

Introduction

María-Carla SALEH¹ et Félix Augusto REY²

¹ *Unité Virus et Interférence ARN, Institut Pasteur, Université Paris Cité, CNRS,
Paris, France*

² *Unité de virologie structurale, Institut Pasteur, Université Paris Cité, CNRS, Paris, France*

Les virus sont omniprésents et ont joué un rôle majeur dans l'évolution de la vie sur terre. Sans virus, la vie ne serait certainement pas telle que nous la connaissons. Virus et cellules sont intimement liés : l'invasion d'une cellule est obligatoire pour leur reproduction et leur perpétuation dans la nature. L'origine des virus remonte en effet à l'origine de la vie, qui a émergé à partir de molécules primitives d'acide nucléique autorépliquées. Les virus les plus étudiés sont ceux qui provoquent des maladies chez l'homme, les animaux ou les plantes, mais ces virus pathogènes ne sont qu'un épiphénomène dans le tableau global de l'origine et de l'évolution de la vie. Pour la plupart, chaque virus a évolué avec son hôte, pour lequel il ne provoque pas de maladie. La pathogénicité virale est le plus souvent le résultat d'un changement de contexte, comme l'infection d'un nouvel hôte au sein duquel ce virus n'a pas évolué et ne s'est donc pas adapté. Un bon exemple est constitué par les virus zoonotiques, comme le virus Ebola ou l'actuel coronavirus responsable de la pandémie de Covid-19, qui sont des virus de chauve-souris et ne provoquent pas de maladie chez leur hôte naturel.

Les virus possèdent un génome codant pour toutes les informations nécessaires à leur perpétuation dans la nature. Certains virus ont un génome petit, tandis que d'autres ont un très grand génome. Baltimore a introduit une classification en différents groupes basés sur la manière dont le génome viral produit l'ARN messager une fois à l'intérieur de la cellule, de sorte qu'il puisse être traduit en protéines virales (Baltimore 1971). Il existe sept groupes de virus selon ce critère, les plus simples appartenant au groupe avec un génome d'ARN simple brin à sens positif (+ARNsb) (groupe IV dans la classification de Baltimore), qui peut être directement traduit par les ribosomes d'une cellule.

Virologie,

coordonné par María-Carla SALEH et Félix Augusto REY. © ISTE Editions 2022.

Aucune étape de transcription n'est nécessaire pour ces virus, dont le génome nu est infectieux, contrairement aux virus à ARN des autres groupes. L'une des enzymes codées par le virus est une polymérase capable de répliquer l'ARNsb génomique pour fabriquer davantage de descendants à l'intérieur de la cellule, qui est normalement dépourvue d'activité ARN polymérase dirigée par l'ARN.

La réplication des virus du groupe IV a lieu dans le cytoplasme de la cellule. Les virus des autres groupes nécessitent une transcription de leur génome pour produire les ARN messagers. La plupart d'entre eux codent pour une polymérase virale, qui doit d'abord transcrire le génome en ARN messagers pour synthétiser les protéines virales. Cette transcriptase est délivrée dans la cellule associée à l'ARN viral, qui n'est pas infectieux autrement. Après le cycle initial de transcription, la réplication s'ensuit, c'est-à-dire la synthèse d'une plus grande quantité d'ARN génomique – souvent à l'aide de la même polymérase codée par le virus, qui possède une double activité de transcriptase et de réplacase – pour être incorporée dans de nouvelles particules virales. Pour les virus des groupes VI et VII de Baltimore, la polymérase virale est une « transcriptase inverse » (TI). Dans le groupe VI, le génome est une molécule +ARNsb qui n'est pas utilisée comme messenger, mais qui est transformée par la RT en ADN double brin (ADNdb), qui gagne alors le noyau cellulaire et s'intègre au génome de la cellule hôte pour être transcrit par des polymérases cellulaires. Dans les virus du groupe VII, le génome est une molécule d'ADN qui est maintenue en tant qu'épisome dans le noyau de la cellule infectée (c'est-à-dire qu'elle n'est pas intégrée au génome de l'hôte), sous la forme d'un ADN circulaire enroulé en spirale (ADNcc), comme dans le virus de l'hépatite B (VHB). Ce génome d'ADN est transcrit par des polymérases cellulaires et le transcrit résultant, appelé ARN pré-génomique (ARNp), est incorporé avec la RT dans les particules virales nouvellement formées. Une fois dans la particule, la RT transforme l'ARNp en ADNdb linéaire qui sera utilisé pour infecter d'autres cellules.

Cet ouvrage compile plusieurs exemples de la diversité des virus. Il décrit en détail la réplication des virus des groupes I, II, III et V de la classification de Baltimore, qui n'ont pas été mentionnés ci-dessus. Dans le chapitre 1, Lindsey Costantini et Blossom Damania traitent de la réplication des virus à ADN, qui appartiennent aux groupes I (virus à ADNdb) et II (virus à ADNs) ainsi qu'au VHB (groupe VII) mentionné plus haut. La plupart de ces virus se répliquent dans le noyau de la cellule, mais il existe des exceptions, comme les poxvirus. Leur chapitre met également en évidence les caractéristiques spécifiques de certains des virus à ADN à l'origine de maladies graves chez l'homme, notamment les virus dits oncogènes, en montrant que certains s'intègrent dans le génome de l'hôte, mais que d'autres restent sous forme d'épisomes. Au chapitre 2, Michelle Arnold, Albie van Dijk et Susana López analysent le cycle de vie des virus du groupe III, dont le génome à ARNdb est toujours contenu dans une capsidie protéique icosaédrique. Cette coque protéique protège ces virus de la détection de leur génome par la cellule. En effet, l'ARNdb n'est pas normalement présent dans une cellule, et constitue donc un motif moléculaire associé à un agent pathogène (PAMP) qui est reconnu par

des récepteurs qui déclenchent le système immunitaire inné de l'hôte. Pour cette raison, tous les virus à ARN ont développé des moyens d'isoler leurs compartiments de réplication, dans lesquels des molécules de ARNdb transitoires se forment sans être exposées en tant que PAMPs.

Dans le chapitre 3, Rachel Fearn décrit la réplication des virus du groupe V, qui ont un génome à ARNsb de sens négatif en complexe avec une protéine virale (appelée « N » pour nucléoprotéine) qui polymérise tout le long du génome et est associée à une polymérase virale. Cette polymérase est utilisée d'abord pour la transcription et ensuite pour la réplication. Si la plupart de ces virus se répliquent dans le cytoplasme, certains gagnent le noyau pour se répliquer, par exemple le virus de la grippe. Ce chapitre décrit également la réplication de l'un des plus petits virus infectant l'homme, le virus de l'hépatite delta (HDV). Bien que possédant un génome ARNsb sens négatif, il est si petit qu'il ne code pas pour une polymérase ni pour une protéine de capsid : il utilise plutôt la capsid et la protéine d'enveloppe d'un VHB co-infectant pour se propager à d'autres cellules. Pour sa réplication, le génome du VHD entre dans le noyau et coopte l'ARN polymérase II cellulaire, qui normalement ne transcrit que l'ADN, pour sa propre transcription et réplication. Il s'agit d'une capacité remarquable de ce virus à faire fonctionner les enzymes cellulaires d'une manière différente pour assurer sa réplication.

Pour assurer leur réplication, les virus détournent les voies métaboliques de la cellule afin de fabriquer leur progéniture, tout en convertissant la cellule en une usine de production de nouveaux virions. Au cours de l'évolution, cependant, il existe une constante poursuite dans laquelle les cellules se défendent – ou plus précisément, l'organisme entier se défend, en sacrifiant les cellules infectées afin que l'organisme survive dans son ensemble. Les récepteurs de reconnaissance des formes étrangères à la cellule (PRR) détectent les PAMP pour déclencher une réponse immunitaire innée qui conduit à la mort et à l'élimination de la cellule infectée. Les virus ont à leur tour développé des moyens de contrer cette détection. Au chapitre 4, Rachel Netzband et Cara Pager décrivent les importantes modifications épigénétiques des acides nucléiques viraux qui les font ressembler à l'ARN cellulaire et ainsi éviter – ou limiter – leur détection par les PRR. D'autre part, il est dans l'intérêt du virus d'éviter de tuer son hôte. Dans ce contexte, Carolina López décrit au chapitre 5 des particules interférentes défectueuses générées par des délétions ou d'autres défauts dans le génome viral répliqué, qui servent, paradoxalement, à déclencher l'immunité innée de la cellule. Cet équilibre délicat permet au virus de devenir persistant, avec une réplication maintenue uniquement à un niveau basal, protégeant son hôte mais assurant sa viabilité dans le temps. Il s'agit là d'une autre illustration de l'interaction constante entre virus et cellule au cours de l'évolution, s'adaptant mutuellement dans une course qui n'est pas sans rappeler celle de la Reine rouge dans la fiction de Lewis Carrol intitulée *De l'autre côté du miroir* (1871), courant constamment pour pouvoir se maintenir sur place...

À travers leur évolution, les virus ont développé des moyens très spécifiques et sophistiqués d'interagir avec leur hôte. Au chapitre 6, Matthew Phillips, Bria Dunlap, Megan Baldrige et Stephanie Karst illustrent comment les virus entériques exploitent la flore intestinale pour accroître leur pouvoir infectieux. Ils se lient aux polysaccharides bactériens ou à d'autres structures avec une grande affinité et spécificité afin de les utiliser comme véhicule pour atteindre leurs cellules cibles dans l'épithélium intestinal. De même, les virus transmis par des arthropodes vecteurs – notamment des insectes ou des tiques qui se nourrissent du sang de vertébrés ou de la sève de plantes – ont développé des moyens très efficaces et spécifiques d'interagir avec le vecteur afin d'être transportés et de maximiser leurs chances de trouver de nouveaux hôtes non infectés – animaux vertébrés ou végétaux. Un exemple est décrit au chapitre 7 par Swapna Rajarapu, Diane Ullman, Marilyne Uzest, Dorith Rotenberg, Norma Ordaz et Anna Whitfield, qui ont analysé les interactions des virus des plantes avec leurs insectes vecteurs. Certains virus ont développé des moyens très efficaces pour se fixer à la pièce buccale de l'insecte pendant qu'il se nourrit dans une plante infectée pour être transportés vers d'autres plantes sensibles. Certains virus des végétaux se répliquent dans leur vecteur et modifient le comportement de l'insecte, de sorte qu'il soit davantage attiré par des plantes hôtes non infectées, ce qui facilite la propagation de l'infection. Dans leur chapitre, ces auteurs abordent également le rôle des endosymbiontes bactériens dans la transmission verticale des virus au sein de l'espèce vectrice, comme moyen de maintenir le virus même en l'absence de plantes hôtes.

Les deux derniers chapitres illustrent l'évolution des virus dans le cadre global de l'évolution de la vie sur terre, décrivant comment les virus évoluent en réponse aux changements de leurs hôtes et de leurs vecteurs. Enfin, au chapitre 8, Rachele Cagliani, Alessandra Mozzi, Chiara Pontremoli et Manuela Sironi concluent ce volume par une analyse de l'évolution des virus infectant les humains et connus pour leur importance médicale. Elles considèrent sous un angle différent de nombreux virus mentionnés dans les chapitres précédents, décrivant les sources de leur diversité génétique, leur évolution par rapport à leur spectre d'hôtes, et les virus zoonotiques responsables de crises de santé publique tels que les virus de la grippe, les coronavirus et plusieurs rétrovirus, dont le VIH1.

Les chapitres présentés dans ce livre ont été écrits essentiellement par des femmes. À notre manière, ce livre est un hommage aux talentueuses femmes qui ont contribué à l'étude des virus au cours du siècle dernier. L'étude des virus et l'impact de ces études pour faire avancer la biologie contemporaine ont été marqués par ces personnes qui ont dû combattre les stéréotypes faisant que femmes et hommes ne sont pas égaux dans les chances d'assouvir leur soif de connaissance. Pour avoir la carrière qu'elles souhaitaient, pour avoir accès à l'éducation, pour emprunter des chemins peu communs, elles ont enfreint des règles, elles ont souvent travaillé seules (sans financement et sans reconnaissance) mais elles ont cru en elles lorsque d'autres en doutaient. La créativité, la

persistance et l'amour de la découverte ont été les meilleurs outils dont elles disposaient pour apporter des contributions de tout premier plan.

Peu de personnes savent que c'est une femme scientifique qui a réussi pour la première fois à cultiver un virus *ex vivo* et à l'étudier dans des conditions de laboratoire. Les travaux de l'étonnante Edna Steinhardt (1874-1941) ont ainsi changé la virologie. En 1913, elle a publié une étude (Steinhardt *et al.* 1913) portant sur la culture du virus de la vaccine (appartenant à la famille des poxvirus) dans la cornée et autre tissus de cobayes afin de produire de nouveaux virions et de les suivre en dehors du corps humain. Son héritage est l'un des plus importants pour la virologie moderne.

Et que dire de June Almeida (1930-2007)? La femme qui a découvert le premier coronavirus ! Elle a quitté l'école à l'âge de 16 ans avec peu d'éducation formelle mais a trouvé un emploi de technicienne de laboratoire en histopathologie à l'Infirmierie royale de Glasgow. C'est au Canada, à l'Institut du cancer de l'Ontario, que le docteur Almeida a développé ses compétences exceptionnelles avec un microscope électronique. En 1964, Almeida est recrutée par la St Thomas's Hospital Medical School de Londres. Elle a mis au point une méthode permettant de mieux visualiser les virus en utilisant des anticorps pour les agglutiner. En 1966, elle a identifié un groupe de virus (Almeida et Tyrell 1967), baptisé coronavirus en raison de la couronne ou du halo qui l'entoure sur l'image virale, dans les lavages nasaux de volontaires atteints de rhume.

Encore aujourd'hui, malgré des campagnes massives de sensibilisation et d'éducation, les femmes de sciences ne représentent que 29 % (selon les Nations unies) des chercheurs dans le monde, et leur travail obtient rarement la reconnaissance qu'il mérite. L'égalité réelle entre genres et l'accès des femmes à la science sont une quête permanente qui nous concerne tous. Lorsque le groupe éditorial nous a demandé de préparer un nouvel ouvrage sur la virologie, nous avons choisi de donner la parole aux femmes virologues de notre temps. Il s'agit d'une petite contribution et d'un petit pas vers l'égalité mais nous voulons, à travers ces huit chapitres, applaudir, reconnaître à grandes voix la bataille quotidienne des femmes scientifiques du monde entier.

Ce volume a été rédigé et édité pendant la première année de la pandémie de SARS-coronavirus-2. À l'origine, nous avons prévu des contributeurs pour chaque groupe de virus de la classification de Baltimore, ainsi que des chapitres spéciaux consacrés à l'exploration des nouvelles frontières de la virologie (épidémies zoonotiques, bactériophages, virome humain, etc.). Ces chapitres ne sont pas représentés car ces femmes virologues sont les mêmes investigateurs, directeurs de département, mères, filles, partenaires, frères et sœurs, survivants du cancer, qui ont vu leur monde bouleversé par la Covid-19. Les priorités ont été remises à zéro pour nous tous, et les dés ont été jetés à nouveau. Il ne pourrait être plus opportun de vous présenter ce livre, certes incomplet mais certainement remarquable par la qualité de ses contributeurs, d'écrire sur les virus alors qu'un virus

a arrêté le monde en nous rappelant à tous qu'il reste encore beaucoup à faire pour parvenir à l'égalité dans la science et dans tous les aspects de la vie.

Bibliographie

- Almeida, J.D. and Tyrrell, D.A. (1967). The morphology of three previously uncharacterized human respiratory viruses that grow in organ culture. *J. Gen. Virol.*, 1(2), 175–178.
- Baltimore, D. (1971). Expression of animal virus genomes. *Bacteriol. Rev.*, 35, 235–241.
- Steinhardt, E., Israeli, C., and Lambert, R.A. (1913). Studies on the cultivation of the virus of vaccinia. *J. Infect. Dis.*, 13(2), 294–300.