

---

# Un aperçu du monde des virus humains

par Hildegard Uecker et Barbora Trubenová  
traduit de l'anglais par Florence Bansept et Mathilde Rémy

---

*C'est une question d'opinion, ou de définition, de savoir si les virus sont considérés comme des organismes vivants ou des substances chimiques particulières.*

THEODOSIUS DOBZHANSKY

**L**es virus sont de minuscules agents biologiques qui ont un génome mais ne peuvent pas se répliquer par eux-mêmes. Pour se répliquer, ils doivent infecter des cellules hôtes et s'approprier leur outillage interne. C'est pourquoi l'on considère souvent que les virus ne sont pas des organismes vivants à proprement parler. Mais qu'ils soient vivants ou non, les virus sont très forts pour tromper et détourner les cellules. Notre planète abriterait environ  $10^{31}$  virus, qui infectent toutes les formes de vie. Ils jouent un rôle essentiel dans de nombreux écosystèmes et façonnent la vie sur Terre. Dans cet article, nous nous intéresserons aux virus qui infectent les êtres humains, mais n'oubliez pas qu'aucune forme de vie n'est à l'abri.

En fonction de la manière dont leur matériel génétique est stocké (sous forme d'acide désoxyribonucléique, ADN, ou d'acide ribonucléique, ARN), les virus sont classés en deux catégories : les virus à ADN et les virus à ARN. Environ 70 % des virus sont des virus à ARN. L'ARN est moins stable que l'ADN : des erreurs sont davantage susceptibles de se produire pendant la réplication. Le taux de mutation des virus à ARN est donc plus élevé que celui des virus à ADN.

En dehors des cellules hôtes, le matériel génétique d'un virus est contenu dans la *capside*, c'est-à-dire une coque de protéines. L'ensemble (matériel génétique et capsid) s'appelle un *virion*. Lorsqu'un virus infecte une cellule hôte, l'ADN ou l'ARN viral est libéré de la capsid et passe dans la cellule, où il est répliqué par l'intermédiaire des outils moléculaires de la cellule hôte. Enfin, les virus doivent se propager de cellule en cellule au sein de l'organisme, puis d'un organisme à l'autre, c'est-à-dire des cellules d'un organisme aux cellules d'un autre organisme (cf. l'encadré ci-dessous sur la transmission virale).

Nous sommes tous infectés par des virus. Heureusement cependant, beaucoup ne causent aucun symptôme et passent inaperçus. Selon les cas, ils peuvent avoir des effets négatifs sur le long terme, être complètement inoffensifs, ou même avoir des avantages. Il est souvent difficile de savoir ce qu'il en est, puisque nous ne remarquons les virus que lorsqu'ils sont responsables de maladies.

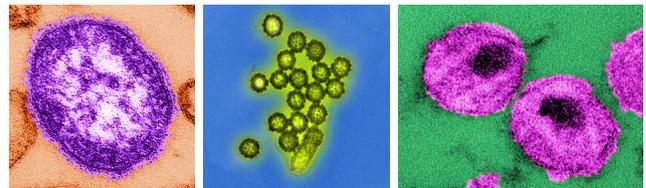


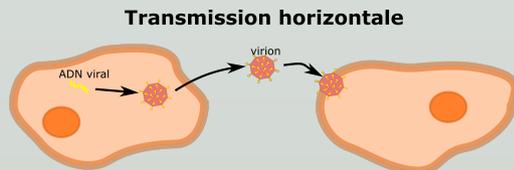
Fig. 1 : Images colorisées des virions de la rougeole, de la grippe et du VIH (de gauche à droite), obtenues par microscopie électronique en transmission. <sup>a</sup>

<sup>a</sup>. Images : (1) CDC/Cynthia S. Goldsmith ; William Bellini, Ph.D. (2) National Institute of Allergy and Infectious Diseases (3) CDC/A. Harrison ; Dr. P. Feorino.

## Transmission des virus : comment les virus se propagent-ils ?

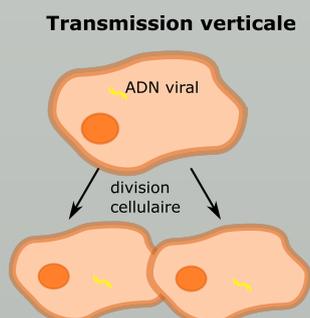
Les virus peuvent contaminer une nouvelle cellule de deux façons différentes : par transmission *horizontale* ou *verticale*.

On appelle **transmission horizontale** la propagation du virus d'une cellule infectée à une cellule non infectée de la même génération.



Pour permettre la transmission horizontale, il est nécessaire que de nouveaux virions soient produits. À cette fin, le virus utilise les processus moléculaires de la cellule hôte pour former une capsidie et créer un virion. Ensuite, les nouveaux virions sont généralement libérés dans le liquide entourant la cellule pour infecter de nouvelles cellules. Les virions peuvent être libérés tous en même temps, dans un processus qui tue la cellule hôte, ou plus progressivement, de manière à laisser la cellule hôte intacte. Les virions libérés ne peuvent pas se déplacer d'eux-mêmes, mais dépendent de rencontres aléatoires avec de nouvelles cellules hôtes. Les virions peuvent également atteindre des cellules non infectées par propagation de « cellule à cellule », au cours de laquelle les virions passent directement d'une cellule infectée à une cellule adjacente non infectée sans passer par le liquide environnant. Cette forme de transmission directe favorise la propagation du virus dans l'organisme, parce qu'elle est rapide et aide le virus à échapper au système immunitaire de l'individu.

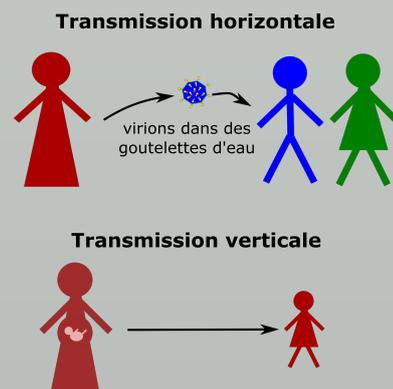
Dans le cas d'une **transmission verticale**, le virus est transmis des cellules mères aux cellules filles au moment de la division cellulaire.



Certains virus intègrent leur matériel génétique directement dans le génome de l'hôte, de sorte qu'il est répliqué avec l'ADN de l'hôte. Les virus à ARN qui adoptent

cette stratégie sont appelés rétrovirus. Lorsqu'ils infectent une cellule, ils « rétrotranscrivent » leur ARN en ADN. Ce processus est très inhabituel ; en fait, comme vous le savez peut-être, c'est généralement l'inverse qui se produit. L'ADN viral est alors intégré dans le génome de la cellule hôte. Dans les pages suivantes, vous en apprendrez plus sur un rétrovirus important, le virus de l'immunodéficience humaine.

Tout comme la transmission du virus d'une cellule à l'autre, la **transmission d'un individu à l'autre** peut se faire soit horizontalement, soit verticalement. Par exemple, un virus peut être transmis horizontalement par l'intermédiaire de virions libres présents dans des gouttes de salive. D'autres virus utilisent des *vecteurs*, c'est-à-dire des agents intermédiaires, pour se propager d'un individu à l'autre. Par exemple, la plupart des virus affectant les plantes se servent des insectes pour passer d'une plante à l'autre. La transmission verticale, quant à elle, peut avoir lieu entre la mère et le fœtus. Cela arrive parfois dans le cas de la rubéole : alors que cette maladie est généralement bénigne, elle peut entraîner de graves complications pour le bébé si c'est une femme enceinte qui est infectée. Enfin, certains virus sont transmis d'une génération à l'autre en infectant les cellules de la lignée germinale (ovules et spermatozoïdes). Les virus qui se propagent ainsi ne sont généralement pas très dangereux pour l'hôte, puisque dans le cas contraire ils mettraient en péril leur propre survie. Nous reviendrons sur cette forme de transmission et les conséquences qui en découlent plus loin dans le texte.



## Maladies virales

Les virus sont responsables de nombreuses maladies humaines, telles que le rhume, la grippe, la rougeole, la varicelle, la rubéole, les hépatites, le sida, Ebola, Zika, etc. Certains virus peuvent même causer des cancers (cette découverte de Francis Peyton Rous lui valut le prix Nobel de médecine en 1966).

La plupart, voire l'ensemble des virus humains proviennent à l'origine de virus affectant les animaux. Par exemple, le virus de la rougeole a vraisemblablement évolué à partir (d'un ancêtre) du virus de la peste bovine, un virus qui infecte les vaches. Normalement, les virus qui sont bien adaptés à un hôte animal ne sont pas bien adaptés aux humains. En effet, les virus ont besoin d'interagir avec un grand nombre de protéines de l'hôte tout au long de leur cycle de vie. Ces protéines ne sont pas toujours identiques chez l'homme et chez l'animal : les outils viraux adaptés à une protéine animale ne peuvent pas fonctionner sur la version humaine de cette protéine. Toutefois, si le virus n'est pas complètement inadapté au nouvel environnement qu'est le corps humain et a l'occasion de se propager d'un humain à l'autre, il peut développer de nombreuses mutations adaptatives et devenir un pathogène adapté à l'homme. La proximité entre l'homme et l'animal (qui procure au virus de nombreuses occasions d'infecter des humains) et la densité de population (qui permet au virus de se propager d'un être humain à l'autre) sont deux facteurs favorables à cette transition. L'émergence de nouveaux virus humains à partir de virus animaux est donc souvent associée à des changements de mode de vie. Par exemple, il existe une hypothèse selon laquelle le virus de la rougeole aurait évolué entre 3000 et 2500 avant Jésus-Christ, lorsque les humains vivants dans le Moyen-Orient ont commencé à élever du bétail et à vivre au sein de communautés plus grandes (d'autres recherches concluent cependant que la rougeole est apparue beaucoup plus tard, au XI<sup>e</sup> ou au XII<sup>e</sup> siècle).

Après avoir réussi la transition de l'animal à l'homme, les virus doivent encore faire face au système immunitaire humain. D'une part, les gènes codant pour les composants de notre système immunitaire peuvent évoluer grâce à des mutations et des recombinaisons, créant ainsi des variantes mieux à même de lutter contre certains pathogènes courants. Ce processus se déroule sur plusieurs générations. D'autre part, le système immunitaire d'un individu est lui-même adaptatif et peut, en cas d'infection, réagir et produire de nouveaux outils conçus spécifiquement pour lutter contre le virus (cependant, certains virus parviennent à se cacher pour échapper à la vigilance du système immunitaire).

Les anticorps font partie de ces outils. La production d'anticorps est déclenchée par les protéines de surface du virion (des protéines de la capsidie ou d'une enveloppe couvrant la capsidie). Les substances qui déclenchent une réponse immunitaire sont appelés antigènes (de l'anglais *antigen*, contraction de *antibody generator*, c'est-à-dire générateur d'anticorps). Les anticorps produits par les cellules du système immunitaire rendent le virus inactif en se fixant sur les antigènes. Chaque anticorps est propre à un antigène spécifique, autrement dit il ne peut se fixer que sur l'antigène contre lequel il est dirigé (voir encadré à la fin de l'article). Les lymphocytes T cytotoxiques (un type de globule blanc) sont un autre outil du système immunitaire permettant de lutter contre les virus. Ils patrouillent dans le corps à la recherche de cellules infectées afin de les éliminer. Ces globules blancs tueurs reconnaissent les cellules infectées grâce aux antigènes du virus présents à leur surface. Comme pour les anticorps, chaque lymphocyte T cytotoxique est spécifique à un antigène particulier, de sorte que l'infection par un virus déclenche la production des lymphocytes T spécialisés correspondant aux antigènes de ce virus. Après une infection, notre système immunitaire continue de produire des anticorps et des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques pendant plusieurs décennies.<sup>1</sup>

1. Notre système immunitaire a de nombreux autres agents. Il comporte notamment toute une partie non adaptative qui répond rapidement à l'infection et n'est pas spécifique à un pathogène donné. Par exemple, nous avons des lymphocytes NK (de l'anglais *natural killer*, c'est-à-dire tueur naturel), non-spécifiques à un antigène particulier, qui « patrouillent » constamment dans notre corps pour repérer et tuer les cellules infectées, constituant une réponse rapide à l'irruption d'un nouvel agent pathogène. Un autre mécanisme de défense important de notre système immunitaire repose sur certains types de cellules qui, lorsqu'elles sont infectées, sécrètent des molécules servant de signaux d'avertissement à l'intention d'autres cellules. Après avoir reçu ces signaux, les cellules deviennent plus sélectives quant aux substances qu'elles laissent entrer – rendant l'infection moins probable – et plus promptes à dégrader les acides nucléiques – détruisant le virus s'il est déjà présent dans la cellule.

Si un virus acquiert des mutations qui modifient ses antigènes, les anticorps et les lymphocytes T cytotoxiques précédemment développés ne fonctionneront plus, et le système immunitaire devra produire de nouvelles molécules et cellules à même de lutter contre la nouvelle version du virus. Les caractéristiques de l'évolution des antigènes varient beaucoup d'un virus à l'autre. Pour certains virus, l'évolution des antigènes est très lente. Une fois que notre organisme a conçu les anticorps (et les autres outils) permettant de lutter contre ce virus, nous sommes donc immunisés pour le reste de notre vie, puisque le virus change très peu au cours des décennies. Certains virus, comme celui de la rougeole, ne présentent en fait aucune évolution de leurs antigènes. Pour d'autres virus, l'évolution est plus rapide. Dans ce cas, et même s'il n'est pas parvenu à échapper au système immunitaire lors de la première infection, une version légèrement différente du virus peut émerger un ou deux ans plus tard et infecter l'organisme à nouveau. Par exemple, le virus de la grippe n'évolue pas beaucoup au cours de son passage dans l'organisme d'une personne infectée, mais il change beaucoup d'une saison à l'autre. Enfin, certains virus échappent complètement à la détection de notre système immunitaire et provoquent des infections chroniques. Plusieurs explications sont possibles : soit les antigènes évoluent très rapidement, soit notre organisme ne parvient pas à éliminer le virus rapidement, ce qui lui laisse le temps d'évoluer. Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est un virus qui évolue beaucoup dans l'organisme de chaque personne infectée et qui échappe ainsi en permanence à son système immunitaire.

La recherche actuelle s'intéresse beaucoup aux raisons expliquant la variété observée dans les caractéristiques d'évolution des antigènes viraux. Les chercheurs commencent à comprendre pourquoi l'adaptation aux pressions exercées par nos systèmes immunitaires est aussi variable entre le virus de la rougeole, celui de la grippe et celui de l'immunodéficience humaine, mais beaucoup d'éléments restent encore méconnus.

Dans les paragraphes suivants, nous examinerons ces trois virus de plus près. Tous les trois sont des virus à ARN, mais vous verrez qu'ils sont

très différents les uns des autres.

## **Virus de la rougeole**

Le virus de la rougeole infecte plusieurs types de cellules humaines, notamment différentes cellules du système immunitaire, ce qui le fragilise considérablement et le rend vulnérable à d'autres pathogènes qui peuvent alors provoquer une surinfection. Normalement, le virus de la rougeole lui-même ne tue pas, mais ces infections secondaires peuvent être mortelles. Dans les pays dotés d'un bon système de santé, la mortalité est faible, de l'ordre de 0,1 % des personnes infectées. En Afrique, toutefois, 5 à 10 % des personnes touchées par le virus de la rougeole meurent des suites de cette infection, et cette proportion peut même atteindre 25 % dans les camps de réfugiés. En outre, si le virus de la rougeole est généralement complètement éliminé par le système immunitaire, dans de rares cas, il peut infecter le système nerveux central, y demeurer et finalement provoquer une maladie neurologique mortelle.

Par chance, une fois qu'un individu a guéri de la rougeole, il a acquis une immunité à vie. La protéine reconnue comme antigène par le système immunitaire dans le cas de la rougeole est nécessaire à l'entrée du virus dans la cellule hôte. Des recherches suggèrent que la structure spécifique de cette protéine ne peut pas changer facilement sans compromettre la capacité du virus à s'attacher aux cellules hôtes puis à les infecter. La plupart des mutations modifiant l'antigène empêcheraient donc le virus d'achever son cycle de vie.

L'immunité à vie acquise après infection signifie que le virus de la rougeole ne peut persister que dans des communautés suffisamment grandes, où un nombre suffisant d'individus sensibles naissent chaque année. Dans le cas contraire, le virus ne parvient plus à trouver de nouveaux hôtes suffisamment vite et finit par s'éteindre. Pour que le virus de la rougeole puisse persister, il faut une communauté d'au moins 250 000 - 500 000 personnes. Cela signifie également que son apparition n'a pu avoir lieu qu'après que l'homme a commencé à vivre en grandes communautés.

## Virus de la grippe

Les épidémies de grippe saisonnière sont causées par deux virus apparentés : celui de la grippe de type A et celui de la grippe de type B.

Les oiseaux sont les hôtes principaux de la grippe de type A. Le virus infecte les intestins de l'oiseau tout en provoquant peu de symptômes. Toutefois, des variantes de la grippe de type A peuvent infecter de nombreuses espèces, y compris l'humain. Chez l'humain, le virus infecte les cellules épithéliales<sup>2</sup> du système respiratoire. La grippe de type B est un pathogène touchant presque exclusivement les humains.

Les virus de la grippe présentent deux protéines à leur surface : l'hémagglutinine (H) et la neuraminidase (N). Ces deux protéines sont essentielles à la fois pour l'entrée du virus dans la cellule et pour sa libération hors de la cellule. Elles sont également les principaux antigènes de la grippe. Pour la grippe de type A, il existe 18 sous-types d'hémagglutinine et 11 sous-types de neuraminidase qui peuvent se combiner différemment. On classe donc les virus de la grippe de type A en fonction de leurs sous-types d'hémagglutinine et de neuraminidase, par exemple H1N1 ou H3N1. Les sous-types sont considérablement différents les uns des autres et ils ne fonctionnent pas tous sur les cellules humaines.

Contrairement à la rougeole, les antigènes de la grippe peuvent muter sans qu'il y ait d'effet négatif sur le virus. Le processus d'évolution lié aux mutations aléatoires des antigènes s'appelle *glissement antigénique*. La grippe de type A dispose encore d'un autre moyen d'évolution. L'ARN du virus n'est pas sous forme d'un unique brin, mais est divisé en segments (huit dans le cas de la grippe de type A). Lorsque deux *souches* (variantes) différentes infectent la même cellule, ces segments peuvent se mélanger et se recombiner. Ce phénomène s'appelle la *cassure antigénique*. Compte tenu de la grande variété des hôtes que le virus de la grippe de type A peut infecter (contrairement au virus de la grippe de type B),

la co-infection de cellules par deux souches différentes n'est pas rare. Des cas de co-infection peuvent par exemple se produire chez des cochons qui seraient à la fois en contact avec des oiseaux et des êtres humains : un cochon pourrait ainsi être infecté à la fois par une souche aviaire et une souche humaine de la grippe de type A. Parfois, ces souches nouvellement combinées peuvent infecter l'homme, et comme elles sont différentes des souches rencontrées précédemment, il se peut que nous ne soyons pas encore immunisés. Ces nouveaux virus peuvent donc infecter un grand nombre de personnes et être à l'origine de pandémies. La grippe espagnole, par exemple, a commencé en 1918 et a duré trois ans, tuant entre 50 et 100 millions de personnes à travers le monde.

## VIH

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est un rétrovirus, c'est-à-dire qu'il intègre son code génétique dans le génome de l'hôte. Il touche les cellules du système immunitaire qui présentent la protéine CD4+ à leur surface, parmi lesquelles les lymphocytes T auxiliaires. De ce fait, le VIH compromet le système immunitaire. En l'absence de traitement, le virus entraîne la mort de lymphocytes T auxiliaires en si grand nombre que le système immunitaire finit par s'effondrer, provoquant l'apparition du syndrome d'immunodéficience acquise (qu'on connaît sous le nom de sida). Les personnes infectées deviennent alors des cibles faciles pour d'autres agents pathogènes, ce qui entraîne la détérioration de leur santé, puis la mort. Le VIH tue donc indirectement. Contrairement à la grippe ou à la rougeole, le VIH ne se transmet pas par les contacts ordinaires. La transmission a lieu lors de rapports sexuels non protégés, par l'intermédiaire de transfusions de sang contaminé ou d'aiguilles partagées entre toxicomanes, ou encore de la mère à l'enfant à la naissance.

2. Les cellules épithéliales sont les cellules à la surface des organes ou des cavités comme les poumons.

## L'évolution du VIH

Les scientifiques ont dû déployer des trésors d'ingéniosité pour mettre en évidence l'historique de l'évolution du VIH. C'est en analysant des milliers d'échantillons sanguins et fécaux de singes ainsi qu'en comparant les séquences ADN des virus humain et simien, qu'ils ont été en mesure d'identifier le virus de l'immunodéficience simienne (VIS) comme un ancêtre du VIH. Le VIS est un virus qui infecte de nombreux primates non-humains en Afrique. Nous ne savons pas avec certitude comment il est passé des primates à l'homme, mais l'hypothèse généralement retenue est que des chasseurs ont attrapé le virus au contact du sang de singes qu'ils avaient tués. Il y a sans doute eu de nombreuses occurrences d'infection de chasseurs par le VIS, mais soit le virus ne pouvait pas proliférer efficacement au sein de ce nouvel hôte, ou alors il ne pouvait pas être transmis à d'autres individus. Toutefois, dans un nombre limité de cas, la transition a réussi et le virus a accumulé des mutations qui l'ont rendu mieux adapté au corps humain et à la propagation d'un humain à l'autre. La propagation du VIH a été non seulement favorisée par l'adaptation du virus, mais aussi par les changements des modes de vie humains au début du XXe siècle. En Afrique, de nombreuses personnes ont migré de petites communautés vers de grandes villes densément peuplées, ce qui a entraîné une augmentation considérable du nombre de contacts entre les personnes infectées et les personnes non-infectées. On estime que le VIH s'est établi dans la population humaine dans les années 1930. Comme les populations humaines ont commencé à se déplacer davantage et plus loin, le virus a pu se propager largement. Un cas de transition du VIS aux humains a particulièrement bien fonctionné. Elle est partie de chimpanzés et a débouché sur la souche de VIH qu'on appelle VIH-1 du groupe M, où « M » signifie « majeur ». Ce groupe de VIH est arrivé aux États-Unis à la fin des années 1970 et est à l'origine de l'épidémie mondiale de VIH. Les autres groupes de VIH sont moins largement répandus : le groupe O, par exemple, touche presque exclusivement l'Afrique centrale et occidentale, où environ 100 000 personnes sont infectées.

Selon les estimations, un lymphocyte T auxiliaire infecté par le VIH produit entre 40 000 et 50 000 nouveaux virions. Il arrive que les cellules éclatent pour libérer les virions, mais elles peuvent aussi rester intactes. Dans ce cas, par quels autres mécanismes les lymphocytes T auxiliaires meurent-ils ? À plusieurs moments du cycle de vie du virus, les protéines virales peuvent déclencher des voies métaboliques qui conduisent à la mort de la cellule infectée. La cellule infectée peut aussi être repérée et tuée par les lymphocytes T cytotoxiques. Cependant, la grande majorité des lymphocytes T auxiliaires qui meurent lors d'une infection au VIH ne sont pas eux-mêmes infectés. Ils reçoivent par contre des signaux des cellules infectées qui les entourent quand ces dernières meurent, et ces signaux les poussent à s'auto-détruire.

Les cellules infectées ne commencent pas toutes immédiatement à produire de nouveaux virions. Certaines continuent simplement à se diviser, transmettant le virus présent dans leur

génomme aux cellules filles. Ces cellules sont appelées cellules infectées latentes. C'est à cause de ces cellules qu'il est (pour le moment) impossible d'éliminer complètement le VIH d'un corps humain infecté. Le virus est dissimulé dans ces cellules et échappe ainsi aux traitements disponibles à l'heure actuelle ainsi qu'au système immunitaire, puisque la surface de ces cellules ne comporte pas d'antigènes, jusqu'à ce qu'elles se remettent à produire de nouveaux virions.

Notre système immunitaire produit des anticorps et des lymphocytes T cytotoxiques dirigés contre le VIH, mais il ne parvient pas à suivre le rythme du virus, et ce pour plusieurs raisons. En premier lieu, ce sont précisément les cellules nécessaires à la réponse immunitaire que le VIH tue. Le corps produit de nouveaux lymphocytes T auxiliaires, mais il finit par se fatiguer et la production ralentit. En second lieu, le virus évolue au sein de l'organisme pendant l'infection, échappant ainsi à la réponse immunitaire. En effet, les mutations et les recombinaisons au sein de la po-

pulation virale donnent naissance à de nouvelles souches que les anticorps et les lymphocytes T cytotoxiques déjà présents ne reconnaissent plus. Le taux de mutation du VIH est très élevé. Cette caractéristique, associée à un taux de réplication lui aussi très élevé, entraîne l'apparition rapide de mutants. Ces mutants peuvent proliférer en paix, jusqu'à ce que le système immunitaire les reconnaisse et commence à produire de nouveaux anticorps et lymphocytes T cytotoxiques

adaptés. C'est une course aux armements entre le virus et notre système immunitaire, que ce dernier finit par perdre.

Une part très faible de la population (probablement moins de 1 %) est résistante au VIH. Une des protéines de la membrane de leurs lymphocytes T auxiliaires présente une forme différente en raison d'une mutation génétique, ce qui empêche le virus de pénétrer leurs cellules.

### Virus de l'herpès : cachés mais prêts à frapper de nouveau

Vous avez sans doute déjà entendu parler des virus de l'herpès : le virus *Herpes simplex* de type 1 (HSV-1) est responsable des boutons de fièvre sur vos lèvres et son cousin plus grave (HSV-2) cause des maladies sexuellement transmissibles. Peu de gens savent que la varicelle, une maladie infantile très courante, est également causée par un virus de l'herpès (le virus varicelle-zona).

Si les différents virus de l'herpès causent des maladies différentes, la plupart ont un point commun : une fois qu'on l'a, il est presque impossible de s'en débarrasser. La raison en est que pendant l'infection, un petit nombre de virus parviennent à se cacher dans des cellules et échappent ainsi au système immunitaire. Le virus peut ainsi demeurer dans le corps de l'hôte pendant toute la vie de ce dernier. La plupart du temps, il n'y a pas de symptôme. Cependant, de temps en temps, les virus « cachés » s'activent de nouveau et provoquent une nouvelle vague d'infection – un nouveau bouton de fièvre. Les virus de l'herpès sont très répandus dans la population humaine et presque tout le monde est porteur d'au moins une forme latente de ce virus.

Il est intéressant de noter que le virus varicelle-zona, dont les symptômes lors de la première infection sont ceux de la varicelle, est aussi responsable d'une autre maladie aux symptômes complètement différents lorsqu'il est réactivé. Après la guérison de la varicelle, le virus demeure dans les racines nerveuses, près de la colonne vertébrale. En principe, la varicelle a permis d'acquérir une immunité contre le virus. Toutefois, lorsque le système immunitaire est affaibli, par exemple à cause d'une autre maladie, du stress ou tout simplement de l'âge, le virus peut se réactiver et migrer de la racine nerveuse vers les terminaisons de l'épiderme, ce qui provoque des éruptions cutanées douloureuses. Cette maladie s'appelle le zona. Contrairement à la varicelle, où l'éruption cutanée concerne l'ensemble du corps, le zona ne touche généralement qu'une petite partie spécifique de l'épiderme. Une personne touchée par le zona ne peut pas transmettre la maladie à une autre personne. En revanche, elle peut transmettre le virus varicelle-zona, et la personne contaminée peut alors contracter la varicelle si elle ne l'a pas encore eue.

## Vaccins

La facilité avec laquelle les chercheurs peuvent mettre au point un vaccin contre une maladie d'origine virale et l'efficacité de ce dernier dépendent largement du potentiel évolutif des antigènes du virus. Le principe d'un vaccin est qu'il déclenche une réponse immunitaire équi-

valente à celle que déclencherait le pathogène, ce qui entraîne la production d'anticorps. Les vaccins peuvent par exemple contenir des virus « morts » ou des virus « vivants » mais suffisamment modifiés pour qu'ils soient inoffensifs (on les rend par exemple incapables de se reproduire à la température du corps humain).

Comme le virus de la rougeole est très stable,

il suffit de se faire vacciner une fois pour être immunisé à vie, ce qui a d'importantes implications. En effet, nous avons vu plus haut que le virus de la rougeole ne peut persister que dans une communauté de taille suffisante. Or la vaccination permet de réduire la taille effective de la communauté en réduisant le nombre de personnes sensibles. Cela signifie donc qu'il serait possible d'éradiquer le virus de la rougeole si suffisamment de personnes étaient vaccinées. Cette stratégie a d'ailleurs porté ses fruits pour un proche cousin de la rougeole, le virus de la peste bovine. En 2011, cette maladie a en effet été déclarée complètement éradiquée. C'est la deuxième fois dans l'histoire de l'humanité qu'un virus a été éradiqué grâce à la vaccination. Le premier virus à avoir été éliminé fut le dangereux virus de la variole, déclaré éteint en 1980.

À la différence de la rougeole, la grippe nécessite l'injection d'un nouveau vaccin chaque année. En général, le vaccin contient les antigènes de trois variantes du virus de la grippe. Les chercheurs repèrent les souches les plus susceptibles de se propager la saison suivante afin de déterminer les souches à intégrer au vaccin. Aucun vaccin n'a encore été trouvé pour le VIH, mais les scientifiques y travaillent. Une des difficultés qui se posent est l'immense diversité génétique du VIH. De plus, il est impossible de savoir à quoi devrait ressembler une réponse immunitaire réussie, puisqu'aucun cas n'a été observé. Heureusement, des médicaments très puissants ont été mis au point, ce qui permet de très bien contrôler le VIH.

Il est intéressant de noter que ce sont parfois les vaccins qui déclenchent l'évolution des virus. En présence d'un vaccin, les souches virales qui présentent des antigènes mutés sont favorisées par la sélection naturelle. En effet, contrairement à leurs ancêtres, les mutants peuvent se répliquer chez les personnes non vaccinées, mais aussi chez les hôtes vaccinés. Ils peuvent donc se propager plus rapidement au sein de la population hôte. L'apparition d'une résistance au vaccin est cependant rare. Une autre possibilité est que le virus évolue vers une version plus virulente, en particulier si l'immunité acquise grâce à la vaccination est imparfaite et laisse au virus le temps d'accomplir plusieurs cycles de réplication. L'at-

taque de la nouvelle souche virale est alors plus violente que celle de son ancêtre (par exemple, avec une réplication beaucoup plus rapide) et l'immunité acquise grâce à la vaccination n'est pas assez forte pour être en mesure de lutter. Par exemple, le virus responsable de la maladie de Marek, qui touche la volaille, est devenu plus virulent à la suite d'une série de campagnes de vaccination. Enfin, les virus atténués utilisés pour les vaccins « vivants » peuvent, dans de rares cas, acquérir des mutations qui les rendent pathogènes. Ce risque existe par exemple pour le vaccin contre la polio administré par voie orale. Il est donc possible que les virus évoluent à cause de la vaccination, mais ce risque est très faible et les immenses avantages de la vaccination l'emportent largement sur les risques.

La vaccination est également essentielle parce qu'elle ne nous protège pas seulement nous-même, mais aussi les autres membres de notre communauté. Si grâce au vaccin, nous ne développons pas d'infection, alors nous ne pouvons pas transmettre le virus à notre entourage, y compris à celles et ceux qui ne peuvent pas être vaccinés, par exemple parce que leur système immunitaire est affaibli par une maladie ou parce qu'ils sont trop jeunes pour avoir été vaccinés. Si chacun autour d'eux est vacciné, alors ces personnes plus vulnérables sont également protégées. Cela s'appelle *l'immunité de groupe*.

## Notre génome est marqué par les virus

Les interactions avec les virus ont façonné et façonnent encore notre génome de deux grandes manières. D'abord, les virus sont des pathogènes contre lesquels nous devons nous défendre. Il est donc évident qu'ils imposent une pression de sélection sur les gènes associés à notre système immunitaire. Mais les virus exercent aussi des pressions sur de nombreux autres gènes, parce qu'ils interagissent avec toutes sortes de protéines (par exemple celles qui sont présentes à la surface des cellules) et pas seulement avec les protéines liées à la réponse immunitaire.

L'autre mécanisme par lequel les virus ont modifié notre génome est plus direct. Comme

expliqué plus haut, certains virus peuvent s'insérer dans le génome de leur hôte. La plupart du temps, ils sont présents surtout à l'intérieur des cellules dites somatiques, c'est-à-dire les cellules autres que les gamètes. Cependant, en se propageant de cellule en cellule au sein de l'hôte, les virus parviennent parfois jusqu'aux cellules de la lignée germinale (ovules, spermatozoïdes). Dans ce cas, ils sont transmis aux enfants de cet individu, dont l'ensemble des cellules seront alors infectées. Un virus entré dans la lignée germinale et transmis verticalement aux générations suivantes est appelé virus endogène. Au début,

les virus endogènes peuvent toujours être libérés des cellules hôtes pour aller infecter de nouveaux hôtes. Avec le temps cependant, les gènes du virus accumulent des mutations et ils ne sont plus en mesure de produire des virions viables pouvant quitter la cellule hôte. Ces gènes viraux demeurent alors dans notre ADN sous forme de fossiles. Ces vestiges viraux constituent environ 8 % de notre ADN. C'est là que cela devient fascinant : certains de ces gènes d'origine virale donnent naissance à de nouveaux gènes humains qui accomplissent des tâches fondamentales de notre corps (voir encadré).

### La syncytine 1 : un gène essentiel d'origine virale

Le gène de la *syncytine 1*, un virus fossile, n'est exprimé que dans le placenta, où il joue un rôle crucial dans l'ancrage du placenta à l'utérus et donc dans la circulation des nutriments de la mère au fœtus. Les humains et d'autres primates, par exemple les singes, possèdent le même gène. On trouve des gènes similaires chez d'autres mammifères, comme les souris, les chats et les chiens. Cependant, ces derniers ne dérivent pas du même virus que le nôtre. Qu'est-ce que cela signifie ? Cela signifie qu'il y a eu plusieurs occurrences d'infections dans les différentes lignées de mammifères, chacune par des virus dont les gènes ont été récupérés par des hôtes différents pour remplir la même fonction ! Cependant, tous les mammifères ne présentent pas de gène analogue à la *syncytine*. À vrai dire, le fonctionnement du placenta varie beaucoup d'une espèce à l'autre, et cela s'explique sans doute par l'infection (ou la non infection) des espèces par des rétrovirus différents depuis l'apparition du placenta, et donc de la naissance (vivipare), il y a environ 130 millions d'années.

## Tirer parti des virus

Nous avons beaucoup parlé de la manière dont les virus nous rendent malades. Dans cette partie, nous expliquerons comment il est possible de tirer parti des virus pour *traiter et soigner* les maladies. Grâce aux connaissances scientifiques, nous faisons d'un ennemi un ami.

Peut-être avez-vous déjà entendu parler des maladies provoquées par certaines mutations génétiques. Par exemple, la drépanocytose (ou anémie falciforme), une maladie très pénible et très grave, est causée par la mutation d'un unique nucléotide du gène de l'hémoglobine. De ce fait, les personnes atteintes de cette maladie présentent des globules rouges mal formés, ce qui entrave le transport de l'oxygène dans le sang. Elles ont ainsi souvent besoin de transfusions sanguines.

Que se passerait-il si nous pouvions remplacer ou compléter ce gène défaillant par une

copie fonctionnelle et non-mutée ? Il n'est pas nécessaire de modifier le gène dans toutes les cellules du corps, mais seulement là où les globules rouges sont produits, autrement dit dans la moelle osseuse. C'est là que se trouvent les cellules souches hématopoïétique, qui se divisent en permanence pour produire toutes sortes de cellules sanguines. Si l'on pouvait remplacer même en partie les cellules souches d'un patient atteint de drépanocytose par des cellules souches comportant un gène sain, le patient serait guéri définitivement. L'un des moyens d'y parvenir est la greffe de moelle osseuse prélevée chez un individu sain. Toutefois, on ne parvient à trouver des donneurs compatibles que pour 20 % des patients, parce que le système immunitaire rejette souvent le greffon étranger. Il serait bien mieux de pouvoir modifier directement les cellules souches des patients. Et c'est là que les virus entrent en scène.

Comme nous l'avons indiqué plus haut, les rétrovirus s'intègrent au génome de leur hôte. La *thérapie génique* exploite cette propriété. Les chercheurs ont conçu une thérapie pour soigner la drépanocytose en créant un virus artificiel dont le génome contient une version saine du gène de la bêta-globine. Ce virus artificiel est dérivé du VIH, mais les chercheurs l'ont rendu complètement inoffensif grâce à de nombreuses modifications (il ne peut même pas se répliquer au sein des cellules). Pour traiter les patients atteints de drépanocytose, les médecins leur prélèvent de la moelle osseuse et laissent le virus artificiel infecter les cellules souches extraites. Les cellules ne sont pas endommagées et sont dorénavant porteuses d'une version saine du gène. Les médecins réinjectent ensuite les cellules souches prélevées. Un garçon âgé de 13

ans a ainsi été soigné en 2014. Dans le rapport rédigé quinze mois après le traitement, les chercheurs et les médecins indiquaient que le jeune garçon avait toujours suffisamment de globules rouges sains et n'avait plus besoin de transfusions sanguines !

## Conclusion

Les virus sont intrinsèquement liés à l'histoire et l'évolution de l'homme et ils affectent nos vies de multiples manières. Ils se sont adaptés pour proliférer dans nos corps et se propager d'un individu à un autre, et ils ne cessent d'évoluer. Dans cet article, nous n'avons fait qu'entrevoir une petite partie de leur monde. Il reste beaucoup à découvrir sur cette forme omniprésente de vie – ou de non-vie.

## D'autres ressources utiles (en anglais)

- Une vidéo bien faite sur l'origine des virus : [www.youtube.com/watch?v=X31g5TB-MRo](http://www.youtube.com/watch?v=X31g5TB-MRo)
- Au sujet du virus de la grippe : [www.youtube.com/watch?v=Rpj0emEGShQ&t=7s](http://www.youtube.com/watch?v=Rpj0emEGShQ&t=7s)
- Au sujet du cycle de vie du VIH : [www.hhmi.org/biointeractive/hiv-life-cycle](http://www.hhmi.org/biointeractive/hiv-life-cycle)
- Informations du CDC sur la vaccination contre la grippe : [www.cdc.gov/flu/about/season/vaccine-selection.htm](http://www.cdc.gov/flu/about/season/vaccine-selection.htm)
- Un très bon livre sur les virus, si vous êtes passionnés : Carl Zimmer (2015). *A Planet of Viruses* (2nd edition). Chicago and London : The University of Chicago Press.

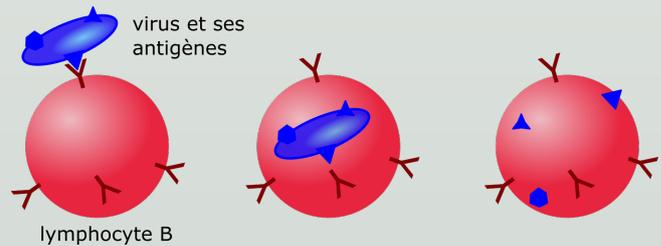
## Comment le système immunitaire combat et se souvient des agents pathogènes

Le système immunitaire humain est très complexe : il fait appel à de nombreux types de cellules, molécules, étapes et voies métaboliques. Nous expliquons ici les principes de base de la production et du maintien d'un composant essentiel de notre système immunitaire adaptatif, les anticorps.

Les anticorps inactivent le virus en s'accrochant à ses antigènes. On dit qu'ils sont spécifiques, c'est-à-dire qu'un anticorps donné ne peut reconnaître qu'un antigène spécifique. Lorsque nous sommes infectés par un nouveau virus que nous n'avons encore jamais rencontré, nous ne disposons pas encore des anticorps adéquats. Cependant, notre système immunitaire est capable de les fabriquer, c'est pourquoi nous appelons cette partie de la réponse immunitaire « adaptative ». Comment cela fonctionne-t-il ?

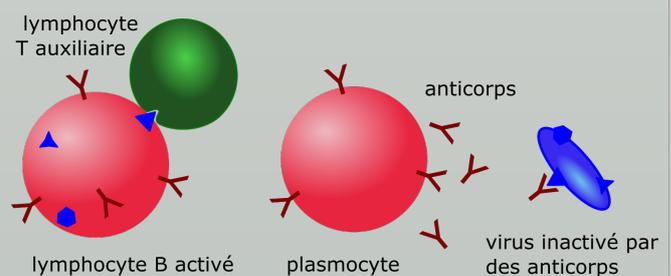
Deux types importants de cellules du système immunitaire sont impliqués dans la production des anticorps : les *lymphocytes B* et les *lymphocytes T auxiliaires*. Les lymphocytes B sont produits dans la moelle osseuse, tandis que les lymphocytes T auxiliaires sont produits dans le thymus. Nous produisons de nouveaux lymphocytes B et T auxiliaires constamment pendant des décennies, puis la production finit par diminuer avec l'âge. Les taux élevés de recombinaison somatique au cours de leur production a pour conséquence une immense diversité de ces cellules. Vous verrez dans un instant pourquoi cette diversité est cruciale.

Les lymphocytes B circulent dans le corps « à la recherche » d'agents pathogènes. Les récepteurs présents à leur surface leur permettent de se lier aux antigènes viraux. Un lymphocyte B donné ne peut se lier qu'à un antigène spécifique. Et pourtant, grâce à l'immense diversité de nos lymphocytes B, il est très probable que nous en possédions qui soient capables de se lier aux antigènes présents, au moins faiblement. Une fois que le lymphocyte B s'est attaché à l'antigène, il l'engloutit, le découpe en petits morceaux et en présente certains à sa surface.



Un lymphocyte T auxiliaire, qui circule également dans le corps, se fixe alors aux antigènes présentés à la surface du lymphocyte B, ce qui l'« active ». Là encore, un lymphocyte T auxiliaire donné ne peut se lier qu'à un antigène spécifique ; la diversité de ces cellules est donc également importante.

Une fois activé, le lymphocyte B commence à produire des anticorps. Cependant, ces premiers anticorps ne se lient souvent que faiblement aux antigènes viraux (ils ressemblent beaucoup aux récepteurs des lymphocytes B). Le lymphocyte B subit donc plusieurs cycles de réplication avec des taux de mutation très élevés et la variante qui se lie le plus fortement aux antigènes est sélectionnée. Il en résulte une lignée de deux types de lymphocytes B : les plasmocytes et les lymphocytes B à mémoire. Les plasmocytes sont les cellules qui produisent les anticorps parfaits.



Les plasmocytes et les lymphocytes B à mémoire peuvent perdurer longtemps. Les plasmocytes continuent de produire des anticorps, et lorsque l'agent pathogène nous attaque à nouveau, nous sommes prêts à le combattre rapidement, avant qu'il ne provoque une infection. Si la concentration des anticorps n'est pas suffisante pour éliminer le pathogène, les lymphocytes B à mémoire peuvent être réactivés pour produire de nouveaux plasmocytes.