant illustrant ces différences de sensibilité est le cas des prostituées kenyanes exposées en permanence au VIH et qui ne développent pas de sida.

En conclusion, il est difficile de donner un chiffre définitif à une telle question, chaque fonction vitale ou accessoire du corps humain pouvant être ciblée par des virus, et il est probable que le nombre de virus pathogènes pour l'homme soit supérieur au millier.



aussi rapide à travers l'Europe. Le continent américain n'est pas en reste. Le virus du Nil occidental est maintenant installé aux États-Unis et, en l'absence de traitements ou de vaccins, sa propagation *via* les moustiques est rapide. La seule parade est la prévention par l'utilisation de répulsifs contre les insectes et le port de vêtements protecteurs. La figure 16 montrant la propagation du virus sur le territoire américain à la date de juillet 2015 illustre bien l'ampleur du problème pour enrayer la dissémination de ce virus.

COMMENT LA GRIPPE AVIAIRE PEUT-ELLE AUSSI NOUS RENDRE MALADES ?

Tout le monde a entendu parler de la grippe aviaire dans les médias. Comme souvent, l'exposition médiatique a entraîné confusions et exagérations qui n'aident pas, finalement, à la compréhension du phénomène. Les oiseaux aquatiques sont le réservoir naturel des virus influenza de type A. Par définition, un virus ne rend pas malade son hôte « réservoir ». Cependant certains virus, notamment de sous-types H5, H7 et H9, sont capables de provoquer une maladie chez leurs hôtes aviaires. Cette infection est généralement asymptomatique chez les oiseaux sauvages, mais extrêmement contagieuse et responsable de fortes mortalités (jusqu'à 100 % en 48 heures dans les cas de virus hautement pathogènes !) lorsqu'elle touche les élevages industriels de poulets et de dindes. On parle alors de « peste aviaire » et parfois d'« Ebola du poulet ».

L'appellation de « grippe aviaire » renvoie plus particulièrement au cas d'infections d'humains par des virus aviaires et à la notion de passage de barrière d'espèces. Normalement, les virus aviaires sont incapables d'infecter efficacement l'homme. Cette « barrière » est liée au fait que les virus de grippe « humaine » et « aviaire » n'utilisent pas les mêmes récepteurs cellulaires. Jusqu'à récemment, seuls les virus de sous-types H1, H2 et H3 avaient acquis la capacité de transmission entre humains, les virus saisonniers humains étant couramment de sous-type H1N1 ou H3N2. Cependant, depuis 1997 et l'épizootie (épidémie chez l'animal) provoquée par le virus H5N1

à Hongkong, avec les 18 premiers cas de grippe aviaire chez l'humain (dont 6 morts), le danger potentiel des virus aviaires est avéré. Malgré le massacre de 1,5 million de poulets, le virus H5N1 est réapparu à partir de 2003. Depuis, plus de 600 cas humains ont été recensés, avec une mortalité avoisinant les 60 %. Heureusement, aucun cas de transmission entre humains n'a été reporté. La transmission reste uniquement de type animal-homme, et donc très inefficace. On suppose que les récepteurs utilisés par les virus aviaires chez l'homme ne sont présents que dans les voies respiratoires inférieures, difficiles d'accès, ce qui réduit le risque d'infection. Ceci explique pourquoi la majorité des cas humains de grippe aviaire sont associés à des gens qui travaillent en contact étroit avec des volailles contaminées, vivantes ou mortes (élevages de poulets ou autres oiseaux d'élevage) : l'exposition toute la journée à une atmosphère chargée de virus va permettre à celui-ci d'atteindre sa cible et de générer une infection. L'évolution clinique de la maladie est alors brutale et conduit à une dégradation rapide du malade, nécessitant souvent une assistance respiratoire. La période d'incubation est plus longue que celle d'une grippe saisonnière et débute par des symptômes grippaux classiques (fièvre, toux et maux de gorge). Ces symptômes peuvent également être accompagnés de diarrhées, de vomissements, de saignements (nez et gencives) ainsi que de douleurs diverses. Les voies respiratoires inférieures sont rapidement touchées, entraînant une détresse respiratoire, un enrouement, des expectorations sanglantes, de l'hypoxémie (manque d'oxygène dans le sang) et des dysfonctionnements dans l'ensemble du corps, auxquels viennent s'ajouter des surinfections bactériennes. On comprend mieux alors le taux de mortalité élevé. Si les cas de grippe aviaire sont relativement peu nombreux (quelques centaines de morts en dix ans, contre 250 000 à 500 000 morts de grippe saisonnière chaque année), la menace représentée par ces virus est cependant réelle et repose sur la crainte de l'apparition de nouvelles souches pandémiques. Notamment, un réassortiment entre un virus humain saisonnier (transmission humaine très efficace, faible taux de mortalité) et un virus aviaire (transmission humaine très mauvaise, haut taux de mortalité) lors d'une



co-infection d'un humain par les deux virus pourrait aboutir à l'émergence d'une souche pandémique. Un tel virus serait en effet inconnu de la population humaine et notre système immunitaire serait totalement dépourvu face à l'agresseur, permettant une dissémination rapide et mondiale du virus. Outre le sous-type H5N1, d'autres sous-types fournissent des candidats à la menace pandémique. Le sous-type H7 a déjà donné lieu à deux épisodes de cas de grippe aviaire : un épisode faisant intervenir un virus de type H7N7 aux Pays-Bas (89 cas humains, dont un mort en 2003) et un épisode qui dure depuis 2013, marqué par l'émergence d'un virus de type H7N9 en Chine. Ce virus est faiblement pathogène chez son hôte aviaire, ce qui le rend d'autant plus difficile à localiser, mais est déjà responsable de centaines de cas humains, avec un taux de mortalité avoisinant les 40 %. Le virus H7N9 n'a pas été observé en dehors de la Chine. Depuis les années 1990, plusieurs cas faisant intervenir un virus de type H9N2 ont été décrits, et ce virus est devenu rapidement endémique dans les élevages. Il a également été retrouvé chez le porc, animal ayant la particularité de posséder les récepteurs « aviaires » et « humains » du virus et donc généralement considéré comme l'hôte permettant l'adaptation nécessaire au franchissement de la barrière d'espèces. De nombreux épisodes de recombinaison avec des virus de sous-types H7N9, H5N1 et H6N2 ont été observés, faisant resurgir le spectre de la menace pandémique. En 2014, un premier cas de grippe aviaire H6N1 a été recensé à Taïwan. Ce virus est particulièrement préoccupant car il ne nécessite aucune adaptation pour se répliquer dans les modèles animaux utilisés pour mimer l'hôte humain. Pour résumer, la grippe aviaire peut nous rendre malades grâce à sa capacité de franchissement de barrières d'espèces (par acquisition de mutations aléatoires, par recombinaison avec des souches humaines lors de co-infections, par recombinaison dans un hôte intermédiaire comme le porc), et à l'absence d'immunité préexistante face à de tels virus émergents, aboutissant à une réponse disproportionnée et inefficace, voire mortelle (figure 17).

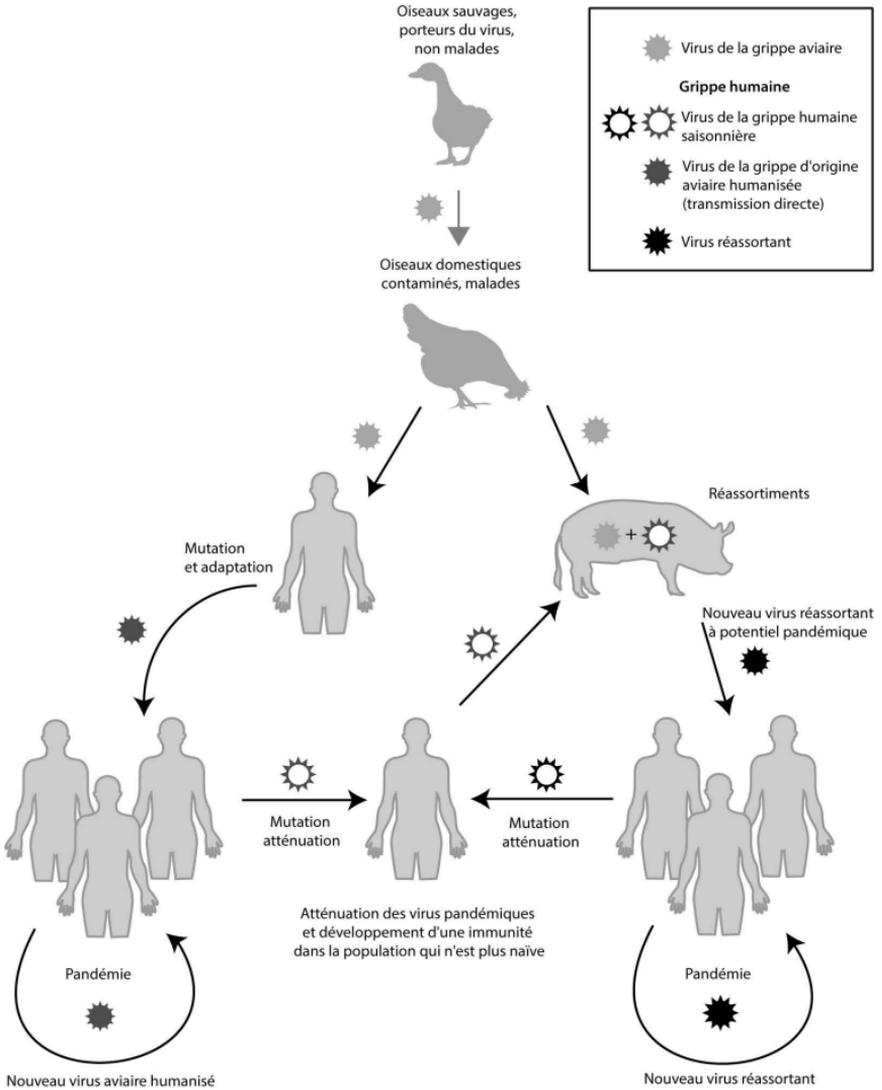


Figure 17. Transmission possible de virus de grippe aviaire à partir du réservoir naturel (oiseaux aquatiques) à l'homme par voie directe (passage direct de l'oiseau à l'homme par acquisition de mutations) ou indirecte (recombinaison dans un hôte intermédiaire entre virus de différentes origines, comme dans le cas du virus pandémique de 2009).



LE VIRUS EBOLA POURRAIT-IL DÉCIMER L'HUMANITÉ ?

Le redouté virus Ebola a fait l'objet du film hollywoodien à sensation *Alerte* avec Dustin Hoffman. Ce film « quelque peu romancé » présente de sérieuses inexactitudes concernant en particulier la capacité du virus à « diffuser » dans la population. Le virus Ebola a fait son apparition en 1976 en République démocratique du Congo et tire son nom de la rivière Ebola qui traverse le village où le premier foyer de fièvres hémorragiques a été découvert. Ce premier foyer avait entraîné la mort de plus de 300 personnes après de terribles souffrances. En effet, au stade avancé de la maladie, les individus infectés présentent une destruction des organes vitaux, accompagnée d'intenses hémorragies internes et externes. L'origine de ce virus n'est à ce jour pas complètement établie, car il a été retrouvé dans diverses d'espèces animales telles que chimpanzés, gorilles, chauves-souris frugivores, singes, antilopes des bois et porcs-épics. Ce qui semble clair, c'est que le premier malade infecté l'est par morsure ou par contact avec du sang d'un animal infecté. La propagation du virus à d'autres individus se fait ensuite exclusivement par contacts directs avec du sang, des sécrétions, des organes ou des liquides biologiques de personnes infectées. Lorsqu'un individu est infecté par Ebola, il est non contagieux pendant près de 3 semaines. Pendant cette période, la maladie se manifeste essentiellement par une brusque montée de fièvre, une faiblesse intense, des douleurs musculaires, des maux de tête et une irritation de la gorge. Puis l'état du malade se détériore très rapidement avec l'apparition d'hémorragies puis la mort. C'est la rapidité de survenue du décès suite à l'apparition des hémorragies qui limite la propagation de l'infection : ce virus tue trop vite son hôte pour avoir le temps de se propager dans la population ! Très récemment, un vaccin vivant basé sur l'utilisation d'un autre virus comme vecteur de gènes a été décrit. Ce vaccin a été testé sur près de 6 000 personnes ayant été en contact avec des patients infectés par Ebola en Guinée. Aucun des individus vaccinés n'a développé de maladie. Ce vaccin semble donc très efficace. Ainsi, lorsqu'un foyer infectieux d'Ebola est déclaré, un cercle sanitaire est mis en place afin de prévenir sa propagation.

L'épidémie récente d'Ebola qui a duré presque deux ans (2014-2015) en Afrique de l'Ouest a été la pire jamais vue. La raison principale est liée au fait que contrairement aux épidémies antérieures, le virus s'est propagé rapidement dans les grandes villes, complexifiant l'arrêt de sa progression. Dans le cas de cette dernière épidémie, c'est surtout la mise en évidence tardive des premiers cas de mortalité liés à Ebola qui a rendu quasi impossible d'enrayer la dissémination du virus dans les zones urbaines. Depuis cet épisode épidémique inédit, l'OMS a renforcé ses systèmes de surveillance et d'alerte afin de prévenir l'apparition de nouvelles épidémies.

LA ROUGEOLE EST-ELLE DE RETOUR EN EUROPE ?

Malgré un vaccin sûr et efficace, la rougeole reste l'une des causes importantes de décès du jeune enfant. Il s'agit de l'une des maladies infectieuses les plus contagieuses qui soit dont on a peu à peu oublié la gravité. En effet, on estime qu'une personne infectée peut facilement transmettre le virus par aérosol (toux) ou contact (sécrétions nasales et laryngées) à une quinzaine d'individus vulnérables (nouveau-nés, patients immunodéprimés, femmes enceintes) et susceptibles (non vaccinés ou n'ayant reçu qu'une seule dose du vaccin), et ceci avant même de présenter les premiers symptômes de la maladie. Selon les estimations de l'OMS, 158 000 décès par rougeole ont été recensés dans le monde pour l'année 2011, dont 6 en France.

Après trois années d'une incidence historiquement très faible en Europe grâce à la vaccination, le nombre de cas de rougeole recensés a brusquement augmenté à la fin de l'année 2009. En 2010, plus de 30 600 cas de rougeole ont été rapportés, le chiffre le plus important observé depuis 2006. L'incidence la plus élevée était observée chez les enfants de moins de 1 an et les jeunes adultes. En France, 22 000 cas de rougeole ont été confirmés entre 2008 et 2012 par le Centre national de référence, alors qu'une quarantaine de cas seulement avaient été déclarés en 2006 et 2007. Si dans la plupart des cas la maladie



évolue vers une guérison spontanée, près de 5 000 patients ont été hospitalisés sur cette période, avec dans un cas sur cinq des pneumonies sévères ou des encéphalites.

Il n'existe pas de traitement antiviral spécifique contre la rougeole, et seule la vaccination permet de se prémunir contre cette maladie virale. Cette réémergence de la rougeole en Europe résulte d'une couverture vaccinale insuffisante et hétérogène qui a permis au virus de circuler entre individus au cours de ces dernières années. Ces sujets non vaccinés sont le plus souvent issus des populations migrantes ayant un accès aux soins difficile ou de communautés réticentes à la vaccination. Les campagnes de santé publique visant à sensibiliser la population ont depuis permis de limiter l'essor du virus. Toutefois, le virus continue à circuler et, en 2015, 364 cas ont été déclarés. Selon les objectifs fixés par l'OMS, il faudrait une couverture vaccinale (au moins une dose) d'au moins 95 % pour espérer éradiquer cette maladie fortement contagieuse.

LES OREILLONS ONT-ILS DISPARU ?

Les oreillons sont une maladie virale aiguë très contagieuse due à un paramyxovirus, le virus des oreillons, ou virus ourlien. L'infection par ce virus entraîne une inflammation et un gonflement douloureux des glandes salivaires situées devant et sous les oreilles, près de la mâchoire inférieure. La transmission du virus ourlien est interhumaine par voie aérienne *via* les gouttelettes de salive, et le réservoir est strictement humain. En l'absence de vaccination, pratiquement tout le monde attrape cette maladie qui fait partie des maladies infantiles, et développe une immunité protectrice. Cette infection est le plus souvent bénigne chez les enfants, mais elle peut entraîner des complications graves chez les adolescents et les jeunes adultes. Les oreillons peuvent induire une méningite, des pertes d'audition chez l'enfant ou être cause de stérilité chez l'adolescent. L'infection chez les femmes durant le premier trimestre de la grossesse peut entraîner un avortement spontané. Il n'existe aucun traitement curatif contre cette maladie, mais un vaccin sûr et efficace est disponible pour s'en

prémunir. Pour être efficacement protégé, deux doses de vaccin sont recommandées : la première à l'âge de 12 mois et la seconde entre 16 et 18 mois. Depuis la mise en place de la vaccination en 1986, la couverture vaccinale à l'âge de 2 ans a progressé régulièrement, mais stagne depuis la fin des années 1990 aux alentours de 85 %, avec d'importantes disparités régionales. La vaccination a contribué à une nette diminution de l'incidence des oreillons en France, d'un facteur 100 entre 1986 et 2011 (respectivement de 859 à 9 cas pour 100 000 habitants). Cette maladie n'a pas pour autant disparu. La majorité des cas déclarés touche désormais les adolescents et les jeunes adultes non vaccinés ou n'ayant reçu qu'une seule dose du vaccin. En 2013, plusieurs petits foyers épidémiques ont été signalés témoignant d'une intensification de la circulation du virus. Des épidémies similaires ont été rapportées dans d'autres pays où la couverture vaccinale est élevée (ex. : États-Unis, Canada, Pays-Bas). Ce constat peut s'expliquer par la combinaison d'au moins trois facteurs : une population d'individus non vaccinés, la protection insuffisante procurée par une seule dose du vaccin et la perte d'immunité au fil du temps, même après deux doses.

LA POLIOMYÉLITE EST-ELLE ÉRADIQUÉE ?

La poliomyélite est une maladie très contagieuse provoquée par un virus, le poliovirus, qui se transmet efficacement par voie féco-orale par l'intermédiaire d'aliments, d'aérosols ou d'eau contaminés par des selles. Si cette maladie a été progressivement oubliée dans nos pays industrialisés, elle est malheureusement encore à l'origine de paralysies irréversibles, des jambes en général, chez les enfants de plusieurs pays d'Afrique et d'Asie. Chez 1 à 2 % des sujets infectés, le virus atteint le système nerveux central et y détruit les motoneurones, provoquant ainsi une paralysie irréversible très handicapante. Parmi ces malades, 5 à 10 % meurent par asphyxie suite à l'arrêt des muscles respiratoires.

Aucun médicament n'est disponible pour soigner cette terrible maladie, et seule la prévention permet de lutter efficacement contre ce virus. Il existe deux vaccins sûrs et efficaces contre la



poliomyélite qui, administrés selon un calendrier bien précis, confèrent une protection à vie. Le vaccin inactivé injectable contient les trois sérotypes de virus inactivés par traitement chimique. Il induit une très bonne protection, mais nécessite plusieurs injections et rappels, et son coût reste globalement élevé. Le vaccin oral contient également les trois sérotypes de virus mais vivants et atténués. Il est administré par voie orale, son coût est très abordable et il confère rapidement une bonne immunité, ce qui a grandement facilité son utilisation à travers le monde par de nombreux bénévoles.

En 1988, lorsque l'initiative mondiale visant à éradiquer la poliomyélite a été lancée par l'OMS, plus de 350 000 personnes par an contractaient une paralysie due au poliovirus. Cette campagne de vaccination massive a permis de diminuer de plus de 99 % l'incidence de la maladie, avec seulement 406 cas de poliomyélite notifiés en 2013. À l'heure actuelle, la poliomyélite demeure endémique dans seulement trois pays au monde : en Afghanistan, au Nigeria et au Pakistan, mais pourrait se propager rapidement à d'autres pays si la couverture vaccinale n'est pas maintenue. Cette situation est essentiellement liée à la faiblesse des systèmes de santé, à l'insuffisance de l'assainissement, à la difficulté d'atteindre les populations isolées ou nomades, et à l'insécurité. Plus récemment, les assassinats de plusieurs dizaines de bénévoles, notamment au Pakistan et au Nigeria, constituent un nouvel obstacle au programme d'éradication.

Pourtant, l'éradication complète de la poliomyélite serait possible. Le virus ne peut pas survivre longtemps hors de l'organisme humain. Si le virus ne trouve pas de personne non vaccinée à infecter, il finit par disparaître. Le monde pourrait donc être libéré de la menace de la poliomyélite moyennant l'engagement de tous, parents, agents de l'État, responsables politiques, communauté internationale.

DOIT-ON SE FAIRE VACCINER CONTRE LA VARICELLE ?

La varicelle est une maladie virale exclusivement humaine causée par un virus appartenant à la famille de *Herpesviridae*,

le virus de la varicelle-zona. Cette maladie infantile est très contagieuse, et on estime que 90 % des enfants contractent cette infection avant l'âge de 12 ans. Sa transmission est principalement respiratoire et plus rarement par contact. La varicelle est une maladie bénigne qui évolue spontanément vers la guérison chez les enfants en bonne santé. Elle est reconnaissable par une éruption vésiculeuse caractéristique et disséminée en particulier sur le cuir chevelu, la face et le tronc (figure 18). Le zona est une complication tardive de la varicelle qui correspond à la réactivation de virus non éliminés par l'organisme et restés latents dans les ganglions sensitifs. Il s'exprime sous forme de lésions vésiculeuses douloureuses et d'une inflammation de la zone cutanée innervée par les ganglions sensitifs infectés. Le risque de contracter un zona croît avec l'âge. Il existe des traitements antiviraux (aciclovir et famciclovir) et des immunoglobulines spécifiques prescrits en cas de risques de formes graves (patients immunodéprimés). Un vaccin vivant atténué est disponible sous forme monovalente ou quadrivalente, associant les vaccins rougeole-rubéole-oreillons-varicelle. Il est bien toléré et procure une protection efficace à condition de recevoir les deux injections. En France, l'utilisation de ce vaccin chez les enfants à partir de l'âge de 12 mois n'est

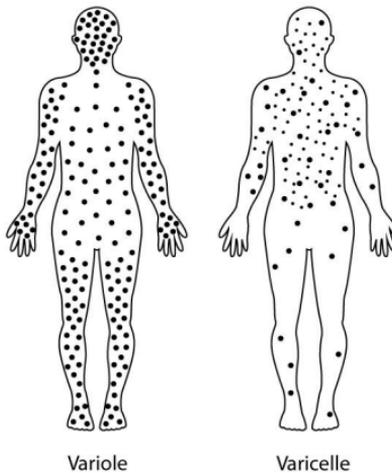


Figure 18. Différence de distribution des éruptions cutanées causées par les virus de la variole et de la varicelle.



actuellement pas recommandée par le Haut Conseil de la santé publique. En effet, la vaccination généralisée des nourrissons n'apporterait pas de bénéfice pour la santé publique en France. Cependant, la vaccination contre la varicelle est recommandée pour toute personne n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle et se trouvant dans les catégories suivantes : les adolescents âgés de 12 à 18 ans, les femmes en âge de procréer, les adolescents et les adultes (professionnels de santé ou de la petite enfance) exposés à la varicelle ou en contact étroit avec des personnes immunodéprimées, et les enfants candidats receveurs d'une greffe d'organe. De surcroît, la vaccination post-exposition est également très efficace si elle est effectuée dans les trois jours qui suivent l'exposition. En revanche, la vaccination est contre-indiquée pendant la grossesse.

COMMENT LE VIRUS DU SIDA EST-IL APPARU ?

Peu de temps après la première description du sida et l'isolement du VIH-1 et du VIH-2 au début des années 1980 en Europe et en Amérique, les scientifiques constatent que la maladie est déjà bien établie au sein de la population hétérosexuelle en Afrique centrale. Plusieurs hypothèses sont alors émises quant aux origines de ce virus, mais différents résultats scientifiques confirment son origine simienne et africaine. Le virus aurait franchi la barrière d'espèces et se serait transmis des singes à l'homme par la pratique de la chasse et la consommation de viande de brousse (morsure par un singe infecté, blessure lors du dépeçage, consommation de viande crue, etc.). En effet, la principale souche qui infecte l'homme, le VIH-1, descendrait d'un virus retrouvé chez notre plus proche cousin, le chimpanzé — et plus précisément chez des chimpanzés vivant dans le Parc national de Lobéké, au sud-est du Cameroun. Ce virus, appelé VIS pour virus de l'immunodéficience simienne, aurait muté et se serait progressivement adapté à son nouvel hôte au cours de plusieurs transmissions successives.

Une équipe internationale a pu récemment reconstituer l'histoire génétique du VIH en Afrique centrale. L'analyse par

des techniques de phylogéographie des données génétiques disponibles pour plus de 800 isolats du VIH a permis d'estimer statistiquement l'origine de la pandémie. Ces travaux suggèrent que l'ancêtre du VIH serait arrivé à Kinshasa, capitale de la République démocratique du Congo (ex-Congo belge), vers les années 1920 avant de se propager aux pays voisins. Cette propagation du virus a été favorisée par de nombreux facteurs comme l'urbanisation, les échanges commerciaux et les moyens de transport. Le réseau ferré particulièrement bien développé au Congo belge dès les années 1940 a joué un rôle clé en faisant de Kinshasa l'une des villes les mieux desservies de toute l'Afrique centrale. Ces chercheurs ont notamment pu superposer la carte retraçant l'évolution génétique du virus et sa propagation au cours du temps à travers l'Afrique centrale avec celles des réseaux ferrés et fluviaux. Enfin, dans les années 1960, d'autres changements sociaux comme les échanges de travailleurs francophones entre Haïti et l'Afrique pendant la décolonisation, le commerce du sexe, l'utilisation de drogues injectables et les contaminations iatrogènes ont sans doute contribué à la diffusion du virus dans le reste du monde.

PEUT-ON GUÉRIR DU SIDA ?

Le syndrome d'immunodéficience acquise (sida) est le dernier stade de l'infection chronique par un rétrovirus, le virus de l'immunodéficience humaine, ou VIH. Plus de 35 millions de personnes dans le monde sont infectées, et on estime que le VIH a fait 36 millions de morts depuis le début de la pandémie. Le VIH s'attaque aux cellules du système immunitaire, les lymphocytes T CD4+, et l'affaiblit. Le patient infecté présente ainsi une vulnérabilité accrue aux infections opportunistes. Il se transmet à l'occasion de rapports sexuels non protégés, d'une transfusion de sang contaminé ou du partage de seringues. Il se transmet aussi de la mère à l'enfant pendant la grossesse, l'accouchement ou l'allaitement. Il existe plusieurs moyens de prévenir la transmission du VIH, comme l'utilisation de préservatifs lors des rapports sexuels, de seringues à usage



unique et le dépistage permettant de stopper la transmission du virus à d'autres partenaires. Car, une fois contractée, cette maladie reste encore aujourd'hui incurable. Il n'existe toujours pas de vaccin préventif ni de moyens de guérir de cette infection. Éliminer totalement le virus dont le génome s'est intégré dans celui des cellules du patient infecté est impossible. Des traitements antirétroviraux efficaces permettent de ralentir son évolution en contrôlant le virus à des niveaux indétectables dans le sang des patients. On parle dans ce cas de rémission car, à l'arrêt des traitements, le virus ayant persisté à l'état de trace dans quelques cellules réapparaît en quelques semaines. Ces thérapies se présentent sous la forme d'une combinaison de plusieurs molécules d'antirétroviraux (trithérapies). Elles ont aujourd'hui beaucoup évolué et sont bien mieux tolérées par les patients, contribuant ainsi à améliorer considérablement leur état de santé général et leur espérance de vie. Hormis les patients présentant un contrôle spontané et durable du VIH à un niveau quasi indétectable dans le sang (« VIH contrôleurs », moins de 0,5 % des patients infectés par le VIH), un seul cas de guérison fonctionnelle a pour l'instant été décrit chez un Américain vivant à Berlin. Appelé le « patient de Berlin » et souffrant alors d'une leucémie, il a reçu en 2007 une greffe de moelle osseuse provenant d'un donneur portant une mutation sur l'un des récepteurs cellulaires du virus. Cette mutation, CCR5 delta 32, qui confère une protection contre l'infection par le VIH, n'est portée que par 1 % de la population caucasienne. Malheureusement, ce traitement très particulier (procédure risquée et donneurs compatibles trop rares) ne peut pas être reproduit à grande échelle sur les millions de personnes séropositives à travers le monde. La prévention reste donc pour le moment notre seule arme efficace contre le VIH.

Y A-T-IL BEAUCOUP D'HÉPATITES VIRALES DANS LE MONDE ?

Les hépatites virales ou viro-induites sont une des causes principales de demande de transplantation hépatique. L'hépatite est

une inflammation du foie aiguë ou chronique provoquée par de multiples facteurs : le dérèglement auto-immun, les produits toxiques (chloroforme), certains médicaments (le paracétamol en excès) et bien sûr les causes majeures que sont l'alcool et les virus d'hépatite. La majorité des hépatites sont asymptomatiques et, lorsqu'elles ne le sont pas, les symptômes développés ne permettent pas de l'identifier spécifiquement : fatigue, nausée, fièvre, douleurs abdominales, urines foncées et jaunisse (ictère). La plupart des personnes infectées ne le savent pas, d'où l'importance d'un dépistage systématique. Lors du premier contact avec le virus, l'hépatite est aiguë puis peut devenir chronique si le virus persiste dans l'organisme au-delà de six mois après le premier contact. La maladie peut alors évoluer vers une cirrhose, voire un cancer du foie. Il existe également des formes graves d'hépatites appelées « hépatites fulminantes » qui se soldent en général par une insuffisance hépatique et la mort du malade en moins de huit semaines. Les virus d'hépatites sont nommés selon la maladie qu'ils provoquent. Ils sont pourtant très différents les uns des autres, tant par leurs modes de transmission que par la gravité de la maladie provoquée et son évolution. Isolés à la fin du xx^e siècle, cinq virus ont été clairement identifiés : virus de l'hépatite A, B, C, D et E (mais d'autres candidats ont déjà été proposés, F, G et H). On peut les diviser en deux groupes : les virus d'hépatites A et E, qui ont un mode de transmission féco-oral et dont l'infection n'évolue pas vers la chronicité, et les virus B (+ D) et C, qui ont un mode de transmission parentéral et qui peuvent conduire à un état de portage chronique.

L'hépatite A est contractée lors de l'ingestion d'eau ou de nourriture contaminées par les matières fécales d'une personne infectée, ou par contact direct avec celle-ci. Le développement d'épidémies d'hépatite A peut être fulgurant et dépend des conditions d'hygiène, du manque d'eau potable et du contexte socio-économique. Même si un vaccin efficace contre l'hépatite A est disponible, on recense plus de 1,4 million de cas par an dans le monde. Comme le virus de l'hépatite A, le virus de l'hépatite E est un petit virus à ARN positif non enveloppé (donc très résistant dans l'environnement). Sa transmission est féco-orale, le plus souvent par de la nourriture ou de l'eau contaminées. Le



porc est suspecté d'être le réservoir animal du virus. On estime à 20 millions le nombre de cas d'hépatite E dans le monde chaque année (dont 3,3 millions de cas aigus et 56 600 décès), avec une prévalence plus élevée dans le Sud-Est asiatique. Un vaccin chinois existe mais n'a toujours pas été homologué à l'échelle mondiale.

Le virus de l'hépatite C est un petit virus à ARN positif enveloppé. Si dans 15 à 45 % des cas les individus infectés guérissent spontanément, la majorité des infections évoluent vers la chronicité, avec un risque de cirrhose de 15 à 30 % sur une durée de vingt ans. Le virus est transmis par le sang et provient donc de pratiques d'injection à risque (toxicomanie entre autres), de l'utilisation de matériel médical mal stérilisé (mais également lors de tatouages ou de piercings) et du manque relatif de dépistage du virus dans le sang transfusé. La transmission au cours de rapports sexuels ainsi que la transmission verticale mère-nourrisson sont possibles mais relativement rares. On estime entre 130 et 150 millions le nombre de porteurs chroniques de l'hépatite C, et 350 000 à 500 000 personnes en meurent chaque année. Malgré les efforts de recherche persistants, il n'existe pas de vaccin contre l'hépatite C. En revanche, des antiviraux ont récemment été développés et permettent de soigner l'infection avec un taux de succès compris entre 50 et 90 %. Ils réduisent efficacement l'évolution de la maladie vers la cirrhose et le cancer du foie (figure 19).

Le virus de l'hépatite B est un virus à ADN enveloppé mais très résistant en dehors du corps (infectieux pendant sept jours). Le virus est 50 à 100 fois plus contagieux que le VIH. Il se transmet par le sang et de nombreux fluides corporels (salive, sécrétions vaginales, liquide séminal), souvent par contact sexuel ou étroit avec une personne infectée. La transmission mère-enfant ou entre enfants d'une même famille reste statistiquement la plus fréquente. La réutilisation de seringues et d'aiguilles contaminées par les toxicomanes est également une voie importante de transmission du virus. L'hépatite B est une maladie humaine majeure avec plus de 2 milliards de personnes infectées, 240 millions de porteurs chroniques et 780 000 morts chaque année (650 000 par cirrhose et 130 000 d'hépatite aiguë). On

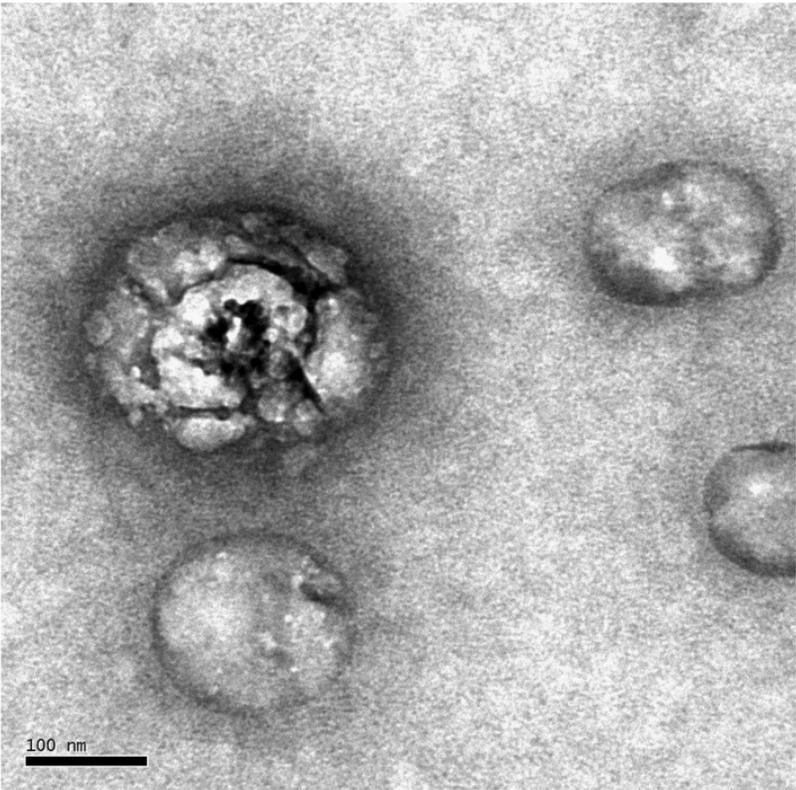


Figure 19. Particule du virus de l'hépatite C observée au microscope électronique. © Inserm/J.-C. Meunier.

estime à environ 300 000 le nombre de porteurs chroniques en France. L'infection à l'âge adulte ne conduit que dans 5 % des cas à la chronicité. En revanche, 80 à 90 % des enfants infectés au cours de leur première année, et 30 à 50 % des 1-4 ans développeront une infection chronique. Le meilleur moyen de prévention contre l'hépatite B reste la vaccination le plus tôt possible, qui induit une protection efficace dans 95 % des cas et pour une durée de vingt ans. Il n'existe aucun traitement contre l'hépatite B aiguë. En revanche, des antiviraux oraux (ténofovir ou entécavir) sont efficaces pour les cas chroniques, induisent peu de résistance et sont faciles d'utilisation. Cependant, un porteur chronique du virus de l'hépatite B traité restera porteur du virus à vie et devra donc être traité à vie.



Enfin, le virus de l'hépatite D (ou hépatite delta) est un petit virus à ARN circulaire proche des viroïdes (plus petit génome des virus d'animaux supérieurs). C'est un cas particulier car il nécessite une primo-infection par le virus de l'hépatite B pour parvenir à se propager. La surinfection se traduit par une aggravation des symptômes, une augmentation du risque d'insuffisance hépatique dans les cas aigus et de développement de cancer dans les cas chroniques. Le taux de mortalité des co-infections B-D s'élève à 20 %, soit le plus élevé des hépatites viro-induites.

LA VARIOLE A-T-ELLE DISPARU ?

La variole est une maladie virale très contagieuse exclusivement humaine causée par un poxvirus. Cette maladie a été l'un des plus grands fléaux de l'histoire de l'humanité avec, rien que pour les deux derniers siècles, plusieurs centaines de millions de morts. Endémique dans le monde entier à partir du XVIII^e siècle, elle a été responsable de la disparition de nombreuses populations autochtones comme les Aztèques, dont plusieurs millions moururent de cette maladie apportée par les conquistadors d'Hernán Cortés lors de la conquête du Mexique. Ce virus, relativement résistant dans l'environnement, se transmet facilement d'un individu à l'autre par aérosols et entraîne une mortalité de 20 à 40 % chez les populations non immunes.

Cette maladie très douloureuse est reconnaissable par l'éruption cutanée de pustules qui apparaissent d'abord sur le visage, les mains et les avant-bras, puis sur le tronc. Connue depuis l'Antiquité, le plus ancien cas avéré de variole est celui du pharaon Ramsès V, dont la momie d'environ 3 200 ans est couverte de lésions cutanées caractéristiques (figure 20). D'autres cas historiques sont également très bien documentés, telle la longue agonie de Louis XV qui succomba de la variole en 1774. Un vaccin fut décrit dès le début du XIX^e siècle par le médecin anglais Edward Jenner. Une campagne mondiale de vaccination menée en 1967 par l'OMS a finalement permis d'éradiquer le virus, le dernier cas de variole datant de 1977, en Somalie. Le monde

a été déclaré exempt de variole en 1979 et la vaccination a été progressivement abandonnée. Plus aucun cas n'a été recensé depuis presque quarante ans.

Mais le virus a-t-il été totalement éradiqué ? La réponse à cette question est non. En effet, des stocks de virus variolique (plusieurs centaines de souches au total) sont encore conservés dans deux laboratoires de haute sécurité, l'un aux États-Unis et l'autre en Russie. La destruction de ces stocks, reportée à plusieurs reprises, ne supprimerait pas pour autant le risque de variole sur Terre. La découverte en 2012 en Sibérie de plusieurs cadavres ayant succombé à la variole et parfaitement conservés dans le permafrost pendant plusieurs centaines d'années en est un exemple. L'infectiosité du virus étant maintenue pendant plusieurs années à une température de -20 à -70 °C, le virus pourrait-il resurgir si ces corps venaient à être exhumés ? Pour l'heure, aucun virus viable n'a pu être réisolé des momies et cadavres gelés retrouvés



Figure 20. Des traces de pustules varioliques sur la tête d'une momie de trois mille ans, celle du pharaon Ramsès V, témoignent de l'ancienneté de ce fléau de l'humanité qu'est la variole. Crédit : WHO Photo.



à travers le monde. Même s'il est peu probable que le virus « survive », cette perspective demeure inquiétante, considérant que toute personne née depuis 1980 ne possède plus aucune protection immunitaire contre ce virus.

ZIKA, UN VIRUS DONT IL FAUT VRAIMENT SE MÉFIER ?

Ce virus très médiatisé en 2015-2016 est loin d'être inconnu des personnels de santé. Identifié la première fois en 1947 chez un singe fébrile dans une forêt ougandaise, la forêt Zika, ce virus sévit depuis lors chez l'homme. Il appartient à la famille des *Flaviridae*, tout comme le virus de la dengue ou le virus du Nil occidental. Zika circulait initialement en Afrique, parfois responsable de nombreux cas humains, et ceci sans émouvoir particulièrement les services de santé. Or le docteur Margaret Chan, directrice de l'OMS, a récemment déclaré qu'il s'agit d'« un virus compliqué, rempli d'incertitudes. Nous devons donc être préparés à des surprises ». De quoi sérieusement inquiéter les personnes déjà atteintes et celles susceptibles de l'être. Pourquoi cette inquiétude et ce regain d'intérêt ?

Plusieurs éléments très distincts concourent à la médiatisation récente de ce virus, et tout d'abord son apparition et sa propagation rapide au sein de populations sud-américaines telles que le Brésil et les Caraïbes, où jusqu'alors il n'avait jamais été identifié. On estime qu'environ 4 millions de personnes ont été ou sont en contact avec le virus Zika. Cette forte et brutale épidémie n'est pas sans rappeler celle de chikungunya en 2006 dans les îles de l'océan Indien, et en particulier l'île de la Réunion. Ce parallèle entre les épidémies de Zika et chikungunya va au-delà du simple constat du nombre élevé de personnes atteintes. Ces deux virus sont transportés par les mêmes moustiques, à l'origine *Aedes aegypti*. Ces deux virus se sont adaptés à *Aedes albopictus*, moustique présent dans des zones géographiques différentes plus tempérées qu'en Afrique, leur permettant de se propager sur d'autres continents que le continent africain. Un deuxième élément et certainement le plus important est la découverte de son implication dans une pathologie grave et un mode de

transmission jusque-là totalement ignoré. Le virus Zika a en effet été clairement montré comme l'agent causal de microcéphalies chez des nourrissons dont la mère avait été atteinte par le virus Zika pendant la grossesse. Le ministère de la Santé brésilien a recensé près de 5 000 cas de microcéphalies associées au virus. La transmission se fait par piqûre de moustiques porteurs du virus, mode de transmission classique de ce que l'on appelle les arboviroses telles que la dengue, le chikungunya, la fièvre jaune, etc. Ce terme d'arbovirose vient de l'anglais *arthropod-borne*, signifiant « porté par les arthropodes », à savoir des moustiques. Dans le cas de cette récente épidémie de virus Zika, un autre mode étonnant de transmission a pu être mis en évidence, une transmission par voie sexuelle *via* le sperme d'homme infecté par Zika. C'est à ce jour le seul arbovirus pour lequel une transmission par une voie autre que celle de la piqûre d'un moustique a été clairement établie. Le virus Zika a également été associé à des complications neurologiques, telles que le syndrome de Guillain-Barré, observées chez certains individus infectés. Enfin, le dernier élément concourant à la médiatisation soudaine du virus Zika est la tenue au mois d'août 2016 des jeux Olympiques d'été au... Brésil ! Ce qui justifie une crainte *a priori* légitime pour les dizaines de milliers de visiteurs venus assister à cette manifestation sportive de deux semaines. Cette crainte aurait cependant pu être tempérée par le fait que le mois d'août correspond à l'hiver au Brésil. Or la baisse de température est peu propice à la survie des moustiques... Pour conclure, l'émergence de ce virus « quasi inconnu » dans une région du globe qui lui est non habituelle, son association à des manifestations cliniques graves et handicapantes, enfin l'absence de moyens de lutte thérapeutique tels qu'un vaccin, devraient conduire rapidement l'OMS à mettre en place des mesures de contrôle sanitaire et à développer des tests de diagnostic rapides.

COMMENT ÉVITER LA CONTAMINATION PAR DES VIRUS ?

Pour limiter efficacement les infections virales, il faut tout d'abord connaître leurs modes de transmission, qui peuvent varier d'un



virus à l'autre. On distingue plusieurs modes de transmission. La transmission des virus respiratoires se fait par le biais des aérosols et des gouttelettes émis lors des éternuements (ex. : virus de la grippe, de la rougeole). La transmission féco-orale, ou contamination buccale par un virus excrété dans les selles ou les vomissures, s'opère directement *via* les mains ou indirectement *via* des aliments, de l'eau, ou des objets contaminés comme les poignées de porte, les téléphones (les virus responsables de gastro-entérites comme les rotavirus et les norovirus). Les aliments le plus souvent associés aux maladies alimentaires d'origine virale sont : les coquillages (comme les huîtres et les moules) récoltés ou élevés dans des eaux à proximité d'une sortie d'égout ou d'une station d'épuration, les fruits et légumes cultivés sur des terres fertilisées avec des déjections animales ou irriguées avec des eaux contaminées, et les viandes insuffisamment cuites. Dans le cas du virus Ebola, il faut un contact physique direct avec les liquides biologiques (vomissements, selles, urine, sang, sperme, etc.) des personnes infectées ou mortes de maladie. Les transmissions parentérales concernent les infections *via* du sang contaminé suite à l'utilisation d'aiguilles ou de scalpels usagés (comme le VIH, les virus de l'hépatite B ou C). La transmission sexuelle a lieu au cours de rapports non protégés (VIH, papillomavirus, herpès génital, etc.). La transmission mère-enfant peut survenir au cours de la grossesse, au moment de la naissance ou au cours de l'allaitement maternel (VIH). La transmission par des vecteurs arthropodes (moustiques, mouches piqueuses, tiques, etc.) intervient pendant un repas sanguin par simple piqûre (comme le virus de la dengue, de la fièvre jaune, chikungunya, Zika). Les zoonoses peuvent être la conséquence d'un contact direct homme-animal infecté (manipulation, morsure, griffure, etc.) ou indirect *via* la piqûre par un vecteur ou la consommation de viande crue (comme les virus de la rage, de la grippe aviaire, des hépatites A ou E). Contre toutes ces menaces virales, une seule solution : vivre en ermite loin de toute vie humaine ou animale. Plus sérieusement, la vaccination, lorsqu'elle est disponible, est le moyen le plus simple et le plus efficace pour se prémunir des infections virales. Par exemple, pour lutter contre le virus de la grippe, l'arme la plus efficace est un vaccin dont la formulation est réévaluée tous les ans en fonction des types de virus circulant

chaque année. Le respect de certaines règles d'hygiène permet également de limiter les risques de contaminations, mais également d'éviter de les propager lorsqu'on est déjà malade. Se laver régulièrement les mains avec de l'eau et du savon, utiliser des mouchoirs à usage unique pour se moucher ou se couvrir la bouche et le nez lorsqu'on éternue ou qu'on tousse sont des gestes simples mais très efficaces. Pour les aliments, le rinçage des fruits et légumes crus et une bonne cuisson des viandes réduisent à eux seuls considérablement les risques d'infections. Pour se protéger des piqûres d'arthropodes, il faut porter des vêtements longs, utiliser des répulsifs cutanés et équiper son habitation de moustiquaires. La prévention des infections sexuellement transmissibles, dans tous types de relations sexuelles, repose sur l'utilisation du préservatif pour chaque rapport sexuel et sur un dépistage régulier. Dans le cas particulier des personnels de santé, un ensemble de précautions standard sont à respecter : l'hygiène des mains, le port d'un équipement de protection individuelle adapté (EPI) pour éviter tout contact direct avec les liquides biologiques des patients (sang, selles, liquide amniotique, urines, sécrétions respiratoires, etc.) ou les muqueuses et la peau lésée, l'hygiène respiratoire (le port d'un masque contre la toux), la prévention des blessures avec des objets piquants ou coupants, la gestion sans risque des déchets, le nettoyage et la désinfection (et stérilisation, le cas échéant) du matériel pour les soins des patients, du linge et de l'environnement. Dans le cas des infections par le virus Ebola, l'EPI ressemble à un véritable scaphandre composé de protections couvrant complètement les muqueuses des yeux, de la bouche et du nez (lunettes ou écran facial, masque médical/chirurgical et appareil de protection respiratoire), de doubles gants, d'une combinaison imperméable, d'une cagoule chirurgicale couvrant la tête et le cou, d'un tablier jetable et d'une paire de bottes imperméables.

COMMENT MARCHE UN VACCIN ANTIVIRAL ?

La vaccination est l'un des grands succès des politiques de santé publique et a largement contribué à sauver des millions de vies dans le monde. C'est un moyen de prévention indispensable



contre les maladies infectieuses d'origine virale ou bactérienne, pour lesquelles l'arsenal thérapeutique est très limité.

Le principe de la vaccination repose sur l'observation qu'une infection virale qui guérit détermine un état d'immunité protectrice contre une réinfection par le même virus ou un virus proche. En effet, en réaction à une infection virale, le corps produit des défenses, les anticorps, qui permettent la neutralisation de l'agent infectieux *via* la reconnaissance de motifs spécifiques au niveau des protéines virales appelés « antigènes ». Le vaccin administré au patient est donc une forme inactive ou atténuée du virus qui permet à l'organisme de mettre en place cette réponse immune protectrice, sans provoquer la maladie et ses complications parfois sévères, voire mortelles. De cette façon, lorsque le virus actif infectera cette personne, il sera reconnu par ses défenses qui l'élimineront, évitant le développement de la maladie. Le bénéfice de la vaccination est double : elle permet de se protéger, mais aussi de protéger les autres en évitant de leur transmettre le virus. La durée de protection d'un vaccin est variable et dépend de plusieurs paramètres tels que l'âge du patient, le type de vaccin utilisé, la présence ou non d'adjuvants. Dans certains cas, une seule dose est suffisante pour être protégé toute sa vie, tandis que pour d'autres vaccins des rappels réguliers sont nécessaires afin de maintenir l'efficacité de la protection.

Il existe plusieurs sortes d'antigènes utilisés pour la vaccination : les virus infectieux peu pathogènes induisant une réponse protectrice croisée contre un virus plus agressif (virus de la vaccine bovine utilisé contre le virus de la variole) ; les virus atténués dont l'efficacité de réplication a été réduite (ex. : vaccins atténués contre la rougeole, les oreillons, la rubéole, la varicelle) ; les virus dont l'infectiosité a été détruite par un traitement chimique (ex. : virus inactivé contre la grippe, la rage, la poliomyélite) ; des protéines virales recombinantes produites en cellules eucaryotes (vaccin contre l'hépatite B ou les infections à papillomavirus). Les vaccins vivants atténués induisent en règle générale une immunité plus solide que les vaccins inactivés et ne nécessitent pas l'ajout d'adjuvants pour renforcer leur efficacité. En revanche, les virus atténués ont des contre-indications liées à leur caractère vivant, notamment chez les personnes immunodéprimées chez

qui ils peuvent induire une pathogénicité. De façon générale, les effets indésirables les plus fréquemment observés sont une petite fièvre et une douleur au point d'injection. Les effets secondaires graves sont extrêmement rares et restent toujours moindres que ceux causés par la maladie elle-même.

Y A-T-IL DES MÉDICAMENTS ANTIVIRAUX ?

Les campagnes sanitaires ont sensibilisé la population aux antibiotiques et à leur usage. Ces substances, dont la plus connue est la pénicilline, découverte au début du xx^e siècle, sont dédiées au traitement de maladies d'origine bactérienne. En revanche, les traitements disponibles pour lutter contre les maladies d'origine virale sont moins bien connus du grand public. Cette méconnaissance est en partie liée au fait que, contrairement aux infections bactériennes, peu de médicaments antiviraux spécifiques sont disponibles pour traiter les infections virales. D'autre part, le développement des antiviraux initié dans les années 1960 n'a pris son essor qu'à la fin des années 1980, est et donc relativement récent par rapport à celui des vaccins.

Un antiviral est une molécule chimique agissant sur les virus en phase de multiplication, et ciblant un moment précis du cycle (entrée dans la cellule, réplication du matériel génétique, ou sortie du virus de la cellule infectée). Ils sont administrés par voie injectable ou par voie orale, et peuvent être prescrits à titre préventif, mais surtout curatif. Les étapes du cycle viral ciblées par ces molécules étant spécifiques à chaque virus, on comprend aisément qu'il n'existe pas d'antiviraux « polyvalents ». Certains traitements peu spécifiques sont toutefois prescrits pour lutter contre différentes viroses, mais leur efficacité reste limitée. Par conséquent, seule la connaissance précise des modes de multiplication des virus permet d'envisager le développement de molécules antivirales ciblant un virus considéré. Notons que ces traitements sont souvent couplés à la prise d'interférons, des molécules qui vont stimuler le système immunitaire et donc faciliter l'élimination des virus par l'organisme. L'autre facteur majeur limitant la mise au point de ces molécules repose sur le



fait que les virus sont des parasites intracellulaires, déviant les mécanismes de la cellule infectée. Trouver une cible spécifique d'un virus ne suffit donc pas, encore faut-il que celle-ci ne soit pas toxique pour la cellule !

Les antiviraux les plus couramment utilisés sont les anti-herpès, les antigrippe, les anti-hépatites B et C, et les plus connus, les anti-VIH. Le VIH constitue le meilleur exemple de développement d'antiviraux, avec à l'heure actuelle une trentaine de molécules disponibles. Ces médicaments sont des virustatiques, limitant la multiplication du virus mais incapables d'aboutir à son éradication. Celui-ci reste en effet présent dans le génome des cellules infectées. Les traitements reposent sur la prise de « cocktails » d'antiviraux (trithérapie). En effet, l'association de molécules ciblant de façon concomitante l'entrée dans la cellule, sa sortie (antiprotéase) ainsi que les étapes de réplication et d'intégration du génome viral (analogues nucléosidiques, ou NNT, et anti-intégrase) permet d'accroître leur efficacité et de réduire le risque d'apparition de virus résistants. Le VIH présente en effet une capacité très élevée à muter, et par conséquent à s'adapter et à devenir résistant aux traitements. Les traitements doivent donc être poursuivis toute la vie et adaptés en permanence en fonction de l'évolution de la maladie. Il ne s'agit donc pas de traitements « miracles », d'autant que ceux-ci entraînent des effets secondaires parfois sévères, souvent pénibles à long terme : lipodystrophies (anomalies de la répartition des graisses), diabète, problèmes digestifs, troubles métaboliques. La sensibilisation du public aux moyens de prévention contre l'infection par le VIH constitue finalement la meilleure lutte contre cette maladie. Pour finir, notons que certaines viroses graves telles que la poliomyélite aiguë et la rougeole n'offrent aucune possibilité de traitement antiviral. Il est donc primordial de prendre conscience que la vaccination, lorsqu'elle existe, constitue le meilleur moyen de lutter contre une infection virale.

Pour en savoir plus

Institut George Eliava du bactériophage, de microbiologie et de virologie en Géorgie : <http://www.eliava-institute.org/>.

La guerre des phages, documentaire d'Emmanuel Laurent et Lindalee Tracey (2005) : http://www.film-documentaire.fr/4DACTION/w_fiche_film/14704_1.

Abergel C., Legendre M., Claverie J.M., 2015. The rapidly expanding universe of giant viruses: Mimivirus, Pandoravirus, Pithovirus and Mollicivirus. *FEMS Microbiology Reviews*, fuv037, 39, 779-796.

Effantin G., Hamasaki R., Kawasaki T., Bacia M., Moriscot C., Weissenhorn W., Yamada T., Schoehn G., 2013. Cryo-electron microscopy three-dimensional structure of the jumbo phage Φ RSL1 infecting the phytopathogen *Ralstonia solanacearum*. *Structure*, 21 (2), 298-305.

Herzog C., Hartmann K., Künzi V., Kürsteiner O., Mischler R., Lazar H., Glück R., 2009. Eleven years of Inflflexal V-a virosomal adjuvanted influenza vaccine. *Vaccine*, 27 (33), 4381-4387.

Piccinotti S., Whelan S.P.J., 2016. Rabies internalizes into primary peripheral neurons via clathrin coated pits and requires fusion at the cell body. *PLoS Pathog.*, 12 (7), e1005753. doi:10.1371/journal.ppat.1005753.

Rodger A., Bruun T., Cambiano V., Vernazza P., Estrada V., Van Lunzen J., Collins S., Geretti A.M., Phillips A., Lundgren J., 2014. HIV transmission risk through condomless sex if HIV+ partner on suppressive ART: PARTNER study. In: *Program and Abstracts of the 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, 3-6 mars 2014, Boston, USA, abstract 153LB.

Wagner B.G., Coburn B.J., Blower S., 2009. Calculating the potential for within-flight transmission of influenza A (H1N1). *BMC Medicine*, 7 (81), doi:10.1186/1741-7015-7-81.

Wilde J., Van R., Pickering L., Eiden J., Yolken R., 1992. Detection of rotaviruses in the day care environment by reverse transcriptase polymerase chain reaction. *J. Infect. Dis.*, 166 (3), 507-511.

Remerciements

Les auteurs remercient Éric Verdin (unité de Pathologie végétale, Inra, Centre de recherche Provence-Alpes-Côte d'Azur) pour sa collaboration dans la rédaction des textes concernant les phytovirus.

Édition : Juliette Blanchet
Formaté typographiquement par DESK (53) :
02 43 01 22 11 – desk@desk53.com.fr



Grippe, rougeole, gastro-entérite... Tout au long de notre vie, des virus croisent régulièrement notre route. D'autres, comme Zika, H1N1 et Ebola, font la une des journaux, en émergeant ou en ré-émergeant soudainement. D'où viennent-ils ? Pourquoi certains virus sont-ils particulièrement dangereux ? Qu'ils voyagent en avion ou grâce aux moustiques, des modes de propagation et de transmission diversifiés leur permettent de se disséminer sur tous les continents. Pourquoi rendent-ils malades et parfois tuent ? Comment notre organisme les combat-il ?

Cet ouvrage décrit la grande variété des virus, leurs spécificités, leurs modes de transmission ainsi que les processus qu'ils mettent en œuvre pour se multiplier. Des virus de plantes aux virus géants découverts en milieu aquatique, les virus sont partout. Certains sont capables d'infecter des bactéries, d'autres une cellule cancéreuse. Des virus « reprogrammés » pourraient délivrer des médicaments aux cellules malades. Leur utilisation comme moyen de lutte contre des maladies pourrait alors être envisagée !

Rédigé par un collectif de virologistes de l'Institut national de la recherche agronomique (unité de Virologie et immunologie moléculaires), cet ouvrage vous permettra de connaître le fonctionnement de ces ennemis qui s'avèrent parfois de précieux alliés.

Couverture : © frender/Fotolia.

éditions
Quæ



16 €

ISBN : 978-2-7592-2626-9



Éditions Cirad, Ifremer, Inra, Irstea
www.quae.com

ISSN : 2267-3032
Réf. : 02578