

CHAPITRE 27

Les virus

Aperçu du chapitre

- 27.1 Nature des virus
- 27.2 Les bactériophages : des virus bactériens
- 27.3 Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
- 27.4 Autres maladies virales
- 27.5 Prions et viroïdes : particules plus petites que les virus

Introduction

Nous entamons notre exploration de la diversité de la vie par les virus. Ce sont des éléments génétiques enveloppés dans des protéines ; on ne les considère cependant pas comme des organismes, parce qu'il leur manque de nombreuses caractéristiques associées à la vie, comme la structure cellulaire et un métabolisme ou une répllication indépendante. C'est pourquoi on ne parle pas de cellules virales, mais de virions, et l'on ne dit généralement pas qu'ils sont vivants ou morts, mais actifs ou inactifs. Cependant, en raison de leur rôle dans l'induction de maladies, les virus sont des entités biologiques importantes. Les particules virales de cette figure sont responsables de la grippe. Pendant l'hiver de 1918 à 1919, une épidémie de grippe a tué de 20 à 50 millions de personnes dans le monde, deux fois plus que les morts au combat pendant la première guerre mondiale. D'autres virus causent des maladies comme le SIDA, le SRAS et la fièvre hémorragique, et certains sont à l'origine de plusieurs formes de cancer.

Pendant plus de quarante ans, les recherches sur les virus ont été totalement liées à celles de la génétique et de la biologie moléculaire. Des études classiques menées avec les virus qui infectent les bactéries (les bactériophages) ont conduit à la découverte des enzymes de restriction et à l'identification de l'ADN comme matériel héréditaire. Aujourd'hui, les virus sont un des principaux outils utilisés pour le transfert expérimental des gènes d'un organisme à un autre. Parmi les applications possibles, citons le traitement des maladies génétiques et la lutte contre le cancer.

27.1 Nature des virus

Objectifs

1. Décrire les différentes structures des virus.
2. Comprendre le mécanisme à la base de la réplication virale.

Tous les virus possèdent la même structure de base : un acide nucléique interne entouré de protéine. Il n'y a pas de cytoplasme et il ne s'agit pas d'une cellule. Les virus individuels ne contiennent qu'un seul type d'acide nucléique, soit de l'ADN, soit de l'ARN. Le génome d'ADN ou d'ARN peut être linéaire ou circulaire, monocaténaire ou bicaténaire.

Les virus à ARN peuvent être cloisonnés, avec plusieurs molécules d'ARN dans un virion, ou non cloisonnés, avec une seule molécule d'ARN. Les virus sont classés en fonction de la nature de leur génome : virus à ADN, virus à ARN et rétrovirus.

Les virus sont des brins d'acides nucléiques dans une gaine protéique

Presque tous les virus forment une enveloppe protéique, une **capside**, autour de leur acide nucléique central (figure 27.1). La capsid est composée d'une ou de quelques molécules protéiques différentes qui se répètent un grand nombre de fois : ce sont des capsomères.

Dans plusieurs virus, des enzymes spécialisées sont stockées avec l'acide nucléique, à l'intérieur de la capsid. C'est le cas de la transcriptase inverse, qui permet aux rétrovirus de boucler leur cycle et qui n'existe pas dans l'hôte. Cette enzyme est nécessaire au début de l'infection et est transportée dans chaque virion.

Beaucoup de virus animaux ont, autour de la capsid, une *enveloppe* riche en protéines, lipides et molécules glycoprotéiques. Les lipides

de l'enveloppe dérivent de la cellule hôte, mais on y trouve aussi des protéines dérivées de gènes viraux.

On trouve des virus dans pratiquement tous les types d'organismes

Il existe des virus dans tous les types d'organismes où on les a recherchés ; ce sont obligatoirement des parasites intracellulaires. Des virus infectent les cellules des champignons, les bactéries et les protistes, de même que les cellules végétales et animales. Chaque type de virus ne peut cependant se répliquer que dans un nombre très limité de types cellulaires. Un virus qui infecte les bactéries ne peut a priori pas infecter une cellule humaine ou végétale.

Les cellules qui conviennent à un virus particulier sont désignées collectivement comme sa **gamme d'hôtes**. Quand ils sont à l'intérieur d'un hôte pluricellulaire, beaucoup de virus sont doués d'un **tropisme** : ils ne ciblent qu'un type particulier de cellules. Par exemple, le virus de la rage se développe dans les neurones et celui de l'hépatite se multiplie dans les cellules du foie. Une fois à l'intérieur d'une cellule hôte, certains virus, comme le très dangereux virus Ebola, font des ravages dans les cellules infectées ; d'autres ne produisent que peu ou pas de dégâts. D'autres virus encore restent dormants pendant des années jusqu'à ce qu'un signal ou un événement déclenche leur expression.

Par exemple, un individu peut être infecté par la varicelle au cours de l'enfance et ne développer un zona que des dizaines d'années plus tard. La variole et le zona sont provoqués par le même virus, le virus de la varicelle et du zona. Ce virus peut rester dormant, ou **latent**, pendant des années. Un stress subi par le système immunitaire peut déclencher une crise de zona chez des individus atteints précédemment de la varicelle. C'est dû au même virus, mais on parle d'une infection par l'herpès zoster.

Un organisme particulier est souvent susceptible à plusieurs types de virus. On en déduit qu'il peut exister beaucoup plus de sortes de virus que d'espèces d'organismes – peut-être des millions. Quelques milliers de virus seulement ont été décrits jusqu'à présent.

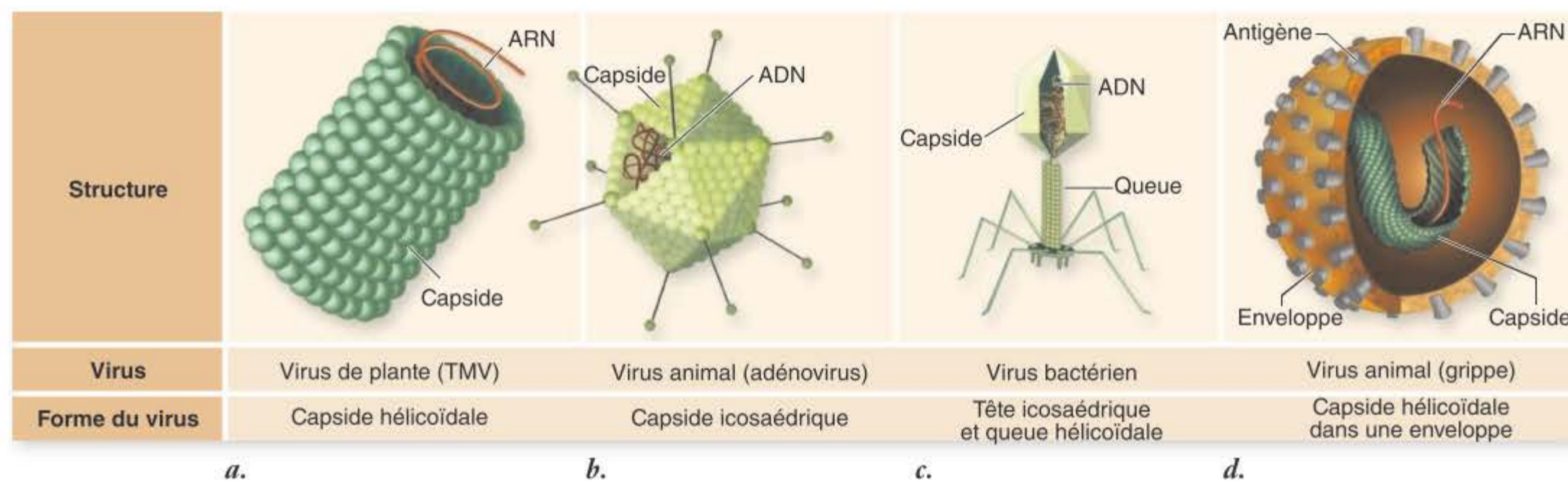


Figure 27.1 Structure des virions. Les virus sont désignés comme hélicoïdaux, icosaédriques, doubles ou polymorphes en fonction de la structure de leur capsid. **a.** La capsid peut avoir une symétrie hélicoïdale, comme dans le virus de la mosaïque du tabac (TMV). Le TMV infecte les plantes et consiste en 2130 molécules protéiques identiques (*en vert*) formant une enveloppe cylindrique autour de l'unique brin d'ARN (*rouge*). **b.** La capsid des virus icosaédriques possède 20 faces en forme de triangles équilatéraux. La taille de ces virus varie et le schéma de base reste le même. **c.** La forme des bactériophages est variable, mais on ne trouve une double symétrie que dans des phages comme le T4 d'*E. coli*. Cette forme de symétrie est caractérisée par une tête icosaédrique contenant le génome viral et une queue hélicoïdale. **d.** Les virus peuvent aussi avoir une enveloppe entourant la capsid, comme le virus de la grippe. Cela leur donne une structure polymorphe. Ce virus comporte 8 segments d'ARN, chacun dans une capsid hélicoïdale. Un seul segment est ici représenté.

Les virus se répliquent en détournant l'équipement de l'hôte

On peut considérer un virus infectant comme un ensemble d'instructions, un peu comme un programme informatique. La cellule est normalement dirigée par les instructions codées dans l'ADN des chromosomes, exactement comme l'ordinateur est contrôlé par les instructions contenues dans ses programmes. Un virus n'est qu'un ensemble d'instructions, son génome, capable de détourner les machineries de réplication cellulaire et du métabolisme pour réaliser des copies du virus. En informatique, les virus font la même chose, ils détournent l'ordinateur et dirigent ses activités. Comme un ordinateur, la cellule infectée par un virus est souvent endommagée.

Les virus ne peuvent se reproduire que s'ils pénètrent dans les cellules. Quand les particules virales sont en dehors des cellules, on parle de virions : elles sont métaboliquement inertes. Les virus ne possèdent pas de ribosomes ni les enzymes nécessaires à la synthèse des protéines ; ils n'ont pas d'enzymes pour la réplication des acides nucléiques ou très peu. À l'intérieur de la cellule, le virus prend le contrôle des systèmes de transcription et de traduction pour synthétiser des protéines virales à partir des *gènes précoces*, les premiers du génome viral à s'exprimer. Vient ensuite l'expression des *gènes intermédiaires*, et finalement des *gènes tardifs*. Cette succession d'expressions géniques aboutit à la réplication de l'acide nucléique viral et à la production des protéines de la capsid. Les gènes tardifs codent généralement les protéines importantes pour l'assemblage et la libération des particules virales de la cellule hôte.

La plupart des virus dérivent de deux formes simples

La plupart des virus ont une structure générale *hélicoïdale* ou *icosaédrique*. Les virus hélicoïdaux, comme le virus de la mosaïque du tabac de la figure 27.1a, sont en forme de bâtonnets ou de filaments. Les virus icosaédriques sont plus ou moins sphériques et leur géométrie n'apparaît qu'aux plus forts grossissements en microscopie électronique.

L'**icosaèdre** est une structure à 20 facettes triangulaires équilatérales. La plupart des virus ont une structure icosaédrique de base

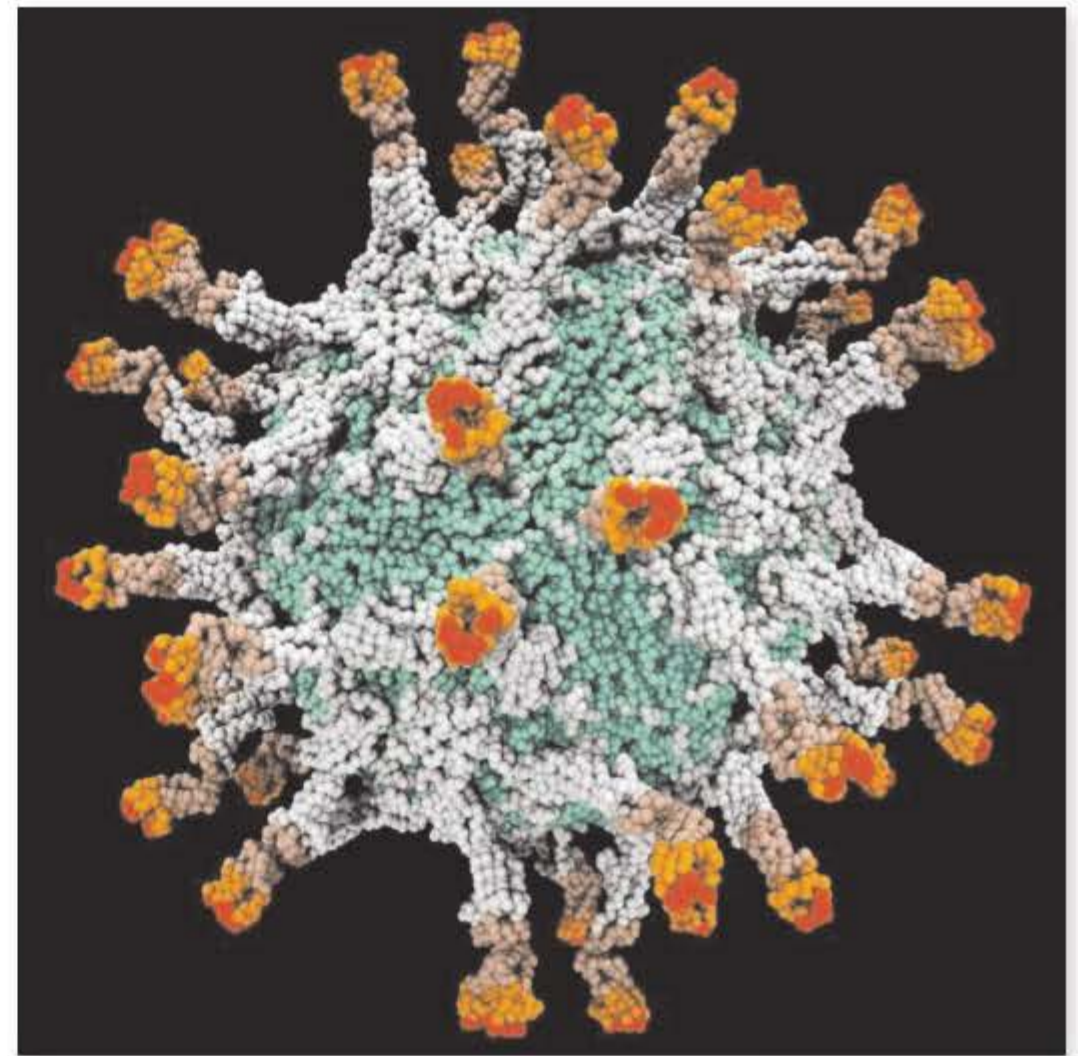
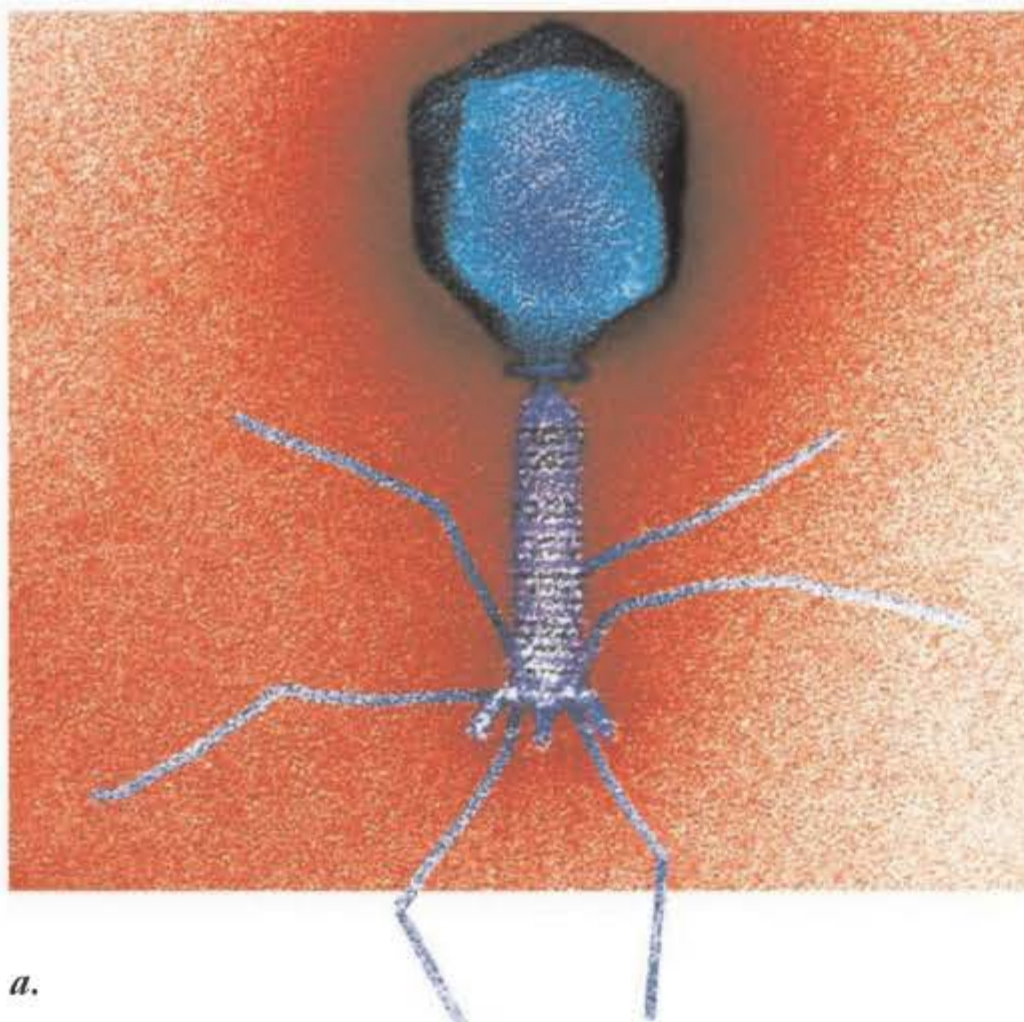


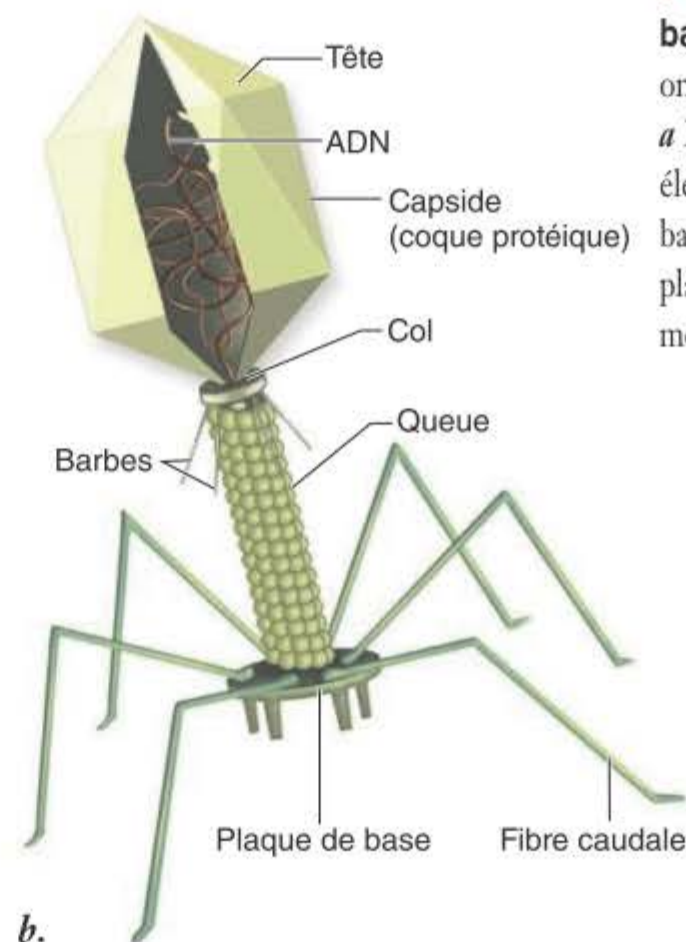
Figure 27.2 Virion icosaédrique. La symétrie du poliovirus est icosaédrique. La capsid est formée de copies multiples de quatre protéines différentes représentées par des couleurs différentes. (Une protéine est à l'intérieur et n'est pas visible.)

(figure 27.1b). L'icosaèdre est le schéma de base du dôme géodésique ; c'est la disposition symétrique la plus efficace que peuvent prendre des sous-unités pour former une coque de capacité interne maximale (figure 27.2).

Certains virus, comme le bactériophage T-pair de la figure 27.3, sont complexes. Ces virus ont une double symétrie qui n'est ni parfaitement icosaédrique, ni hélicoïdale. Ce phage T-pair possède une structure



a.



b.

Figure 27.3 Un virus bactérien. Les bactériophages ont une structure complexe. *a* Photomicrographie électronique et *b*. dessin d'un bactériophage T4 (quelques plaques ont été supprimées pour montrer l'intérieur).

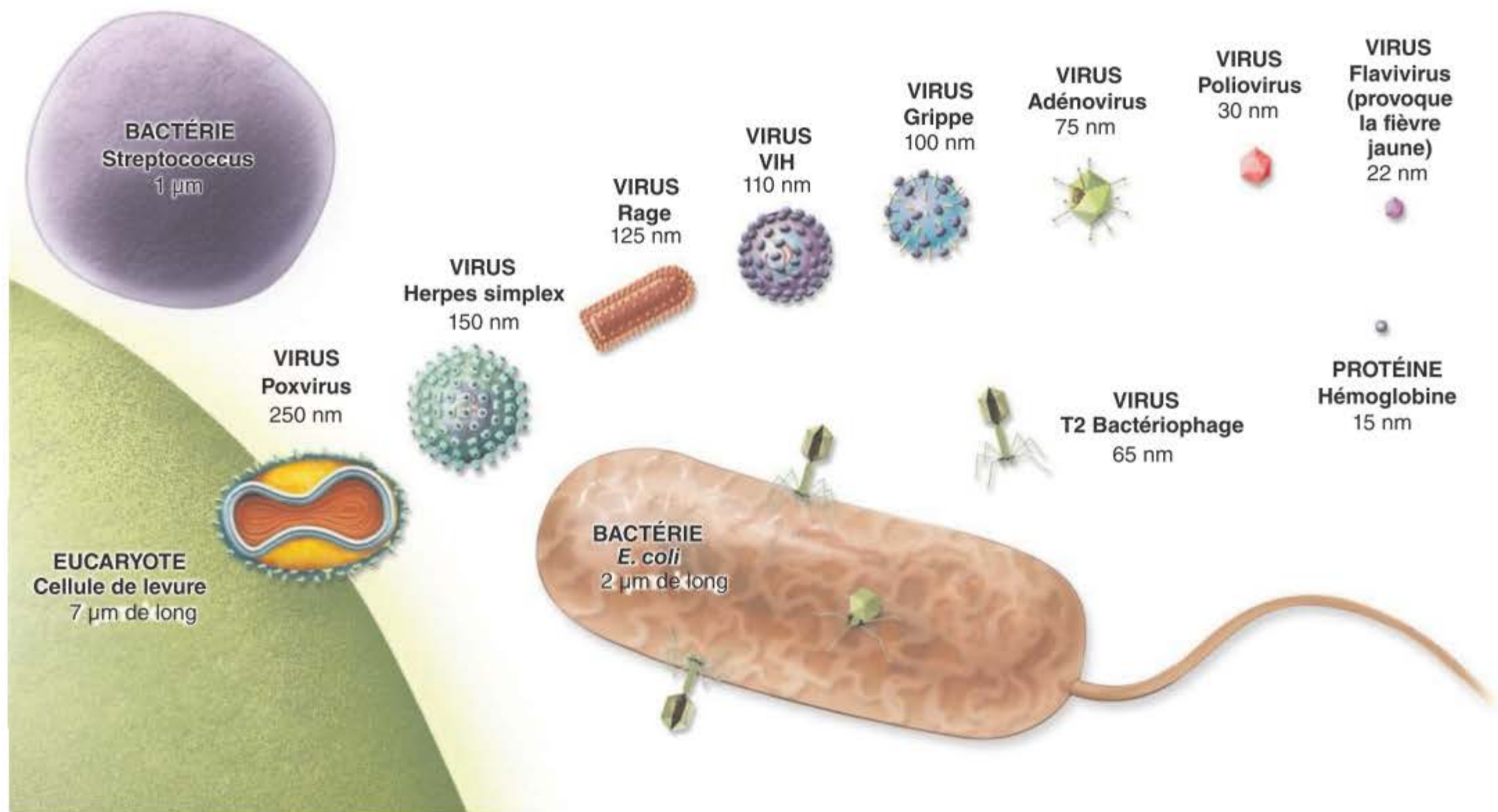


Figure 27.4 La taille et la forme des virus sont variables. Notez les différences de taille énormes entre une cellule de levure (eucaryote), les cellules de bactéries (procaryotes) et les différents virus.

de tête qui est un icosaèdre allongé. Un collier relie cette tête à un tube creux avec une symétrie hélicoïdale se terminant par une plaque de base complexe, avec des fibres. Sans posséder cette double symétrie, certains virus animaux, comme les poxvirus, ont une capsidie complexe formée de plusieurs structures distinctes. Certains virus à enveloppe, comme celui de la grippe, sont *polymorphes* et n'ont pas de symétrie particulière.

Comme le montre la figure 27.4, les très petits virus, comme le poliovirus, ont en fait été synthétisés en laboratoire à partir de séquences connues. Les virus plus grands, comme les poxvirus, possèdent généralement plus de gènes, ont des structures plus complexes et le temps qui sépare l'entrée des particules de la libération des nouveaux virions est plus long.

Les génomes viraux sont très divers

Les génomes viraux diffèrent beaucoup quant au type d'acide nucléique et au nombre de brins (tableau 27.1). Certains virus, comme les responsables du rhume, de la rougeole et du SIDA, possèdent des génomes d'ARN. La plupart des virus à ARN sont monocaténaux, ils se répliquent et s'assemblent dans le cytosol des cellules eucaryotes infectées. Leur réplication est sujette aux erreurs et les taux de mutation sont élevés. C'est pourquoi ce sont des cibles difficiles pour le système immunitaire, les vaccins et les médicaments antiviraux.

Dans les virus à ARN monocaténaux, si le génome possède la même séquence que l'ARNm utilisé pour la synthèse des protéines virales, l'ARN du génome peut servir d'ARNm. On parle alors de *virus à brin positif*. Si, par contre, le génome est complémentaire de l'ARNm viral, il s'agit d'un *virus à brin négatif*.

Une catégorie spéciale de virus à ARN, les *rétrovirus*, possède un génome d'ARN qui est transcrit en ADN par la *transcriptase inverse*. Les ADN viraux produits par cette transcription inverse s'intègrent souvent

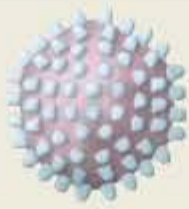









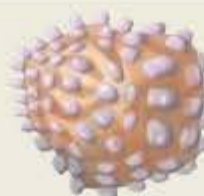
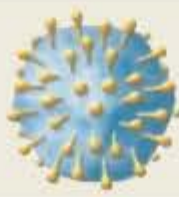

à l'ADN chromosomique de l'hôte. Le virus de *l'immunodéficience humaine (VIH)*, responsable du *syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA)* est un rétrovirus. (Nous décrivons plus précisément le VIH dans la section 27.3)

D'autres virus, comme ceux qui provoquent la variole et l'herpès, possèdent des génomes d'ADN. La plupart des virus à ADN sont bicaténaux et leur ADN se réplique dans le noyau des cellules eucaryotes hôtes.

Les virus géants sont un défi pour les hypothèses concernant les virus

En pratique, les virus sont communément définis comme des « agents filtrants », c'est-à-dire comme des agents infectieux capables de passer au travers d'un filtre de 500 nm. Le premier virus qui ne respectait pas ce test vieux de plusieurs siècles est le mimivirus, pris d'abord pour une bactérie infectant les amibes. Après analyse du mimivirus, on a constaté qu'il s'agissait en réalité d'un virion de 750 nm de diamètre, avec un génome de plus de 1 Mb (mégabase, ou un million de bases). On a isolé plusieurs autres « virus géants », et le plus grand actuellement connu est le pandovirus, isolé en 2013, avec des virions de l'ordre du micromètre et un génome d'ADN de 2,5 Mb.

La taille de ces virus est suffisante pour rendre difficile la distinction entre virus et cellules, mais le génome de certains de ces virus géants possède aussi des caractéristiques encore inconnues dans les génomes viraux. Dans le génome du mimivirus, on trouve neuf gènes essentiels pour la traduction, y compris des aminoacyl-ARNt synthétases. L'absence de protéines participant à la traduction était considérée comme la marque de fabrique des virus, et la présence d'une partie de la machinerie de traduction signifie que ces virus pourraient avoir été un jour autonomes. Ils se répliquent aussi dans le cytoplasme et codent pratiquement

TABLEAU 27.1		Maladies virales humaines importantes		
Maladie	Agent pathogène	Génome	Transmission/épidémiologie	
Varicelle	Virus de la varicelle 	ADN bicaténaire	Se répand par contact avec les individus infectés. Pas de remède. Rarement mortelle. Vaccin approuvé aux É.-U. début 1995. Infection latente pouvant entraîner un zona.	
Hépatite B (virale)	Hépadnavirus 	ADN bicaténaire	Très contagieuse par contact avec les fluides corporels infectés. Environ 1 % de la population des É.-U. infecté. Vaccin disponible. Pas de remède. Peut être mortelle.	
Herpès	Herpes simplex virus 	ADN bicaténaire	Boutons de fièvre ; se répand surtout par contact. Très répandu dans le monde entier. Pas de remède. La maladie peut rester latente pendant plusieurs années.	
Mononucléose	Virus d'Epstein-Barr 	ADN bicaténaire	Se répand par contact avec la salive infectée. Peut durer plusieurs semaines ; fréquente chez les adolescents. Pas de remède. Rarement mortelle.	
Variole	Virus de la variole 	ADN bicaténaire	Tueur important dans l'histoire ; le dernier cas de variole a été signalé en 1977. Une campagne de vaccination à l'échelle mondiale a complètement éradiqué la maladie.	
SIDA	VIH 	ARN monocaténaire (+) (deux exemplaires)	Détruit les défenses immunitaires et entraîne la mort par infections opportunistes ou par cancer. Pour l'année 2013, l'OMS estimait que 35 millions de personnes sont atteintes du SIDA, avec 2,1 millions de nouvelles infections par le VIH et 1,5 million de décès.	
Poliomyélite	Entérovirus 	ARN monocaténaire (+)	Infection virale aiguë du système nerveux central pouvant conduire à la paralysie, parfois à la mort. Avant la mise au point du vaccin de Salk en 1954, 60 000 personnes par an contractaient la maladie rien qu'aux É.-U.	
Fièvre jaune	Flavivirus 	ARN monocaténaire (+)	Se répand d'individu à individu par les piqûres de moustique et peut se multiplier dans des oiseaux. Peut entraîner des problèmes neurologiques. Présente aux É.-U. depuis 1999.	
Fièvre hémorragique Ebola	Filovirus 	ARN monocaténaire (-)	Fièvre hémorragique aiguë ; le virus s'attaque aux tissus conjonctifs, provoquant une hémorragie massive et la mort. La mortalité atteint 50-90 % en l'absence de traitement. Épidémies confinées à des régions limitées d'Afrique Centrale.	
Grippe	Virus de la grippe 	ARN monocaténaire (-)	Tueur important au cours de l'histoire (20-50 millions de morts en 18 mois en 1918-19) ; les canards sauvages asiatiques, les poulets et les porcs sont les principaux réservoirs. Le plus souvent, les réassortiments qui affectent les gènes antigéniques du virus surviennent chez les porcs lorsque ceux-ci sont infectés en même temps par deux virus grippaux distincts. Des vaccins sont disponibles.	
Rougeole	Paramyxovirus 	ARN monocaténaire (-)	Extrêmement contagieuse par contact avec les individus infectés. Vaccin disponible. Généralement contractée dans l'enfance, quand elle n'est pas grave ; plus dangereuse pour les adultes.	
SRAS	Coronavirus 	ARN monocaténaire (-)	Infection respiratoire aiguë ; maladie émergente, peut être mortelle, particulièrement pour les personnes âgées. Les chauves-souris sont probablement les réservoirs du virus, qui peut aussi infecter les civettes et les chats.	
Rage	Rhabdovirus 	ARN monocaténaire (-)	Encéphalomyélite transmise par la morsure d'un animal infecté. Fatale en l'absence de traitement. Les chauves-souris, renards et rats laveurs sont souvent infectés. Des animaux domestiques peuvent être infectés.	

toutes les protéines nécessaires à la réplication de l'ADN. Toutes ces observations tendent à brouiller la limite entre un virus et une bactérie parasite intracellulaire obligée.

Questions d'apprentissage 27.1

Les virus ont une structure très simple, avec un génome d'acide nucléique entouré d'une enveloppe protéique. Ils se répliquent en prenant le contrôle des systèmes d'une cellule hôte et sont donc obligatoirement des parasites intracellulaires. Les génomes des virus sont divers et composés d'ADN ou d'ARN, mono- ou bicaténaire ; la plupart des virus à ADN sont bicaténaires. La taille des virions et des génomes des virus géants est comparable à celle des bactéries.

- Pourquoi les virus ne peuvent-ils pas se répliquer en dehors d'une cellule ?

27.2 Les bactériophages : des virus bactériens

Objectifs

1. Distinguer les cycles lytique et lysogène des bactériophages.
2. Montrer la contribution des virus à l'ADN de leurs hôtes.

Les bactériophages sont des virus qui infectent les bactéries. Leur structure et leur fonctionnement sont divers et leur seul point commun est leur présence dans des hôtes bactériens. La plupart de ces bactériophages, *phages* en abrégé, sont volumineux et complexes, avec des quantités relativement grandes d'ADN et de protéines.

Les phages infectant *E. coli* sont parmi les premiers qui ont été découverts et encore les mieux connus. Certains sont désignés comme appartenant à une série « T » (T1, T2, etc.) ; on a donné différents noms à d'autres. Pour illustrer la diversité de ces virus, les phages T3 et T7 sont icosaédriques et possèdent une courte queue. En comparaison, les phages T pairs (T2, T4 et T6) sont plus complexes, avec une tête icosaédrique, une capsidie formée principalement de trois protéines et un cou de liaison avec un collier et de longues « barbes », une longue queue et une plaque de base complexe (figure 27.3).

Les virus des archées ont des formes diverses

À l'origine, on a cru que les virus des archées (ou archéobactéries) étaient les mêmes que ceux des bactéries, mais les données récentes ne le confirment pas. L'examen des virus dans plusieurs milieux extrêmes dominés par les espèces d'archées a montré une diversité inattendue des formes de virus. En plus des types décrits dans la section précédente, on a observé des virus avec deux queues, en forme de bouteille ou de fuseau. Tous ces virus ont des génomes formés d'un ADN bicaténaire et la plupart ne paraissent proches d'aucun bactériophage. La caractérisation de ces virus n'en est qu'à ses débuts et nous n'y reviendrons donc pas.

Il existe deux cycles de reproduction dans les virus bactériens

Le résultat habituel de l'infection virale est la production de nouvelles particules de virus qui sont libérées, en tuant généralement la cellule. La libération des virus permet un nouveau cycle d'infection : c'est une transmission horizontale du virus. Ce cycle d'infection virale est désigné comme un cycle lytique, parce que les cellules sont détruites, ou lysées. Après l'infection initiale, certains virus bactériens peuvent aussi passer par un stade latent, ou cycle lysogène. Ces virus latents sont alors transmis verticalement, par division cellulaire.

Le cycle lytique

Le cycle de reproduction lytique des virus est représenté à la figure 27.5. Les étapes de base du cycle lytique des bactériophages ressemblent à celles des virus animaux sans enveloppe. Nous prendrons le cycle lytique comme exemple de cycle de développement viral. Le schéma de base de ce cycle d'infection est commun à la majorité des virus, mais il y a des variations de détail comme parmi les virus eux-mêmes.

La première étape est la **fixation** (ou adsorption) : le virus entre en contact avec la cellule et s'y fixe spécifiquement. Cette étape définit la gamme d'hôtes du virus qui s'unit à des protéines spécifiques à la surface cellulaire. L'étape suivante est la **pénétration** ; elle aboutit à la libération du génome viral à l'intérieur de l'hôte. On l'a étudiée avec précision dans un phage comme T4. Le contact étant établi, la queue se contracte et le tube caudal passe par une ouverture qui apparaît dans la plaque de base, perçant la paroi de la cellule bactérienne. Le contenu de la tête, le génome d'ADN, est littéralement injecté dans le cytoplasme de l'hôte.

Une fois à l'intérieur de la cellule bactérienne, pendant le stade de **synthèse**, le phage prend le contrôle de l'équipement cellulaire de réplication et de la synthèse protéique pour synthétiser ses propres composants. Ceux-ci s'assemblent ensuite (stade d'**assemblage**) en particules virales matures.

Pendant le stade de libération, les particules virales matures sont libérées, soit grâce à des enzymes qui lysent la cellule hôte, soit par bourgeonnement de la paroi de cette cellule. Le temps qui s'écoule entre l'adsorption et la production des nouvelles particules virales est une période d'éclipse : si une cellule est lysée à ce moment, elle ne libère pas ou seulement peu de virions actifs.

Le cycle lysogène

Les bactériophages capables de passer par une infection latente intègrent leur acide nucléique dans le génome de la cellule infectée. Cette intégration permet au virus de se répliquer en même temps que l'ADN de la cellule hôte. Ces virus sont des **phages tempérés**, ou **lysogènes**. Le segment d'ADN intégré au génome de la cellule hôte est appelé **prophage**, et la cellule qui contient un prophage est dite **lysogène**.

Le phage lysogène le mieux connu est lambda (λ) d'*E. coli*. Ce bactériophage est peut-être la particule biologique la mieux connue de la planète. Quand le bactériophage λ infecte une cellule, les premières étapes représentent un commutateur génétique : le virus va se répliquer et détruire la cellule, ou il deviendra lysogène et se répliquera passivement avec le génome de la cellule. Ce choix dépend de l'expression des gènes précoces. Au début, deux protéines de régulation sont produites et entrent en compétition pour s'unir aux sites de l'ADN du phage. Suivant la protéine qui « gagne », ce seront soit les gènes nécessaires à la réplication qui s'exprimeront et entameront le cycle lytique, soit les enzymes nécessaires à l'intégration du génome viral au chromosome qui s'exprimeront et s'engageront dans un **cycle lysogène** (figure 27.5, à droite).

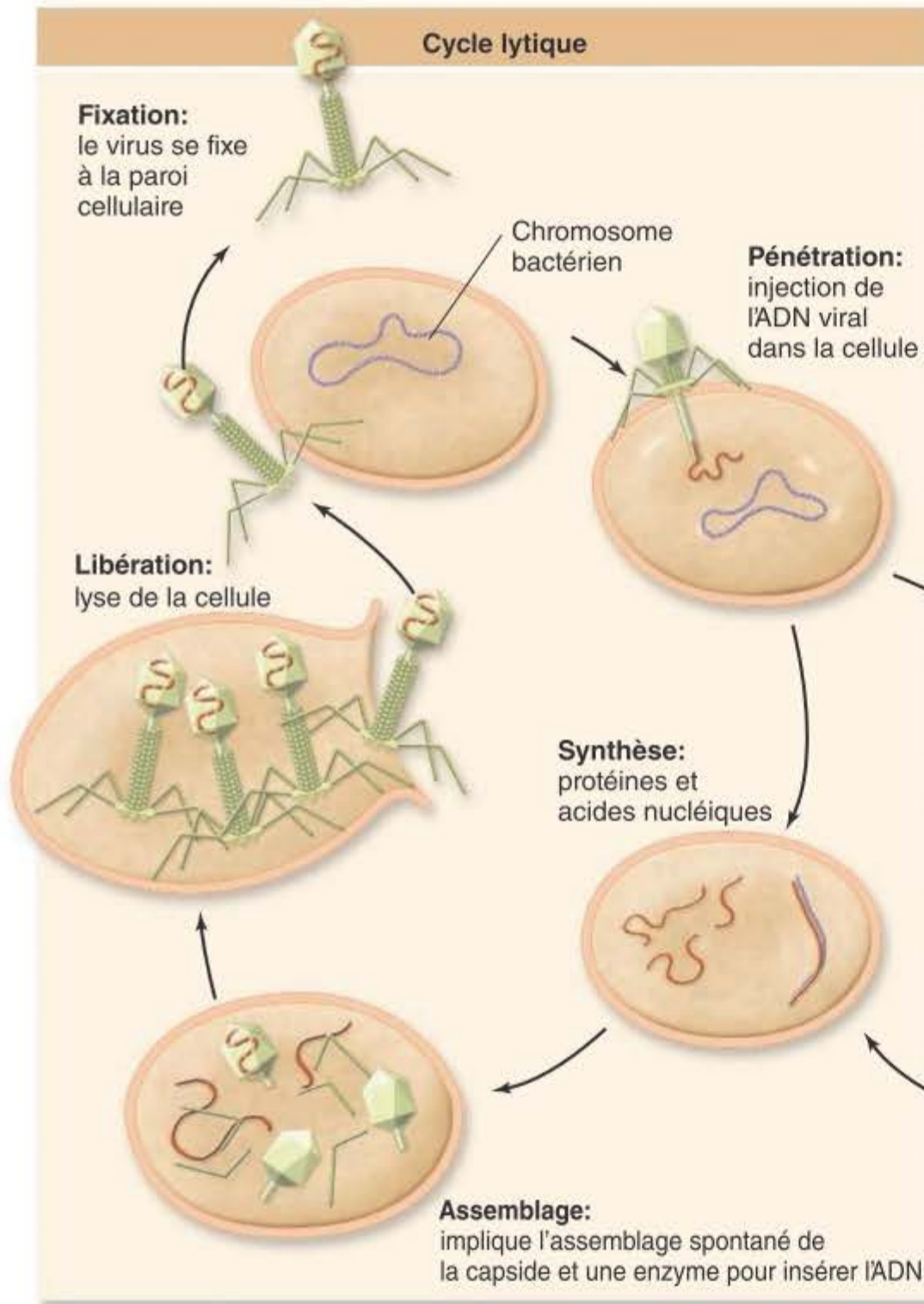
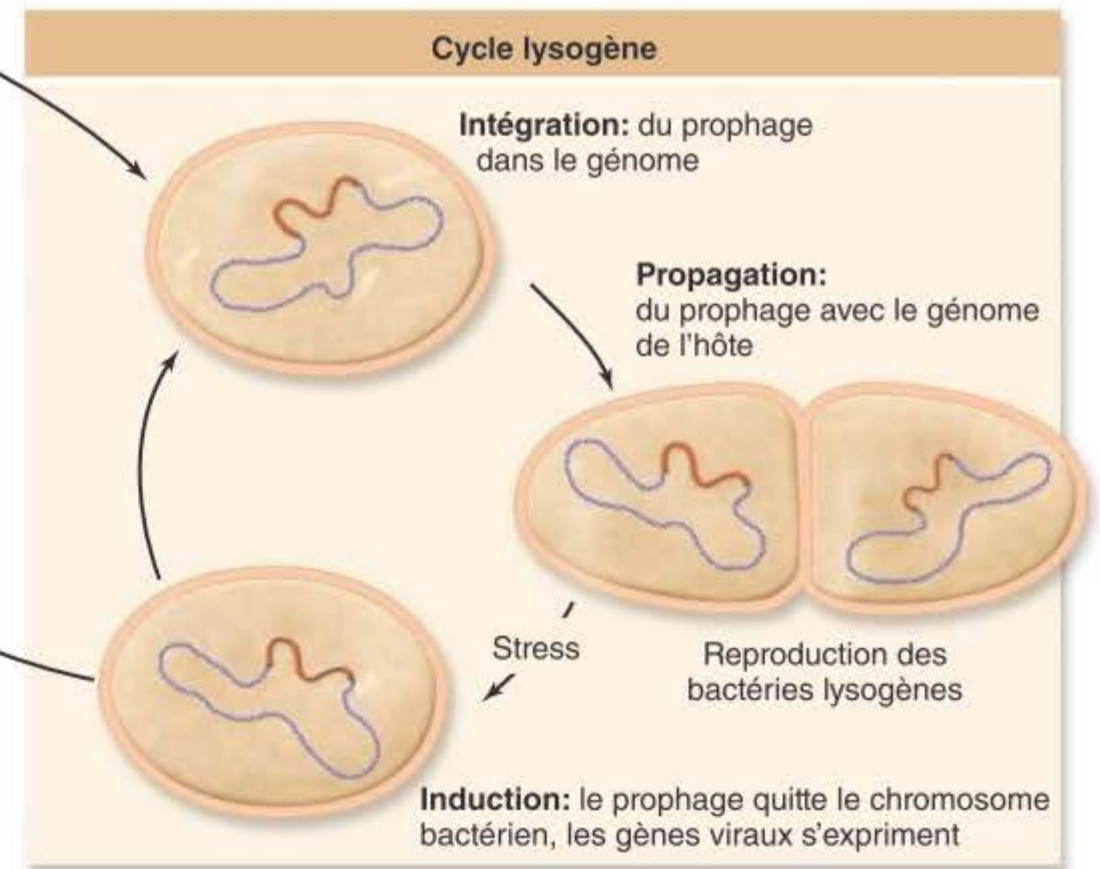


Figure 27.5 Cycles lytique et lysogène d'un bactériophage.

Dans le cycle lytique, l'ADN viral dirige la production de nouvelles particules virales par la cellule hôte jusqu'à ce que le virus tue la cellule par lyse. Dans le cycle lysogène, l'ADN du bactériophage s'intègre dans l'ADN de l'hôte. Ce prophage se réplique en même temps que celui-ci quand la bactérie se divise. Il peut persister comme prophage ou entrer dans le cycle lytique et tuer la cellule. Dans cette figure, les bactériophages ne sont pas représentés à l'échelle.



Dans un phage lysogène, l'expression du génome est réprimée (voir chapitre 16) par une des deux protéines de régulation impliquées dans le choix initial. L'état lysogène est stable, mais l'induction d'un cycle lytique est possible. Si la cellule est stressée, le prophage peut être déréprimé et les enzymes nécessaires à l'excision du génome s'expriment. Le génome viral se retrouve alors dans le même état qu'au stade initial de l'infection et le cycle lytique peut débuter, aboutissant à la production de particules virales et à la lyse de la cellule.

Le passage d'un cycle lysogène à un stade lytique est une induction, parce qu'il demande l'enclenchement de l'expression génique nécessaire au cycle lytique (voir chapitre 16). Il peut être stimulé en laboratoire par des stress comme l'absence d'alimentation ou les rayons ultraviolets. Le déclencheur moléculaire de l'induction est une protéase, induite par le stress, capable de détruire la protéine de répression bloquant le génome viral. Le rôle normal de cette protéase est la dégradation d'un répresseur de l'hôte qui contrôle les gènes de réparation de l'ADN.

Les bactériophages peuvent introduire des gènes dans le génome de l'hôte

Au cours de la partie intégrée du cycle lysogène, quelques gènes viraux peuvent s'exprimer en même temps que ceux de la cellule hôte. L'expression de ces gènes a parfois des conséquences importantes pour cette cellule qui s'engage alors dans une voie nouvelle. Quand le phénotype ou les caractéristiques de la bactérie lysogène sont altérés par le prophage, on parle d'une **conversion par phage**.

Conversion par phage de la bactérie responsable du choléra

La bactérie *Vibrio cholerae* est généralement représentée par une forme inoffensive, mais il en existe aussi une forme virulente, responsable de la maladie. Sous cette forme, la bactérie provoque une maladie mortelle, le choléra, mais on ne sait que depuis peu comment les bactéries inoffensives deviennent mortelles.

Les recherches montrent aujourd'hui qu'un bactériophage infectant *V. cholerae* introduit, dans la cellule bactérienne hôte, un gène qui code la toxine du choléra. Avec le reste du génome du phage, ce gène s'incorpore au chromosome bactérien. Le gène de la toxine s'exprime avec les autres gènes de l'hôte, transformant ainsi la bactérie bénigne en un agent responsable de la maladie.

Les récepteurs utilisés par ce phage codant la toxine sont les pili (projections en forme de poils) situés à la surface de *V. cholerae* (voir chapitre 28); dans des expériences récentes, on a montré que des bactéries mutantes dépourvues de pili étaient résistantes à l'infection par le bactériophage. Cette découverte a des implications importantes pour la mise au point de vaccins contre le choléra, qui n'a eu qu'un succès limité jusqu'à présent. La conversion par phage pourrait transformer tous les *V. cholerae* non toxigènes exprimant des pili en formes potentiellement mortelles.

Un autre exemple d'implication dans des maladies humaines est la toxine de *Corynebacterium diphtheriae*. Cette toxine est le produit d'une conversion par phage, de même que les modifications de la surface externe de certaines espèces infectieuses de *Salmonella*.

Questions d'apprentissage 27.2

Les virus bactériens sont appelés bactériophages, ou simplement phages. Ils ont deux grands types de cycles : le cycle lytique entraînant la mort immédiate de l'hôte et le cycle lysogène, dans lequel le génome viral s'intègre au génome de l'hôte, donnant ainsi une bactérie lysogène contenant un prophage. Le prophage est transmis verticalement par la division cellulaire. Les conditions environnementales peuvent induire un cycle lytique. Un prophage peut apporter des gènes à l'hôte. La toxine produite par *V. cholerae*, responsable du choléra, est codée par un prophage.

- Quelles seraient les conséquences d'une mutation du gène répresseur de λ donnant une protéine résistante à la protéase de l'hôte ?

27.3 Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Objectifs

1. Expliquer comment le VIH affecte le système immunitaire.
2. Décrire le SIDA.
3. Illustrer les différentes options thérapeutiques pour le SIDA.

Il existe une gamme de virus différents chez les animaux. L'étude détaillée de l'un d'eux est un bon moyen de s'en faire une idée générale. Nous allons donc examiner le virus responsable d'une maladie virale mortelle relativement nouvelle, le *syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA)*.

Le SIDA est provoqué par le VIH

On a signalé le SIDA pour la première fois aux États-Unis en 1981, mais quelques dizaines de personnes sont probablement mortes du SIDA avant cette date et le diagnostic n'a pas été posé. En se basant sur des échantillons de plasma congelé et des estimations fondées sur la vitesse d'évolution et la diversité actuelle des souches, on peut retrouver l'origine du VIH dans les populations humaines en Afrique dans les années 1950. Il ne fallut pas longtemps pour que l'agent infectieux, un rétrovirus, soit identifié par des laboratoires français. Les recherches sur le VIH ont montré qu'il est très proche d'un virus du chimpanzé (le virus de l'immunodéficience du singe, VIS), suggérant un passage récent des chimpanzés aux hommes en Afrique Centrale.

Le niveau de résistance au VIH chez les humains est variable. Certains sont peu résistants et, passant rapidement par le statut de VIH-positif, ils sont atteints du SIDA, puis meurent. D'autres, même après une exposition répétée, ne deviennent pas positifs ou peuvent devenir positifs sans être atteints du SIDA.

Une hypothèse explique ces grandes différences de susceptibilité par des différences génétiques dans ces groupes en raison de la pression de sélection exercée sur la population humaine par le virus de la variole pendant des siècles. Suite au succès de la vaccination et de l'immunisation, la variole a été éradiquée des populations humaines ; avant cette éradication cependant, elle a provoqué des milliards de décès dans le monde.

Pour être infectée par la variole, la cellule doit posséder, dans sa membrane plasmique, une protéine réceptrice pour la fixation du virus. Les individus porteurs de récepteurs mutés auraient été plus résistants à la variole et auraient transmis leurs gènes à leurs descendants. On a supposé qu'un des récepteurs utilisés par le VIH, CCR5, sert aussi de récepteur pour la variole. On sait que les individus résistants à l'infection par le VIH possèdent une mutation du gène de CCR5. L'apparition historique et la répartition de cette mutation dans les populations est parallèle à la répartition historique de la variole. L'épidémie du SIDA est discutée au chapitre 51.

L'infection par le VIH s'attaque au système immunitaire

Le VIH cible des cellules indispensables à la réponse immunitaire. Les cellules immunitaires sont caractérisées par les protéines disposées à leur surface. Les cellules recherchées par le VIH sont celles qui expriment l'antigène CD4 : ce sont les **cellules CD4⁺**. Le VIH infecte spécifiquement les **lymphocytes T auxiliaires**, qui jouent un rôle essentiel dans la réponse immunitaire : il est décrit au chapitre 51.

Le VIH infecte et tue les cellules CD4⁺ jusqu'à ce qu'il n'en reste presque plus. En l'absence de ces cellules essentielles du système immunitaire, l'organisme ne peut plus se défendre contre les bactéries et les virus qui l'envahissent. Les malades du SIDA meurent d'infections qu'une personne saine serait capable de combattre. Ces *infections opportunistes* ne provoquent normalement pas la maladie et participent à la progression de l'infection par le VIH jusqu'au SIDA.

Les symptômes cliniques n'apparaissent normalement qu'après une longue période de latence, généralement de 8 à 10 ans après l'infection initiale par le VIH. Chez certains individus cependant, les symptômes peuvent déjà apparaître après deux ans. Pendant la période de latence, les particules circulent, mais on peut trouver le virus intégré au génome des macrophages et des cellules CD4⁺T sous la forme de provirus (l'équivalent d'un prophage dans les bactéries).

Test du VIH

Les tests sérologiques du VIH ne vérifient pas nécessairement la présence du virus en circulation, mais l'existence de l'anticorps contre le VIH. Les anticorps anti-VIH n'étant présents que dans les personnes exposées au VIH dans leur sang à un moment ou à un autre, cet examen permet de voir si un autre test est nécessaire pour confirmer le statut positif.

Propagation du SIDA

Bien que les porteurs du VIH ne présentent pas de symptômes cliniques pendant la longue période de latence, ils semblent totalement infectieux et la propagation du VIH est de ce fait très difficile à contrôler. Si le VIH reste aussi longtemps caché, c'est probablement parce que son cycle d'infection se poursuit pendant la période de latence de 8 à 10 ans sans dommages sérieux pour la personne infectée à cause d'une réponse immunitaire efficace. Cependant, la multiplication continue du virus induit une destruction progressive du système immunitaire qui aboutit finalement à l'entrée du patient dans la maladie (SIDA).

Le VIH infecte les cellules clés du système immunitaire

La façon dont le VIH infecte les humains est un bon exemple du mode de réplication des virus animaux (figure 27.6). La plupart des autres infections virales suivent la même voie, avec des différences individuelles mineures à l'entrée et à la réplication.

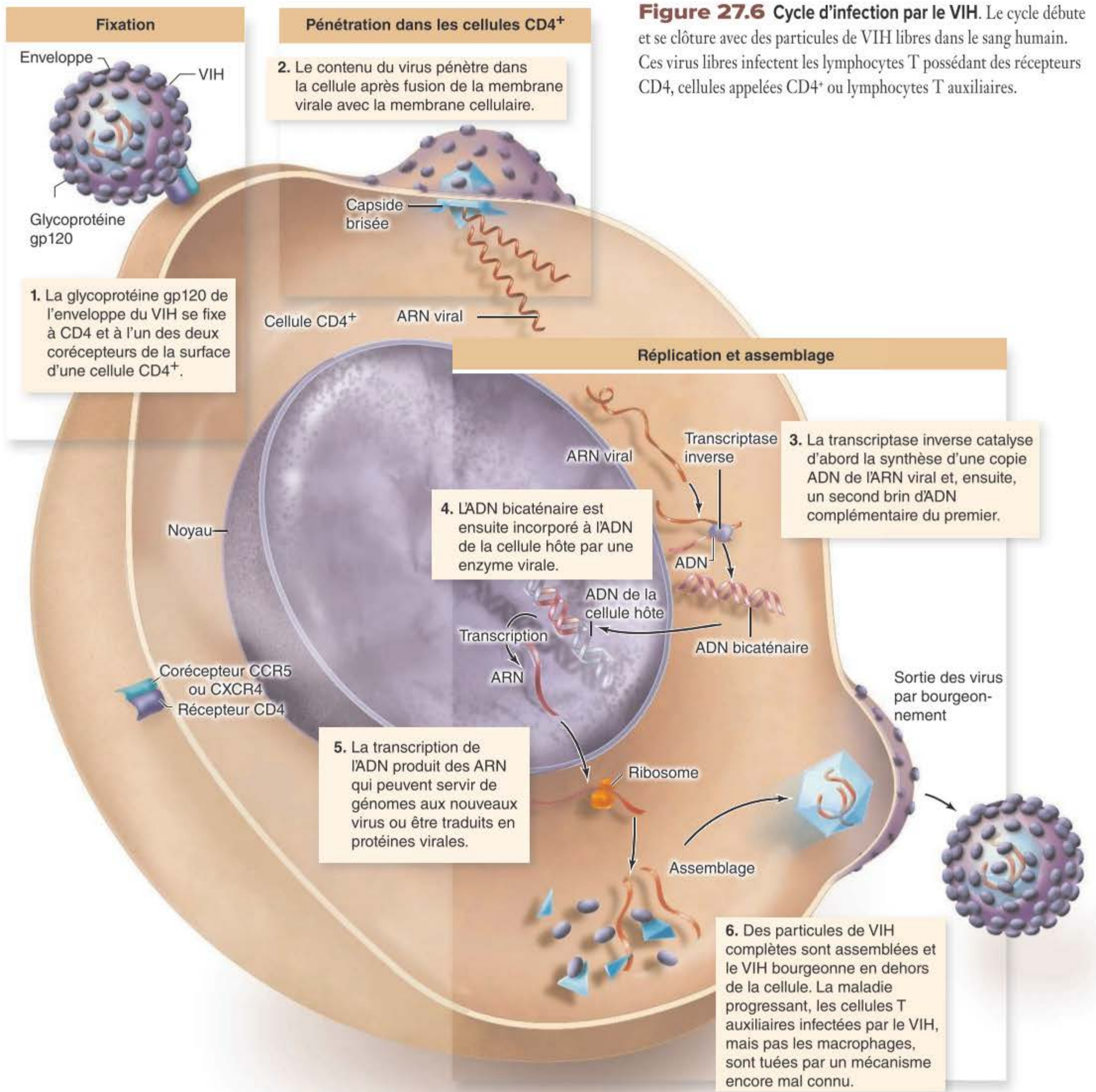


Figure 27.6 Cycle d'infection par le VIH. Le cycle débute et se clôture avec des particules de VIH libres dans le sang humain. Ces virus libres infectent les lymphocytes T possédant des récepteurs CD4, cellules appelées CD4⁺ ou lymphocytes T auxiliaires.

Fixation

Quand le VIH entre dans le flux sanguin humain, les particules virales circulent dans tout le corps, mais n'infectent que les cellules CD4⁺. La plupart des autres virus animaux ont également des exigences très étroites ; celui de l'hépatite ne se dirige que vers le foie et celui de la rage vers le cerveau. Ce tropisme est déterminé par les protéines localisées à la surface d'une cellule et d'un virus.

Par exemple, le virus du rhume utilise la protéine membranaire ICAM-1 comme récepteur pour pénétrer dans les cellules. ICAM-1 est une protéine surreprésentée lors de l'activation immunitaire et d'un

stress. Il y a donc d'autant plus de récepteurs permettant l'entrée dans la cellule et la poursuite de l'évolution de la maladie que l'inflammation et le stress sont plus importants dans une zone.

Comment un virus comme le VIH reconnaît-il une cellule cible ? On a montré au chapitre 4 que chaque type de cellule de l'organisme humain possède une gamme spécifique de marqueurs glycoprotéiques de surface permettant leur identification par d'autres cellules du même type. Les virus en profitent pour s'unir à des types particuliers de cellules. Chaque particule de VIH possède à sa surface une glycoprotéine (gp120) qui s'adapte précisément au marqueur CD4 à la surface des

macrophages et cellules T du système immunitaire. Les macrophages, autre type de leucocytes, sont infectés les premiers. Ces macrophages interagissant fréquemment avec les cellules CD4⁺T, il est possible que les cellules T soient infectées de cette façon. Plusieurs corécepteurs interviennent aussi pour autoriser la pénétration du virus dans les cellules, comme le récepteur CCR5, muté chez les individus immunisés pour le VIH.

Entrée du virus

Après avoir accosté le récepteur CD4 d'une cellule, le VIH a besoin d'un corécepteur, comme CCR5, pour traverser la membrane cellulaire. Après son union à CD4, gp120 change de conformation, et devient capable de s'unir au corécepteur. On pense que l'union au récepteur aboutit finalement à une fusion du virus aux membranes cellulaires cibles et à l'entrée du virus par un pore de fusion. On suppose que le corécepteur CCR5 a été utilisé par le virus de la variole, comme on l'a déjà mentionné.

La réplication

Une fois à l'intérieur de la cellule, la particule de VIH se libère de son enveloppe protectrice, laissant l'ARN viral flotter dans le cytoplasme, avec la transcriptase inverse qui se trouvait également dans l'enveloppe du virus. La transcriptase inverse synthétise un double brin d'ADN complémentaire de l'ARN viral, faisant souvent des erreurs et introduisant ainsi de nouvelles mutations. Cet ADN bicaténaire entre ensuite dans le noyau en même temps qu'une enzyme virale qui incorpore l'ADN viral dans celui de la cellule hôte. Après une période de dormance variable, le provirus du VIH prend le contrôle de l'équipement de la cellule hôte pour produire de nombreuses copies du virus.

Comme c'est le cas de beaucoup de virus avec enveloppe, le VIH provoque la mort des cellules par de nombreux phénomènes directs et indirects. Les nouveaux virus sont libérés de la cellule par *bourgeoisement*, mécanisme qui rappelle l'exocytose. Le VIH synthétise un grand nombre de virus, défiant le système immunitaire pendant des années. Au contraire, les virus nus, dépourvus d'enveloppe, lysent généralement la cellule hôte pour en sortir. Certains virus à enveloppe peuvent produire des enzymes qui dégradent suffisamment la cellule hôte pour la tuer ou peuvent aussi synthétiser des enzymes lytiques.

Évolution du VIH pendant l'infection

Au cours de l'infection, le VIH se réplique et mute sans cesse. La transcriptase inverse est moins précise que les ADN polymérases, et le taux de mutation est élevé. Finalement, des mutations accidentelles du gène de gp120 font que cette protéine modifie son partenaire récepteur secondaire. Cette nouvelle forme de la protéine gp120 s'unira à un autre récepteur secondaire, par exemple CXCR4 au lieu de CCR5. Au début de l'infection, le VIH cible de préférence les cellules immunitaires possédant le récepteur CCR5. Ensuite, le virus mute et infecte une gamme de cellules plus étendue. Finalement, l'infection aboutit à la destruction et à la perte des cellules auxiliaires T essentielles.

Cette destruction des cellules T bloque la réponse immunitaire de l'organisme et conduit directement au SIDA, avec des cancers et des infections opportunistes qui peuvent envahir une victime sans défense. Les plupart des décès dus au SIDA ne sont pas des conséquences directes du VIH, mais d'autres maladies habituellement inoffensives pour un hôte possédant un système immunitaire normal.

Le traitement du SIDA prend pour cibles les différents stades du cycle du VIH

La Federal Food and Drug Administration des États-Unis (FDA) a actuellement une liste de 34 médicaments antirétroviraux pour le traitement du SIDA. Ils s'adressent à quatre stades du cycle du VIH : pénétration du virus, réplication du génome, intégration de l'ADN viral et maturation des protéines du VIH (figure 27.7). La grande majorité sont des inhibiteurs de l'enzyme de réplication, la transcriptase inverse, et de la protéase qui intervient dans la maturation des protéines. Deux médicaments seulement bloquent l'entrée du virus : l'un empêche la fusion du virus à la membrane cellulaire, et l'autre bloque le corécepteur de chémokine CCR5. Un seul médicament a aussi été approuvé qui cible l'intégrase qui intègre le génome viral dans un chromosome.

Inhibiteurs de la transcriptase inverse

Le premier médicament autorisé pour le traitement clinique était l'AZT, un inhibiteur de la transcriptase inverse. Il existe deux catégories de ce type de médicament : les inhibiteurs de la transcriptase inverse analogues de nucléotides ou nucléosides (NRTI) comme l'AZT, et les inhibiteurs qui ne sont pas analogues de nucléosides (NNRTI). Ils sont sélectifs à l'égard du VIH (et d'autres rétrovirus) parce que la transcriptase inverse n'est pas une enzyme cellulaire. Même s'ils affectent les enzymes cellulaires, les médicaments NRTI inhibent la transcriptase inverse à des doses beaucoup moindres. Plus de 17 inhibiteurs RT sont actuellement approuvés par la FDA.

Inhibiteurs de protéase

La seconde classe de médicaments efficaces pour le traitement du SIDA sont les inhibiteurs de protéase. Ils ciblent une protéase virale qui scinde une polyprotéine en protéines plus petites nécessaires à la réplication et à l'assemblage du virus. Certains de ces médicaments illustrent bien le principe de confection rationnelle d'un médicament. Les concepteurs sont partis de l'enzyme, puis ils ont ciblé les substances analogues à l'état de transition de cette enzyme. Aujourd'hui, plus de 10 de ces médicaments ont été approuvés par la FDA.

Blocage de l'entrée du virus

La FDA a autorisé deux médicaments qui bloquent l'entrée du VIH dans la cellule. L'un d'eux, l'inhibiteur de fusion, a été autorisé en 2003. Il bloque la fusion de l'enveloppe virale à la membrane plasmique de la cellule cible. Cette pénétration exige aussi une reconnaissance de la protéine réceptrice de CD4 et d'un corécepteur comme CCR5. Cette substance qui bloque le corécepteur a été approuvée à la mi-2007.

Inhibiteurs de l'intégrase

Plusieurs firmes ont travaillé sur des médicaments prenant pour cible la protéine intégrase virale. Cette protéine catalyse la réaction d'intégration du génome viral. Deux médicaments ciblant cette protéine ont été approuvés.

Thérapie combinée

La thérapie la plus efficace a été une combinaison des médicaments qui viennent d'être cités. Le traitement standard comprend au moins trois substances actives : un NNRTI ou un inhibiteur de protéase combiné à

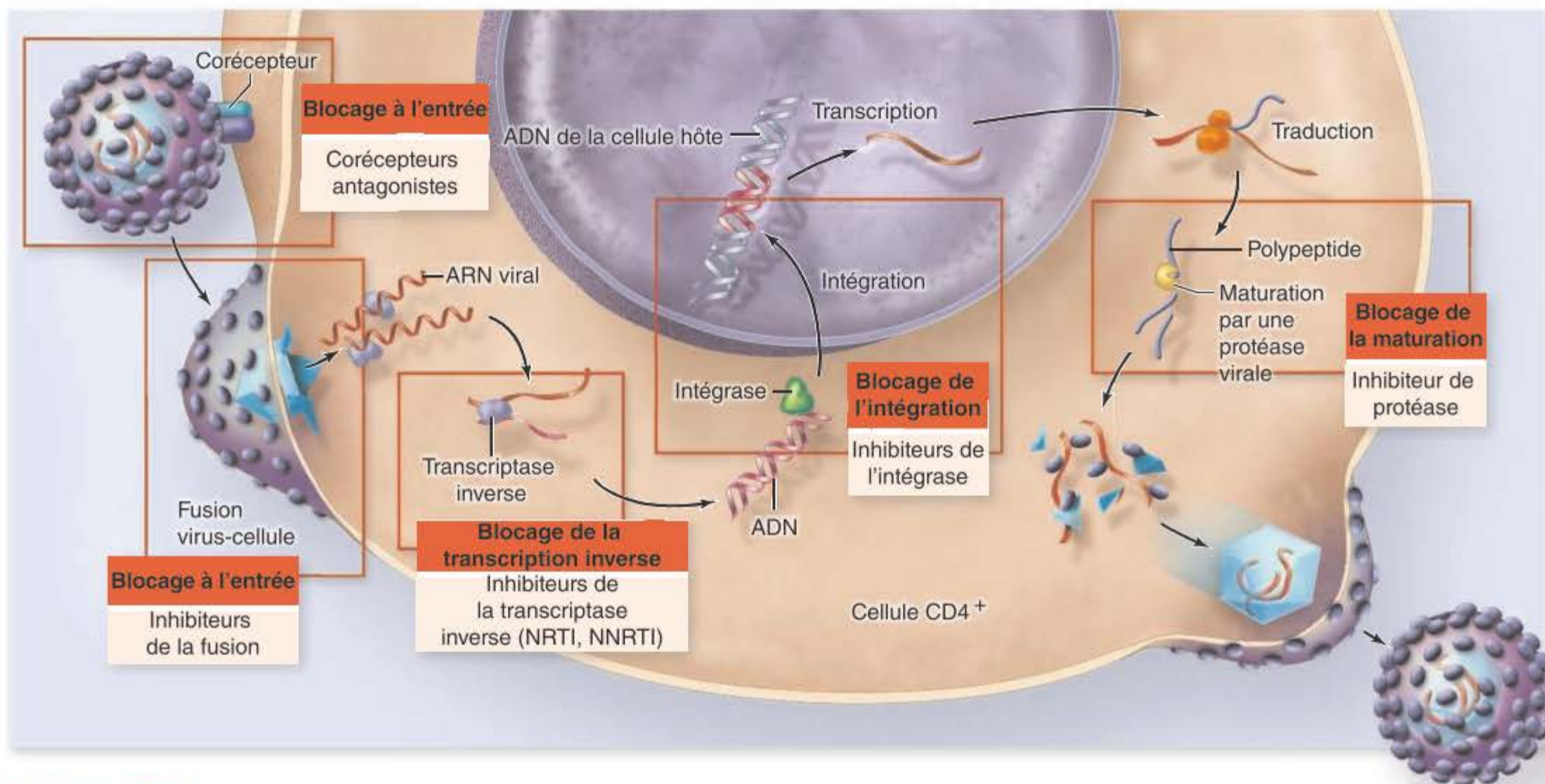


Figure 27.7 Cibles des médicaments dans le virus. Le cycle de l'infection par le VIH est représenté ici sous une forme simplifiée, en même temps que les étapes ciblées par les médicaments. Quatre stades peuvent être visés : entrée du virus, répllication de son génome, intégration du génome et maturation des protéines virales. NRTI est un nucléoside inhibiteur de la transcriptase inverse ; NNRTI est une autre molécule inhibitrice de la transcriptase inverse.

deux NRTI différents. Cette forme de traitement combiné a totalement éliminé le VIH du sang de certains patients. Tous ces patients avaient entamé la trithérapie dans les trois mois qui ont suivi l'infection, avant que l'organisme ait eu la possibilité de développer la tolérance à un médicament isolé. L'application à grande échelle de cette thérapie combinée, ou thérapie antirétrovirale très active, a réduit des trois quarts le taux de mortalité du SIDA aux États-Unis depuis son introduction au milieu des années 1990.

Malheureusement, cette trithérapie ne semble pas éliminer effectivement le VIH de l'organisme. Le virus disparaît du sang, mais on peut encore en déceler des traces dans le tissu lymphatique des patients. Quand la trithérapie est interrompue, la concentration du virus dans le sang augmente à nouveau.

En dehors de la recherche de nouveaux médicaments à ajouter à la thérapie combinée, on a fait beaucoup d'effort pour simplifier les prescriptions. Les patients respectent d'autant moins les prescriptions qu'elles sont plus complexes. Pour diminuer cette complexité, des nouveaux médicaments réunissant NRTI et NNRTI dans une même pilule ont été approuvés par la FDA.

La mise au point d'un vaccin contre le VIH n'a pas été un succès

On a fait beaucoup d'efforts pour mettre au point un vaccin anti-VIH. Jusqu'à présent, c'est resté totalement inefficace. Récemment, un essai international à grande échelle sur ce vaccin a été arrêté quand un premier examen des résultats a montré l'inefficacité totale du vaccin pour empêcher l'infection ou réduire la charge virale. On a donc revu les essais cliniques afin d'estimer périodiquement les résul-

tats plutôt que d'attendre un résultat définitif, mais cela n'a été d'aucune aide pour le vaccin lui-même. Il s'agissait d'un vaccin sous-unitaire dans lequel une protéine du VIH était modifiée dans un adénovirus vecteur.

Le taux élevé de mutation du VIH avait toujours été considéré comme un problème pour la mise au point d'un vaccin, mais il semble que l'échec est plus fondamental et plus difficile à éviter. Un vaccin doit produire une forte réaction immunitaire dans les cellules et, jusqu'à présent, aucun essai de vaccin sous-unitaire contre le VIH n'y est arrivé. Dans un système animal, le seul type de vaccin qui a donné une protection contre l'infection provenait d'un VIS atténué. Malheureusement, avec le temps, le virus atténué pouvait muter en virus infectieux, et les animaux utilisés dans les essais ont finalement été atteints du SIDA du singe.

Questions d'apprentissage 27.3

Le VIH est un rétrovirus qui pénètre dans les cellules par fusion des membranes. Il infecte d'abord les cellules CD4⁺ et finit par en détruire un grand nombre, réduisant ainsi le système immunitaire de l'hôte. La plupart des décès proviennent d'un cancer ou d'infections généralement inoffensives pour les individus dotés d'un système immunitaire normal. Le traitement classique dans les pays développés est une thérapie impliquant une combinaison de médicaments ; de nombreuses recherches sont entreprises pour trouver des vaccins ou des agents capables d'empêcher l'infection.

- La trithérapie permet-elle de guérir du SIDA ?

27.4 Autres maladies virales

Objectifs

1. Expliquer pourquoi nous avons chaque année besoin d'un nouveau vaccin contre la grippe.
2. Montrer d'où proviennent les virus émergents.

Depuis des milliers d'années, les humains connaissent et redoutent les maladies provoquées par des virus. Parmi ces maladies (voir tableau 26.1), on trouve la grippe, la variole, les hépatites, la fièvre jaune, la poliomyélite, le SIDA et le SRAS. En outre, on a mis en cause des virus dans certains cancers comme les leucémies. Non seulement les virus sont responsables de nombreuses maladies humaines, mais ils provoquent aussi d'importantes pertes en agriculture, en foresterie et dans la productivité des écosystèmes naturels.

La grippe est provoquée par le virus de l'influenza

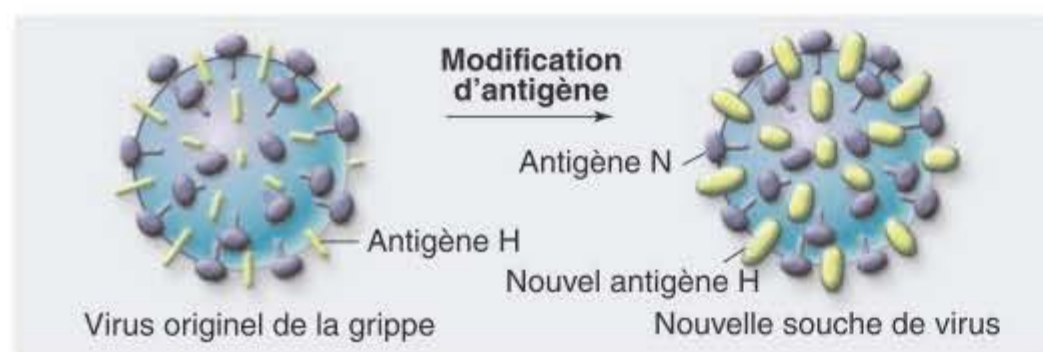
Le virus de la grippe a causé un nombre énorme de morts dans l'histoire de l'humanité. On estime que la pandémie de 1918 et 1919 a infecté un tiers de la population du globe.

Types et sous-types

Les virus de la grippe sont des virus segmentés à ARN pourvus d'une enveloppe infectant les animaux. Une particule virale ressemble à une pseudosphère parsemée de pointes composées de deux sortes de protéines. Les trois grands « types » de virus de la grippe se distinguent par la protéine de leur capsid entourant les segments d'ARN, qui diffère selon le type : le **virus de type A** provoque les épidémies de grippe les plus graves chez les humains et se retrouve aussi chez les mammifères et les oiseaux. Les virus des types B et C n'existent que chez les humains et entraînent rarement des problèmes graves de santé.

Différentes souches du virus de la grippe, des sous-types, diffèrent par leurs pointes protéiques. Une de ces protéines, l'hémagglutinine (H) facilite la pénétration du virus à l'intérieur de la cellule. L'autre, la neuraminidase (N), favorise la libération des nouveaux virus par la cellule hôte quand leur réplication est terminée.

Certaines parties de la molécule H possèdent des « points chauds » qui ont une tendance inhabituelle à se modifier par mutation de l'ARN viral au cours d'une réplication imprécise. Ces mutations ponctuelles entraînent des modifications de ces protéines des protubérances dans 1 virus sur 100 000 à chaque génération. Ces portions très variables de la molécule H sont les cibles contre lesquelles sont dirigés les anticorps de l'organisme. Ces modifications constantes des régions de la molécule H augmentent la capacité de reproduction du virus et représentent un handicap pour la fabrication de vaccins efficaces.



En raison de l'accumulation de modifications des molécules H et N, il faut produire des vaccins différents pour assurer une protection contre les différents sous-types. Les virus de type A sont actuellement classés en 18 sous-types H et 11 sous-types N différents, soit, au total, 168 sous-types possibles. On n'a identifié que 13 sous-types chez les humains, chacun exigeant un vaccin différent. C'est ainsi que le virus de type A responsable de la pandémie de grippe en 1918 (épidémie de niveau mondial) possédait les types H1 et des molécules N1 : on le représente par A(H1N1).

Importance des réassortiments

Le principal problème dans la lutte contre le virus de la grippe ne provient pas des mutations, mais des réassortiments. Les segments d'ARN viral se réorganisent facilement par réassortiment génétique quand deux sous-types différents infectent simultanément la même cellule. De nouvelles combinaisons de pointes H et N peuvent ainsi apparaître, et elles ne sont pas reconnues par les anticorps humains spécifiques de l'ancienne configuration.

Les réassortiments viraux de ce type semblent avoir été responsables des trois principales pandémies de grippe apparues pendant le vingtième siècle à la suite de modifications drastiques des combinaisons H-N. La « grippe espagnole » de 1918, A(H1N1) a tué entre 20 et 50 millions de personnes dans le monde. La grippe asiatique de 1957, A(H2N2) a tué plus de 100 000 Américains. La grippe de Hong Kong de 1968, A(H3N2) a infecté 50 millions de personnes aux États-Unis, dont 70 000 sont mortes.

Origine des nouvelles souches

L'apparition de nouvelles souches de grippe en Extrême-Orient n'est pas accidentelle. Les hôtes les plus fréquents du virus de la grippe sont les canards, les poulets et les porcs qui, en Asie, vivent souvent à proximité les uns des autres et des humains. Les porcs peuvent être infectés par les souches aviaires et humaines du virus, et des individus sont souvent infectés simultanément par beaucoup de souches. Cela favorise le réassortiment génétique entre souches et l'apparition de nouvelles combinaisons des sous-types H et N.

En 1997, on a découvert une forme de la grippe aviaire, A(H5N1) susceptible d'infecter les humains. Cette « grippe des oiseaux » est très contagieuse et mortelle pour les populations d'oiseaux domestiques, et il est aujourd'hui évident que cette souche H5N1 se transmet parmi les oiseaux domestiques vivant au contact des humains, et aux oiseaux sauvages qui migrent à travers le monde. Cette nouvelle forme de la grippe a causé beaucoup de souci parce que, si le nombre d'infections est faible au niveau du globe, la mortalité de ces rares infections est très élevée. Cette souche ne paraît cependant pas se répandre par contacts entre humains.

Alors que H5N1 retenait l'intérêt de la presse mondiale, une autre réorganisation des virus aviaire, humain et porcine est apparue et a entraîné la véritable pandémie H1N1 de 2009. Ce virus est d'abord apparu comme une épidémie de grippe à Vera Cruz, au Mexique, puis il s'est répandu dans le monde entier en 2009-2010. L'OMS a décrété le statut de pandémie en mai 2009. Cette pandémie est intéressante à plusieurs titres, d'un point de vue scientifique et social. Ce type d'événement montre bien comment les sociétés réagissent face à une crise selon qu'elle est ou n'est pas aussi grave que prévu. Finalement, le taux d'infection a été le même que lors des pandémies antérieures, mais il n'était pas très différent de celui des formes saisonnières. La mortalité n'a pas été forte (aux alentours de 1,5 %), mais, contrairement à l'habitude, l'infection a principalement touché les jeunes, alors que les personnes plus âgées étaient plutôt immunisées. Finalement, le bilan a été le même que pour la grippe saisonnière, mais il a été plus lourd pour l'espérance de vie des jeunes.

De nouveaux virus apparaissent par l'infection de nouveaux hôtes

Certains virus provenant d'un organisme passent parfois à un autre, élargissant ainsi leur gamme d'hôtes. Ce passage est souvent mortel pour le nouvel hôte. On pense par exemple que le VIH est apparu chez les chimpanzés et qu'il est passé aux humains assez récemment. La grippe est fondamentalement un virus aviaire. On parle de **virus émergents** pour désigner les virus provenant d'un organisme qui passent ensuite à un autre et provoquent une maladie. Ils représentent un risque considérable à une époque où les déplacements en avion permettent en principe aux individus infectés de se déplacer rapidement dans le monde et de répandre une infection.

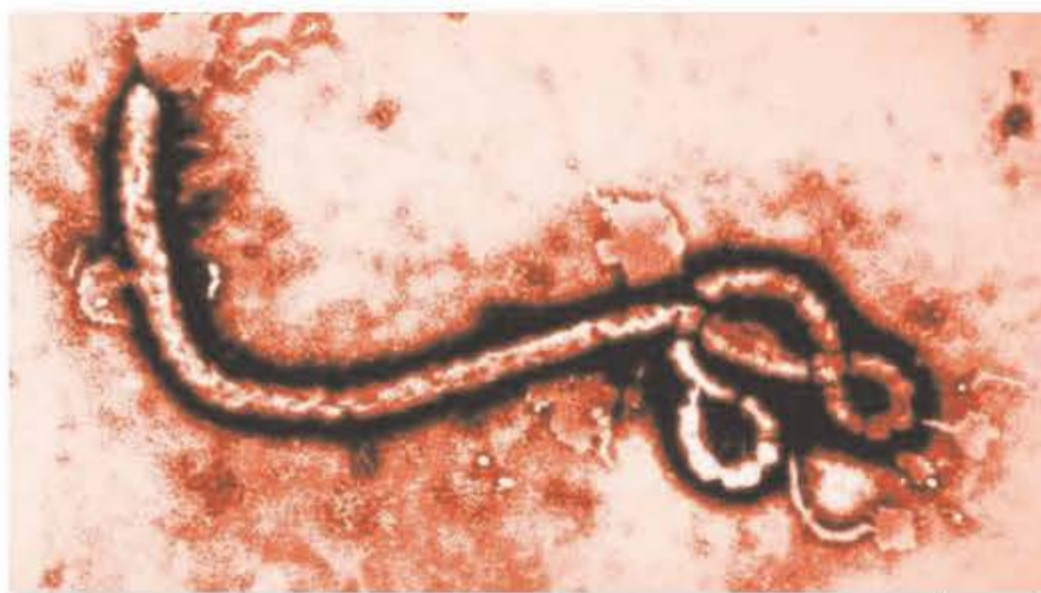
Le hantavirus

Un virus émergent a provoqué une épidémie mortelle brutale dans le sud-ouest des États-Unis en 1993. Cette maladie a été attribuée à une espèce de **hantavirus**, et désignée comme *virus sin nombre*, ou *virus sans nom*. C'est un virus à ARN monocaténaire lié aux rongeurs. On a finalement fait remonter cette espèce à la souris à pattes blanches. Ce hantavirus se transmet à l'homme par contamination au contact des déjections animales dans les habitations. Le contrôle des populations de cet animal a limité la maladie.

La fièvre hémorragique : Ebola

L'origine d'un virus émergent est parfois inconnue, ce qui rend le contrôle d'une épidémie plus difficile. Parmi les virus émergents les plus létaux, on trouve un ensemble de virus filamenteux originaires d'Afrique centrale responsables d'une fièvre hémorragique grave. Le taux de létalité de ces filovirus peut dépasser 50 %. L'un d'eux, le **virus Ebola** (figure 27.8) a montré des taux de mortalité supérieurs à 90 % lors d'épidémies localisées en Afrique centrale.

Jusqu'en 2014, Ebola a causé d'une série d'épidémies locales caractérisées par une forte létalité, mais le nombre de personnes infectées était limité. Il en fut tout autrement avec l'épidémie de 2014 en Afrique Occidentale, qui a frappé le monde entier par les ravages qu'il a infligés à la Guinée, au Liberia et à la Sierra Leone. L'épidémie a finalement reculé à la mi-2015, mais elle a laissé dans son sillage quelque 25 000 personnes infectées, dont 15 000 ont été confirmées en laboratoire, et 10 000 sont décédées. L'hôte naturel d'Ebola reste inconnu.



0.3 μm

Figure 27.8 Le virus Ebola. Avec une mortalité pouvant dépasser 90 %, ce virus apparaît sporadiquement en Afrique Centrale. L'hôte naturel n'est pas encore connu.

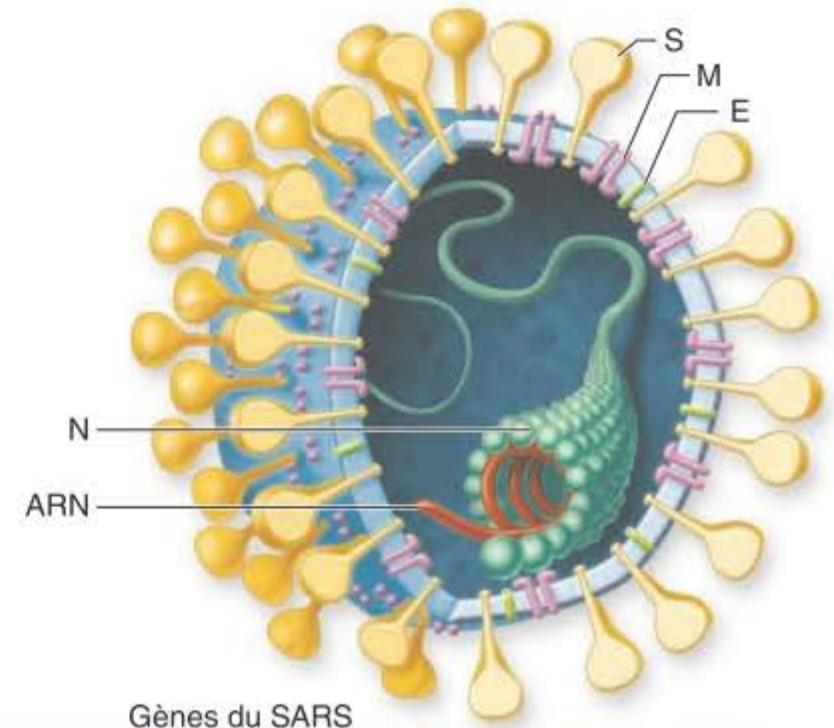


Figure 27.9 Le coronavirus du SRAS. Le génome de 29 751 nucléotides du SRAS est composé d'ARN et contient six gènes principaux : R_A et R_B , des réplicases ; S, les protéines des pointes ; E, les glycoprotéines de l'enveloppe ; M, la glycoprotéine de la membrane ; N, la protéine de la nucléocapside.

Le SRAS

En 2003, une espèce de coronavirus apparue récemment a été responsable d'une épidémie mondiale du **syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS)**, infection respiratoire se traduisant par des symptômes semblables à ceux de la pneumonie, mortelle dans plus de 8 % des cas. Quand on a séquencé les 29 751 nucléotides du génome (ARN) du coronavirus du SRAS, on a constaté qu'il s'agissait d'une forme totalement nouvelle de coronavirus, sans lien de parenté étroit avec les trois formes déjà décrites.

Les virologues supposent que le coronavirus du SRAS provient des civettes (mammifères proches de la belette) et peut-être d'autres animaux sauvages vivant en Chine. Si le virus du SRAS existe effectivement en nature, il sera difficile d'éviter de nouvelles épidémies en l'absence d'un vaccin efficace. Selon des données récentes, une chauve-souris pourrait constituer le réservoir naturel du virus. L'existence de ce réservoir dans la nature compliquera le contrôle de l'infection.

On a analysé les séquences génomiques à partir de malades atteints du SRAS à différents stades de l'épidémie et ces analyses montrent que le taux de mutation du virus est faible, contrairement à un autre virus à ARN, le VIH. La stabilité du génome du SRAS faciliterait la mise au point d'un traitement de cette maladie par vaccin. Les leçons tirées du développement d'agents antiviraux contre d'autres virus à ARN, comme le VIH et la grippe, ont facilité la mise au point de médicaments contre le SRAS et des vaccins sont actuellement testés en laboratoire à travers le monde.

Les virus peuvent causer le cancer

Grâce aux travaux et aux recherches épidémiologiques, les scientifiques ont établi un lien entre certaines affections virales et le développement ultérieur du cancer. Parmi les exemples, on trouve l'association entre l'hépatite B chronique et le cancer du foie, ainsi que le développement du carcinome du col de l'utérus à la suite d'infections par certaines souches de papillomavirus (HPV).

Les virus peuvent intervenir dans 15 % environ de tous les cas de cancer humains à l'échelle du globe. Ils sont capables d'altérer la croissance des cellules humaines infectées en déclenchant l'expression de gènes responsables du cancer, les oncogènes (voir chapitre 10).

Les modifications du fonctionnement normal de ces gènes conduisent au cancer.

Ces modifications sont possibles parce que des protéines virales interfèrent avec la régulation de l'expression oncogène. D'autre part, l'intégration d'un génome viral à un chromosome de l'hôte peut perturber un gène nécessaire au contrôle du cycle cellulaire. Les virus eux-mêmes peuvent coder ces oncogènes. L'induction d'un cancer par un virus implique des interactions complexes avec les gènes cellulaires et son développement nécessite une série d'étapes. L'association de virus à certaines formes de cancer a conduit à la recherche d'un vaccin destiné à leur prévention. En juin 2006, la FDA a autorisé l'utilisation d'un nouveau vaccin contre le HPV chez les femmes et les jeunes filles à partir de 11 ans pour prévenir le cancer de l'utérus. On le recommande actuellement pour tous les garçons et les filles de 11 à 12 ans.

Questions d'apprentissage 27.4

Beaucoup de virus ont provoqué des maladies à toutes les époques de l'histoire. Certains, comme celui de la grippe, ont causé des pandémies responsables de millions de décès de par le monde. Les réassortiments sont fréquents dans le virus de la grippe, ce qui rend problématiques l'immunité naturelle et la mise au point de vaccins. Des maladies émergentes peuvent apparaître quand des virus passent d'un hôte à un autre et sautent d'une autre espèce à l'homme. Hantavirus, Ebola et SRAS font partie de cette catégorie. L'infection virale peut aussi avoir des liens avec le développement de certains cancers.

- Pourquoi la gravité des épidémies de grippe diffère-t-elle d'une année à l'autre ?

27.5 Prions et viroïdes : particules plus petites que les virus

Objectifs

1. Expliquer pourquoi la réplication des prions est un concept « hérétique ».
2. Décrire le mécanisme de la transmission des prions

Pendant des décennies, les scientifiques ont été fascinés par un groupe particulier de maladies mortelles du cerveau. Ces maladies ont une particularité inhabituelle : ce n'est que des années et souvent des dizaines d'années après l'infection que la maladie est décelée chez les individus infectés. De nombreuses petites cavités apparaissent dans le cerveau de ces individus après la mort des neurones, lui donnant un aspect spongieux remarquable. Parmi ces maladies, appelées *encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST)*, on trouve la tremblante du mouton, l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB), ou maladie « de la vache folle » chez les bovins, la maladie débilitante chronique du cerf et de l'élan, la maladie de kuru, la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MKJ) et sa variante (vMKJ) chez l'homme.

On peut transmettre expérimentalement les EST par injection de tissu infecté dans le cerveau d'un animal récepteur. Les EST peuvent

aussi se répandre par transplantation de tissus et, apparemment, par une nourriture infectée. La maladie de kuru était commune chez les Fore de Papouasie, en Nouvelle-Guinée, à cause de la pratique d'un cannibalisme rituel, consistant à manger le cerveau d'individus infectés. La maladie de la vache folle s'est largement répandue dans les troupeaux de bovins en Angleterre dans les années 1990 parce que les vaches étaient nourries avec de la farine d'os préparée à partir de carcasses de moutons et de vaches pour augmenter la teneur en protéine de leur alimentation. Comme les Fore, les vaches britanniques mangeaient effectivement des tissus de vaches qui avaient succombé à la maladie.

Dans les années qui ont suivi l'épidémie d'EST, on a eu une augmentation significative de la fréquence de MKJ en Angleterre. Certains cas semblaient génétiques. Mystérieusement, on a diagnostiqué la maladie chez des patients n'ayant pas d'antécédents familiaux pour la MKJ. On a ainsi découvert une nouvelle forme de la MKJ, la variante de la MKJ, ou vMKJ, provoquée par la consommation d'animaux infectés par l'ESB. On peut craindre la transmission de vMKJ de personne à personne par les produits sanguins, comme le VIH est transmis par le sang et les produits sanguins.

La réplication des prions était une suggestion hérétique

Au cours des années 1960, les chercheurs britanniques Tikvah Alper et John Stanley Griffith constatèrent que les préparations d'EST restaient infectieuses même après une exposition aux radiations qui auraient détruit l'ADN ou l'ARN. Ils supposèrent que cet agent était une protéine. Ils pensaient que la protéine était parfois mal repliée et que, par catalyse, elle pouvait modifier de la même manière d'autres protéines, le mauvais pliage se répandant comme une réaction en chaîne. Cette suggestion « hérétique » ne fut pas acceptée par la communauté scientifique parce qu'elle violait un principe clé de la biologie moléculaire : seuls l'ADN et l'ARN fonctionnent comme matériel génétique et transmettent l'information d'une génération à la suivante.

La preuve a été faite que les prions sont la cause des EST

Au début des années 1970, un médecin, Stanley Prusiner, se lança dans l'étude des EST. Avec les moyens dont il disposait, Prusiner ne parvint pas à déceler des traces d'acides nucléiques ni de virus dans les préparations infectieuses d'EST. Comme Alper et Griffith, il en conclut que l'agent infectieux était une *protéine* qu'il nomma **prion**, dans un article de 1982, pour « particule infectieuse protéique ».

Prusiner entrepris d'isoler un prion protéique identifiable et il prouva le rôle clé joué par les prions dans le déclenchement des EST. Tous les hôtes testés jusqu'à présent expriment, dans leurs cellules, une protéine (prion) normale (PrP^c). Les prions responsables de la maladie sont la même protéine, mais repliée différemment (PrP^{sc}). On a montré in vitro que ces protéines mal repliées servent de modèle pour un mauvais pliage de la PrP normale. Ces protéines PrP mal repliées sont très résistantes, ce qui permet leur passage par le tube digestif acide et donc leur transmission par ingestion de nourriture contaminée.

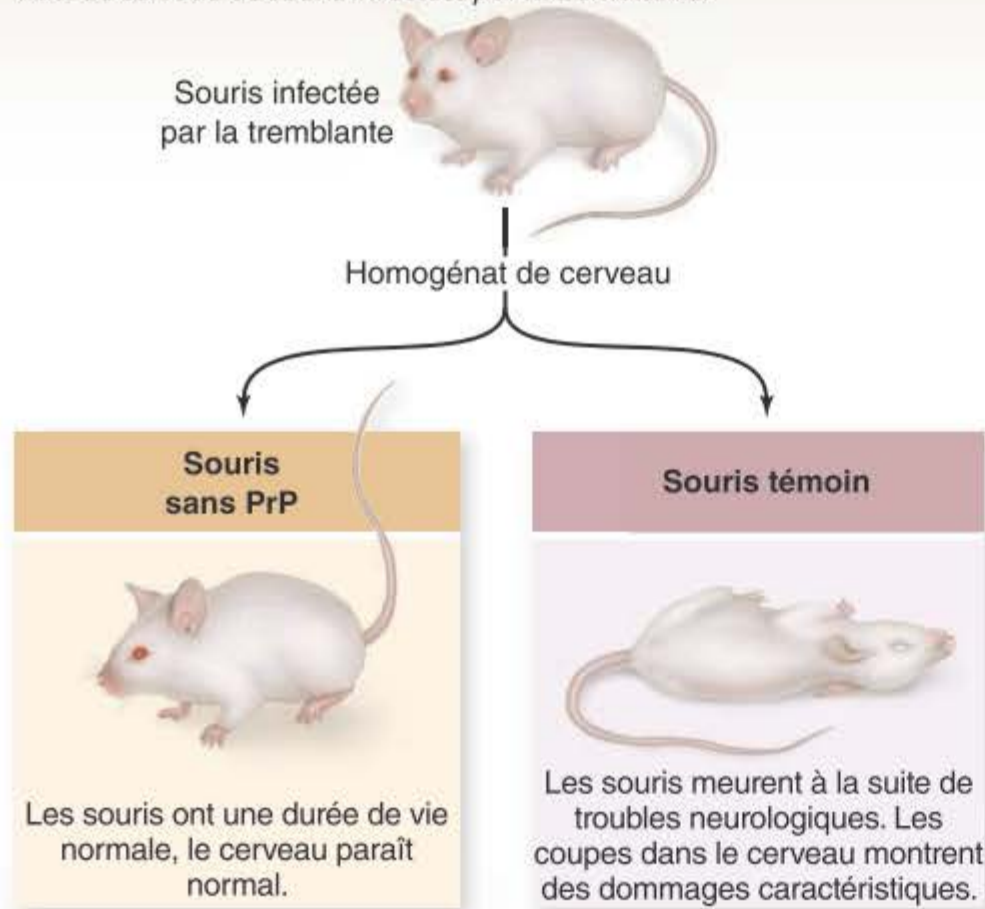
Les preuves expérimentales en faveur de cette hypothèse se sont accumulées. L'injection de prions avec différentes conformations anormales dans des hôtes aboutit aux anomalies des prions d'origine. Des souris génétiquement modifiées et dépourvues de PrP^c sont immunisées contre l'infection par les EST (figure 27.10). Si l'on greffe un tissu de

DÉMARCHE SCIENTIFIQUE

Hypothèse: la protéine cellulaire normale PrP est nécessaire pour une infection par la tremblante.

Prédiction: l'infection de souris ne possédant pas PrP avec l'agent de la tremblante ne devrait pas entraîner la maladie.

Test: construire des souris « knock-out » sans PrP. Injecter, dans des souris knock-out et des souris témoins, la PrP normale avec des homogénats de cerveau de souris infectées par la tremblante.



Résultats: toutes les souris témoins meurent à la suite de lésions neurologiques typiques de la tremblante. Des sacrifices périodiques et l'examen histologique ont montré la progression normale de la maladie. Aucune souris knock-out pour PrP n'a montré le moindre signe de trouble neurologique.

Conclusion: la protéine PrP normale est nécessaire pour une infection par la particule infectieuse de tremblante.

Autres expériences: quel type d'expérience prouverait définitivement que l'agent infectieux de la tremblante est une protéine PrP mal repliée ?

Figure 27.10 Preuve que la tremblante du mouton est impossible en l'absence de prion normal.

cerveau contenant le prion à une souris, le tissu greffé – mais pas le reste du cerveau – peut être infecté par l'EST. Cependant, les PrP infectieux ne sont pas apparus in vitro en quantités suffisantes pour induire la maladie en nature. Le mécanisme de la pathogenèse reste également controversé.

On a aussi trouvé des prions dans la levure et d'autres champignons. On a montré que trois « gènes » différents de levure à comportement non mendélien sont des prions. On a beaucoup progressé dans la conversion de protéines normales en prions dans le système levure.

Les viroïdes sont des ARN infectieux sans enveloppe protéique

Les **viroïdes** sont de minuscules molécules nues d'ARN, longues seulement de quelques centaines de nucléotides, agents importants de maladies infectieuses chez les plantes. Une épidémie récente de viroïde a tué plus de dix millions de cocotiers aux Philippines. En dépit de leur faible taille, les viroïdes se répliquent de façon autonome sans virus auxiliaire, mais ils utilisent visiblement des protéines de l'hôte. Bien que ce soient des acides nucléiques, l'importante information qu'ils transportent semble dépendre de leur structure tridimensionnelle. On les soupçonne aussi de pouvoir utiliser l'équipement des siARN des plantes pour affecter l'expression génique.

Questions d'apprentissage 27.5

Les prions et les viroïdes sont plus petits et plus simples que les virus. Les prions sont des particules infectieuses qui ne semblent contenir aucun acide nucléique. Ce sont apparemment des protéines mal repliées qui provoquent un mauvais pliage de protéines cellulaires apparentées. Les prions sont responsables des EST. Les viroïdes sont des ARN infectieux intervenant dans certaines maladies des plantes.

- Si les prions sont des protéines infectieuses, quelle est leur forme d'information génétique ?

Questions

27.1 Nature des virus

Les virus sont des brins d'acides nucléiques dans une gaine protéique.

Les génomes de virus peuvent consister en ADN ou ARN et on peut les classer en virus à ADN, virus à ARN et rétrovirus.

La plupart des virus possèdent une structure protéique ou capsidie autour de leur cœur d'acide nucléique. Beaucoup de virus animaux ont une enveloppe autour de la capsidie : elle se compose de protéines codées par le virus, de lipides venant de la cellule hôte et de glycoprotéines.

Certains virus ont aussi des enzymes à l'intérieur de leur capsidie : elles sont importantes au début de l'infection.

On trouve des virus dans pratiquement tous les types d'organismes.

Chaque virus possède une gamme d'hôtes limitée et un tropisme en fonction du tissu existe chez beaucoup.

Les virus se répliquent en détournant l'équipement de l'hôte.

Les virus sont obligatoirement des parasites intracellulaires dépourvus de ribosomes et des protéines nécessaires à la réplication. Ils prennent le contrôle de l'équipement de l'hôte et dirigent la synthèse de leur propre acide nucléique et de leurs protéines.

Les génomes viraux sont très divers.

Les génomes viraux à ADN ou ARN peuvent être linéaires ou circulaires, mono- ou bicaténaires. Les virus à ARN peuvent avoir plusieurs molécules d'ARN (génomes segmentés) ou une seule molécule. Les rétrovirus contiennent un ARN qui est transcrit en ADN par la transcriptase inverse.

Les virus géants sont un défi pour les hypothèses concernant les virus

Un mimivirus a la taille d'une petite bactérie, avec un génome très long. Ce génome code aussi une partie du système de traduction.

27.2 Les bactériophages : des virus bactériens

Les virus des archées ont des formes diverses.

Il existe deux cycles de reproduction dans les virus bactériens.

Le cycle lytique tue la cellule hôte et le cycle lysogène incorpore le virus au génome de l'hôte sous la forme de prophage (figure 27.5). Une cellule contenant un prophage est dite lysogène.

Le prophage peut revenir à un cycle lytique à la suite d'un dommage subi par l'ADN ou d'un stress.

Pour la plupart des phages, les étapes de l'infection sont la fixation, l'injection de l'ADN (pénétration), la synthèse des macromolécules, l'assemblage du nouveau phage et la libération des descendants.

Les bactériophages peuvent introduire des gènes dans le génome de l'hôte.

On a une conversion par phage quand l'ADN étranger est introduit dans l'hôte par un bactériophage.

27.3 Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Le SIDA est provoqué par le VIH.

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est la cause du syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA) (figure 27.6).

L'infection par le VIH perturbe le système immunitaire.

Le VIH cible spécifiquement les macrophages et les cellules CD4⁺, un type de lymphocyte T auxiliaire. Avec la perte de ces cellules, l'organisme ne peut plus combattre les infections opportunistes et finit par mourir.

Le VIH infecte les cellules clés du système immunitaire.

La glycoprotéine virale gp120 s'adapte parfaitement à la protéine marqueur de surface CD4⁺ des macrophages et des cellules T. Quand le VIH s'attache à deux récepteurs, CD4⁺ et CCR5, une fusion membranaire induite par récepteur est activée et introduit la particule de VIH dans la cellule.

Une fois à l'intérieur de la cellule, la capsid se dissocie, libérant l'ARN viral et la transcriptase inverse dans le cytoplasme. La transcriptase inverse synthétise un ADN bicaténaire complémentaire de l'ARN viral. Cet ADN peut s'incorporer à l'ADN de l'hôte comme provirus.

Les virus répliqués bourgeonnent à la surface de la cellule hôte par exocytose.

Le taux de mutation du VIH est élevé parce que la transcriptase inverse est moins précise que les ADN polymérases. Les mutations produisent une protéine gp120 modifiée qui s'unit au récepteur CXCR4 présent uniquement à la surface des cellules CD4⁺. L'incorporation de la particule VIH modifiée aboutit à un déclin rapide des cellules T et de la réponse immunitaire.

Le traitement du SIDA prend pour cibles les différents stades du cycle du VIH.

Les cibles des médicaments sont la transcriptase inverse, une protéase intervenant dans la maturation des protéines, l'entrée du virus et l'intégration

du génome. La plupart des médicaments approuvés sont des inhibiteurs de la transcriptase inverse et de la protéase.

La trithérapie, combinant des médicaments (analogues de nucléotides et inhibiteurs de protéase) élimine les particules virales du flux sanguin, mais pas totalement de l'organisme.

La mise au point d'un vaccin contre le VIH n'a pas été un succès.

Des vaccins efficaces devraient induire une forte réponse immunitaire ; les tentatives en vue de créer une immunité à l'égard d'une sous-unité spécifique du VIH ont échoué. Des tests sur animaux ont aussi montré que les virus atténués sont capables de muter en formes infectieuses.

27.4 Autres maladies virales

La grippe est provoquée par le virus de l'influenza.

Un des virus les plus mortels dans l'histoire de l'humanité est le virus de la grippe de type A. La grippe peut aussi infecter d'autres mammifères et des oiseaux.

Les gènes du virus de la grippe se réassortissent fréquemment et, de ce fait, ne sont pas reconnus par les anticorps dirigés contre des infections précédentes. La composition des vaccins de la grippe doit être adaptée chaque année.

De nouveaux virus apparaissent par l'infection de nouveaux hôtes.

Les virus peuvent élargir leur gamme d'hôtes en se transmettant à une autre espèce. C'est le cas du hantavirus, de la fièvre hémorragique et du SRAS (figure 27.9).

Les virus peuvent causer le cancer.

On a trouvé une relation entre des virus et l'apparition de cancers, comme le cancer du foie et le cancer du col de l'utérus.

27.5 Prions et viroïdes : particules plus petites que les virus

La répllication des prions était une suggestion hérétique.

Les prions sont des particules infectieuses de nature protéique consistant en une forme de protéine mal repliée. Cette forme catalyse une réaction en chaîne qui modifie les protéines normales et cause la maladie.

La preuve a été faite que les prions sont la cause des ETS (figure 27.10).

Le prion responsable d'EST (PrP^{sc}) est la même protéine que la forme normale (PrP^c), mais elle mal repliée.

Les viroïdes sont des ARN infectieux sans enveloppe protéique.

Les viroïdes sont des molécules circulaires nues d'ARN infectant les plantes. Ils utilisent les protéines de l'hôte pour leur répllication.

Résumé

COMPRÉHENSION

1. Dans quelle classe la transcriptase inverse fonctionne-t-elle ?

- Les virus à ARN à brin positif
- Les virus à ADN bicaténaire
- Les rétrovirus
- Les virus à ARN à brin négatif

2. Qu'est-ce qui ne fait pas partie d'un virus ?

- La capsid
- Les ribosomes
- Le matériel génétique
- On trouve tout cela dans les virus.

3. Qu'est-ce qui est commun dans les virus animaux, mais pas dans les bactériophages ?
 - a. L'ADN
 - b. La capside
 - c. L'enveloppe
 - d. La forme icosaédrique
4. Qu'est-ce qui ne fait pas partie du cycle d'un virus lytique ?
 - a. La synthèse de macromolécules
 - b. La fixation à une cellule hôte
 - c. L'assemblage de nouveaux virus
 - d. L'intégration au génome de l'hôte
5. Une bactérie bénigne devient virulente par
 - a. induction
 - b. conversion par phages
 - c. lysogénie
 - d. réplication
6. Avant l'entrée, la glycoprotéine _____ du VIH reconnaît le récepteur _____ à la surface du macrophage.
 - a. CCR5 ; gp120
 - b. CXCR4 ; CCR5
 - c. CD4 ; CCR5
 - d. gp120 ; CD4
7. L'application des médicaments multiples dans le traitement du SIDA a
 - a. complètement éliminé le virus des individus infectés.
 - b. réduit la concentration du virus dans le flux sanguin à un niveau indétectable.
 - c. été un échec total.
 - d. été supplantée par le nouveau vaccin contre le VIH.
5. On peut considérer la conversion par phages dans laquelle des virus ajoutent des gènes à une cellule bactérienne comme une forme de
 - a. hérédité classique.
 - b. transfert horizontal de gènes.
 - c. transfert vertical de gènes.
 - d. parasitisme.
6. Pour l'hypothèse du prion, l'agent infectieux de la tremblante du mouton doit porter une information « génétique » dans
 - a. la séquence des acides aminés d'une protéine.
 - b. la séquence des bases d'un gène.
 - c. la structure tridimensionnelle du prion.
 - d. tous ces choix sont corrects.
7. Il est difficile de prévoir un vaccin permanent contre la grippe parce que le virus
 - a. est un virus à ARN.
 - b. est un virus à ADN.
 - c. subit des mutations et peut aussi donner de nouveaux virus par recombinaison.
 - d. n'infecte que les humains.
8. L'épidémie de SRAS est un exemple
 - a. de virus sautant d'une espèce à l'autre.
 - b. de mutation d'un virus n'infectant que les humains.
 - c. de la façon dont les virus peuvent rendre impuissant le système immunitaire humain.
 - d. de deux virus se combinant en un seul nouveau virus.

APPLICATION

1. On a supposé que les niveaux de résistance différents au VIH dans les populations étaient liés à la répartition des épidémies de variole au cours de l'histoire humaine. Cette explication se base sur
 - a. la ressemblance entre les génomes des deux virus.
 - b. le fait que les deux virus utilisent la transcriptase inverse.
 - c. le fait que les deux virus s'unissent aux cellules hôtes grâce au même récepteur.
 - d. le fait que les deux virus échappent au système immunitaire.
2. L'idée qu'une protéine était un agent infectieux était hérétique parce que
 - a. les protéines ne sont pas importantes dans les cellules.
 - b. les protéines ne sont pas des molécules porteuses d'information dans les cellules.
 - c. le rôle des protéines ne dépend pas de leur structure.
 - d. pour fonctionner, les protéines ont besoin d'acides nucléiques.
3. Les virus bactériens et animaux se ressemblent parce que tous deux
 - a. ont un matériel génétique composé d'ADN.
 - b. ont un matériel génétique composé d'ARN.
 - c. ont besoin d'un hôte pour certaines étapes de leur cycle.
 - d. n'ont besoin d'aucune protéine de l'hôte.
4. Les médicaments contre le VIH utilisés dans le traitement du SIDA ne sont pas efficaces contre la grippe parce que
 - a. Le VIH est un virus à ARN et le virus de la grippe est un virus à ADN.
 - b. Le VIH est un virus à ADN et le virus de la grippe est un virus à ARN.
 - c. les deux virus ont des génomes de taille différente.
 - d. les protéines ciblées par les médicaments contre le VIH n'existent pas dans la grippe.

RÉVISION

1. L'exposition aux radiations peut induire la production d'une nouvelle génération de virus dans les cellules lysogènes d'*E. coli* provenant de l'infection par le phage. L'induction résulte de la destruction d'un répresseur protéique qui empêche l'expression du génome du prophage. Quel pourrait être le rôle normal de cette protéine qui reconnaît et détruit le répresseur de λ ?
2. La plupart des biologistes pensent que les virus ont évolué après l'apparition des premières cellules. Qu'en pensez-vous ?
3. On a fait beaucoup d'efforts pour produire un vaccin contre le VIH. Jusqu'à présent, ils n'ont pas abouti. D'autres virus sont-ils aussi difficiles et les raisons sont-elles les mêmes ? Pourquoi pensez-vous que nous avons pu créer un vaccin contre le virus de la variole et éradiquer complètement ce virus ?
4. Que signifie le terme « virus émergent » ? En quoi s'agit-il d'un problème médical ? Donnez-en un exemple récent.
5. Comment pourrait-on utiliser le phage λ pour transférer des gènes d'*E. coli* à d'autres cellules bactériennes ? Pourrait-on s'en servir pour n'importe quel gène ?*