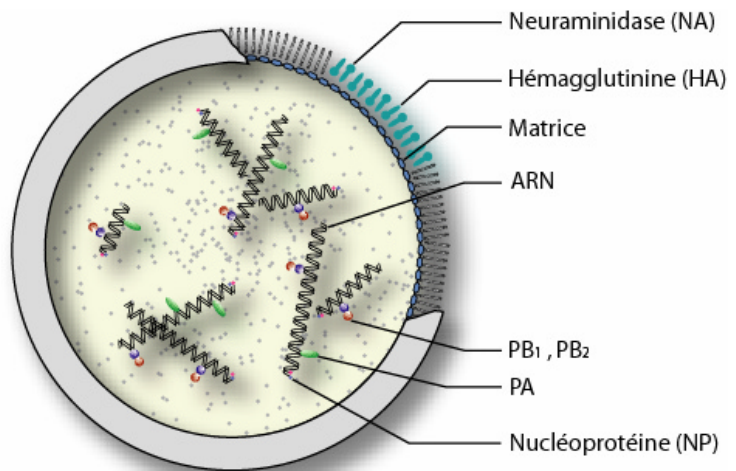


Les Myxoviridae

Deux sous-familles : Les Orthomyxoviridae et les Paramyxoviridae classés selon 3 critères (taille, réplication, et si le génome est segmenté ou pas).

Les orthomyxovirus sont aussi appelés les multinégaviridae (génome segmenté), les paramyxovirus sont eux, appelés mononégaviridae.

Représentation schématique d'un Myxovirus

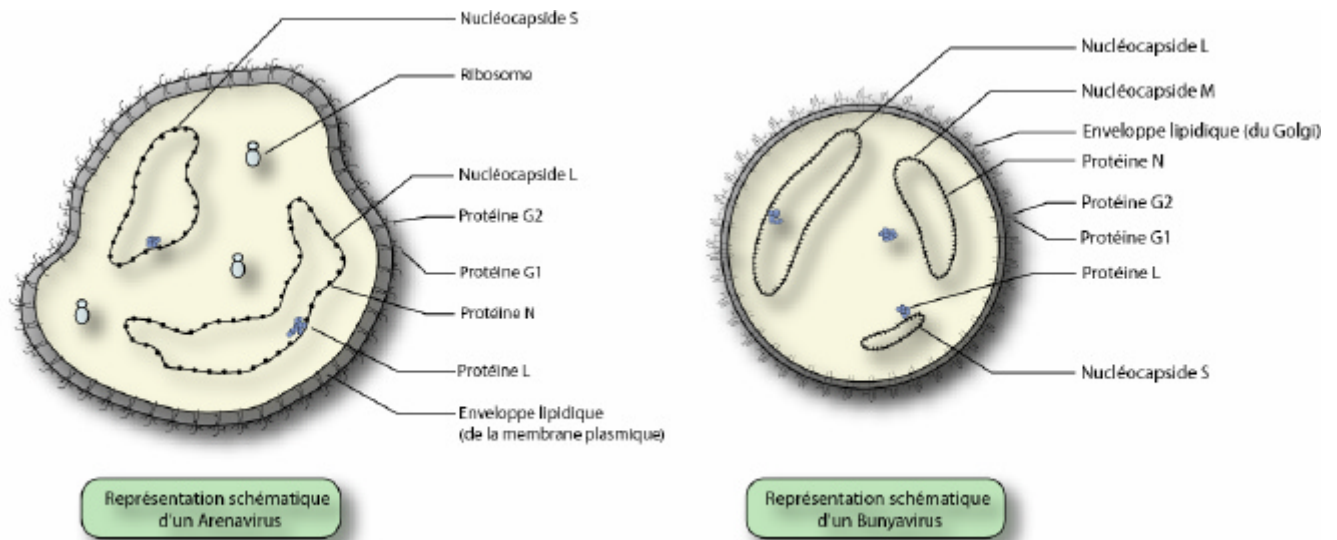


	Représentants	Sous représentants	Taille	Réplication de l'ARN	Génome
Orthomyxo	<i>Influenzavirus</i>		Particule: 80-120nm Diamètre du core: 9nm Fortement pléiomorphes	Nucléaire	Segmenté Simple brin ARN (-)
Paramyxo	<i>Paramyxovirus</i>	Parainfluenzavirus 1-4 Virus Sendai (souris) Newcastle Disease Virus	Particule: 125-250 nm Diamètre du core: 18 nm Quelques uns pléiomorphes	Cytoplasmique	Non segmenté Simple brin ARN (-)
	<i>Morbillivirus</i>	Rougeole Virus de la maladie de Carré (chiens)			
	<i>Pneumovirus</i>	Respiratory Syncytial RSV Bovin			

1. Orthomyxoviridae

Ils ont des cycles rapides ou lents. Composés d'ARN (-), leur stratégie est variée. Cette ARN (-) est transcrit en ARN (+) par une ARN pol/ARN dépendante. Ces virus sont composés d'un grand nombre de familles, il y a :

- Les myxoviridae (virus de la grippe). Les virus A et B comporte 8 segments, le virus C n'en a que 7.
- Les Bunyaviridae : génome composé de 3 segments.
- Arenaviridae. (*arena* = sable)



? Arenaviridae

Ils sont répartis dans le monde entier. Les principaux sont le LCM (Chorioméningite Lymphocytaire) et Lassa (récemment médiatisé). Ils infectent les mammifères (rongeurs, hommes, excréments de rongeurs), elles sont graves et parfois mortelles.

? Bunyaviridae

Ils sont divisés en 5 genres Bunya, Phlebo, Nairo, Hanta, Tospo (tospo= virus de plante). Ils provoquent des fièvres hémorragiques et sont les causes d'épidémies les plus graves. Beaucoup ne vont rien donner (céphalées, douleurs musculaires).

? Myxoviridae

Ce virus est principalement humain.

1.1. Morphologie

Ce sont des virus enveloppés, ils possèdent des spicules (hémagglutinine et neuraminidase). Elles sont souvent associées à une membrane composée d'une ou deux protéines : les protéines matricielles. Le complexe de la transcriptase varie en fonction des virus.

Les Bunyavirus sont de forme régulière et contiennent 2 segments. Les Arénavirus sont pléiomorphes avec 3 segments. Les gros polysomes ressemblent à des grains de sable (d'où « arena »).

Les arena sont constitués de segments mais ont d'autres ARN que ceux présents. Ce sont les ARNr 18S et 28S et les 4S et 7S associés aux polysomes. Ils récupèrent d'autres messagers et des nucléoprotéines associées à un ADN viral mais de polarité opposée, ce sont des antigénomes.

On a 2 molécules appelées L et S (Large et Small) (S=3.5 Kb et L=7Kb). Chez les bunya, 3 fragments S, M et L sont présents, ils ne possèdent pas d'ARNr. L est un peu plus petit (6.5Kb) sauf chez les Neroviridae (13Kb). M est homogène (3.5-4.2 Kb) et S (850-950 Kb).

Chez les autres (Phlebo...), les tailles sont doubles. Les ARN génomiques sont associés à la protéine M. Il y a quelques copies de la protéine L ce qui forme les RNP (RiboNucléoProtéines).

La circularisation est de type pseudocercle (séquences complémentaires en 5' et 3'), on peut observer une structure hélicoïdale.

Plusieurs protéines structurales majeures chez aréna et bunya :

- Protéine N : Rôle de polymérase, Poids moléculaire élevé.
- Protéines G₁ et G₂ : Glycoprotéines.
- Protéines H_A (Hémagglutinine) et N_A (Neuraminidase).
- Protéine de membrane : M1
- Protéine L (> en taille à N) : fait partie d'un complexe polymérasique avec N.

Au niveau du complexe ribonucléique, on a 3 autres protéines P : PB, PB2, PA.

Composition du génome

L'organisation va varier d'un virus à l'autre. Il peut y avoir une protéine en plus de M1, c'est M2, cela dépend du virus. Le type B n'a que M1 alors que A possède M1 et M2.

Segment	1	2	3	4	5	6	7	8
Type A	PB1	PB2	PA	HA	NP	NA	M1+M2	NS1+NS2
Type B	PB1	PB2	PA	HA	NP	NA+NB	M1+M2	NS1+NS3
Type C	PB1	PB2	PA	Glyc*	NP		M1 + ...	NS1+NS4

*Glyc possède la fonction HA et NA

Les séquences terminales 5' et 3' sont très conservées (au sein des différents genres).Le réassortiment complique les études génétiques.

Chez les Arénavirus, le segment S code pour la protéine N et Gpc (les glycoprotéines) par stratégie ambisens et L code pour L mais aussi Z (des doigts de zinc). Chez les Bunyavirus, L donne L, S donne principalement N mais, par stratégie ambisens, peut donner aussi des protéines NS (Non Structurales). Pour le segment M, on peut avoir G1, G2 et NSm (Non Structural M).

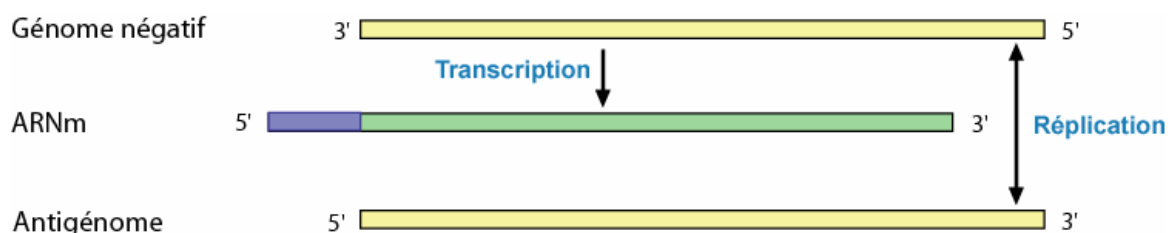
Dans le cas des myxovirus, on a 7-8 fragments. Le type C a son fragment 6 qui possède une activité HA et NA.

1.2. Mécanismes de la transcription

Transcription primaire

Les étapes classiques sont retrouvées : absorption, pénétration, décapsidation (pour les virus enveloppés) ce qui assure la synthèse des messagers primaires. Ces messagers primaires ne sont pas des copies exactes du génome.

Il y a une étape qui permet de synthétiser ces messagers. Il y a une partie supplémentaire coté 5' de ces messagers et une partie manquante en 3'. La réplication du génome (-) va donner un antigénome d'ARN.



La synthèse de l'antigénome se fait à base d'une RNAPol/RNAdépendante, c'est une transcriptase secondaire. Krug a montré que l'amorce pour synthétiser l'ARN I est fournie par des morceaux d'ARN cellulaire. Cette amorce correspond aux 10-15 premiers nucléotides (provenant de la dégradation d'ARNm cellulaires dégradés par les ribonucléases) des ARN coiffés cellulaires. Cela a été mis en évidence chez tous les autres myxovirus (bunya et aréna). Pour servir d'amorce, il faut absolument la coiffe. Il y a un site spécifique de reconnaissance qui sert aussi dans la fixation de la coiffe sur le PB2. Ce PB2 va posséder une activité endonucléasique pour se débarrasser de la coiffe cellulaire. Il coupe entre le 10^{ème} et le 15^{ème} nucléotide mais coupe toujours après une base purique. La transcription a été étudiée et l'on s'est aperçu qu'il y a en général (chez les myxovirus) que le 1^{er} nucléotide incorporé est un G. PB1 va assurer l'élongation. (Dans le complexe de transcriptase, il y a 3 protéines.). Les signaux de polyadénylation et de terminaison sont situés entre 17 et 22 nucléotides de l'extrémité 5'.

Chez les Bunya et Arena.

La transcriptase va d'abord synthétiser des messagers mais ne vont pas être adénylées en 3' et en 5', il y aura une coiffe. L'amorce sera de 1 à 5 nucléotides de plus chez les Arena et 15 à 18 nucléotides chez Bunya.

Même s'il n'y a pas de polyA en 3', il y a quand même arrêt de la transcription 60 à 120 nucléotides avant la fin de la matrice.

Stratégie ambisens.

Il y a une 1^{ère} transcription avec une coiffe cellulaire. L'autre partie est transcrite à partir de l'antigénome.



Différence entre les familles : Bunya et Arena

Chez Bunya et Arena, tout le cycle est cytoplasmique alors que chez les myxovirus, la transcription est nucléaire. Le virus de la grippe a sa multiplication qui est fonction de la division cellulaire ce qui est normal puisqu'il a besoin de coiffes cellulaires néosynthétisées. Cette méthode ne marche pas chez les bunya qui eux, récupèrent tout ce qu'ils trouvent ce qui créé au final des fièvres hémorragiques et une grande production virale.

Transcription des antigénomes

Dans les cellules, on a vu 2 classes d'ARNc au génome viral. Les messagers et les antigénomes comportent une extrémité triphosphate. La synthèse d'antigénome va requérir les protéines NS (Non Structurale). Ces facteurs joueraient le rôle de protéines d'antiterminaison. La protéine NP, quand elle est libre, pourrait jouer ce rôle d'antiterminaison.

Les Arenavirus possèdent en 5', que ce soit génome ou antigénome, il y a un G additionnel en 5' (non lié).

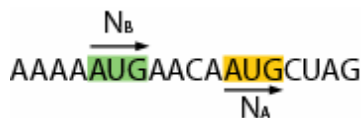
Les stratégies d'expression des messagers

On aura des messagers monocistroniques, bicistroniques, en tandem, messagers provenant d'épissages multiples, phénomène d'editing (rajout d'un ou plusieurs nucléotides après transcription), changement du cadre de lecture.

Les messagers monocistroniques

Un ARN code pour une protéine qui va être clivée par la suite. (Ex : picornavirus). Dans le segment N des Bunyavirus, on a un précurseur qui sera clivé pour donner G1 et G2. Chez les Phlebovirus, un précurseur donnera G1, G2 et NSm. Chez les Arénavirus, on a Gpc qui sera sous clivé en G1 et G2.

Les messagers bicistroniques (fragment 6 des virus type B)



Dans ce cas, une même molécule d'ARN va pouvoir synthétiser 2 protéines distinctes (NA et NB) par des AUG alternatifs.

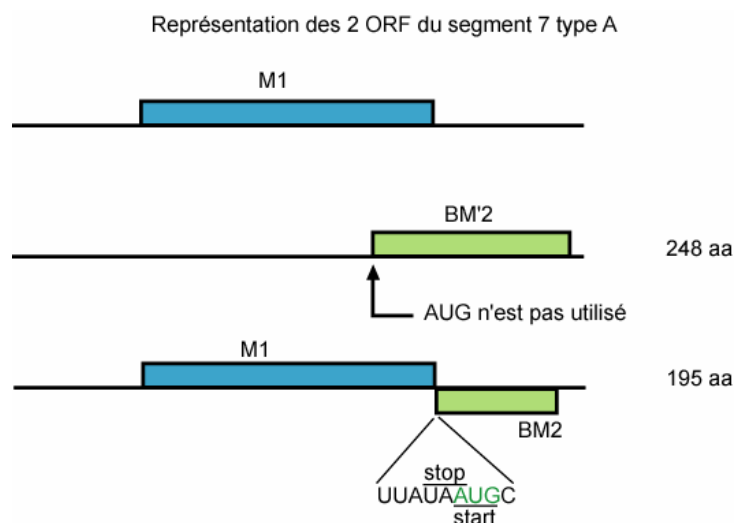
Il va se poser un problème de structure tridimensionnelle car plusieurs démarrages seront possibles.

Les cistrons en tandems (fragment 6 du virus type B)

Dans le segment 7 des myxovirus, on a 2 cadres de lecture chevauchants. La lecture du 2^{ème} ORF va se trouver juste après le codon STOP de la 1^{ère} phase :

L'AUG de BM qui fait partie de M₁ n'est pas utilisé. L'autre AUG se trouve en fin de M₁. Les ribosomes passent le 1^{er} AUG, buttent un peu sur le STOP et repartent pour synthétiser BM₂.

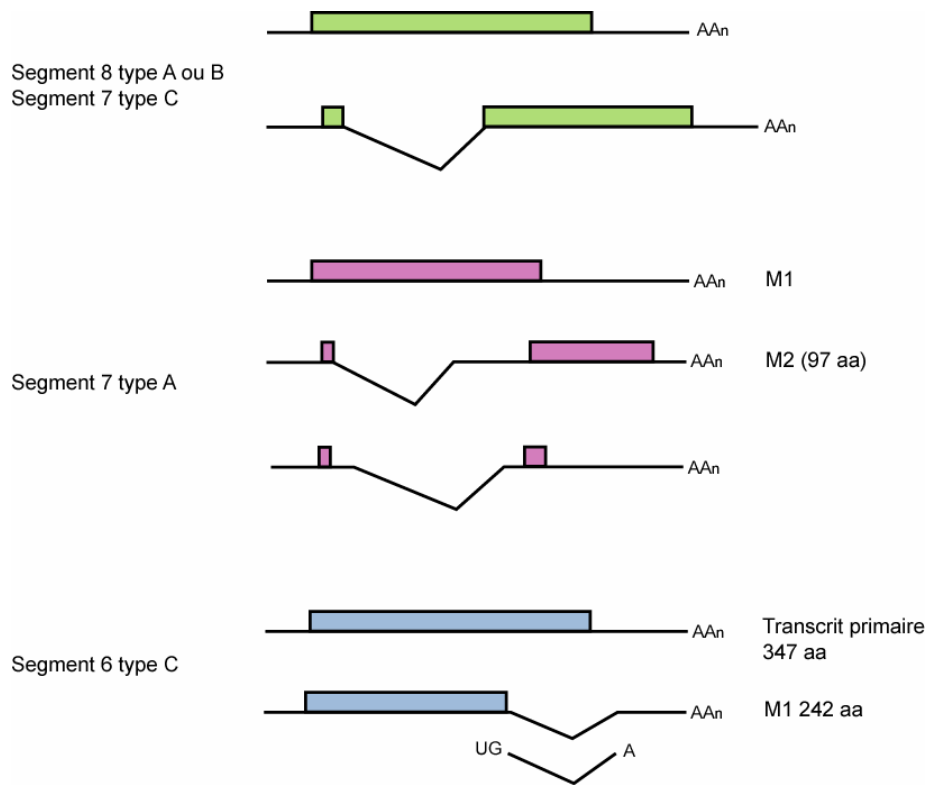
Une autre BM₂ peut être synthétisé si le 1^{er} AUG sert d'ORF (13 acides aminés soit 159 nucléotides) vu que l'activité ne dépend pas de BM₂ ou BM'₂, l'activité est donc portée par le C_T. La partie N_T de M'₂ permet de sous typer. On peut avoir des protéines de fusion M₁M₂ mais ce système n'est pas viable (in vitro).



L'épissage alternatif

Il va exprimer une grande variété de messagers monocistronique. L'épissage est bien contrôlé in vivo, les taux sont donc importants. La régulation est une transrégulation. Dans le cas de NS₁ et NS₂, les N_T sont identiques mais les C_T diffèrent. Un autre cas est celui d'un transcrit

primaire de 374 acides aminés. La seule protéine retrouvée fait 242 acides aminés, il y a donc formation d'un UGA au sein d'un transcrit épissé



1.3. Multiplication du myxovirus

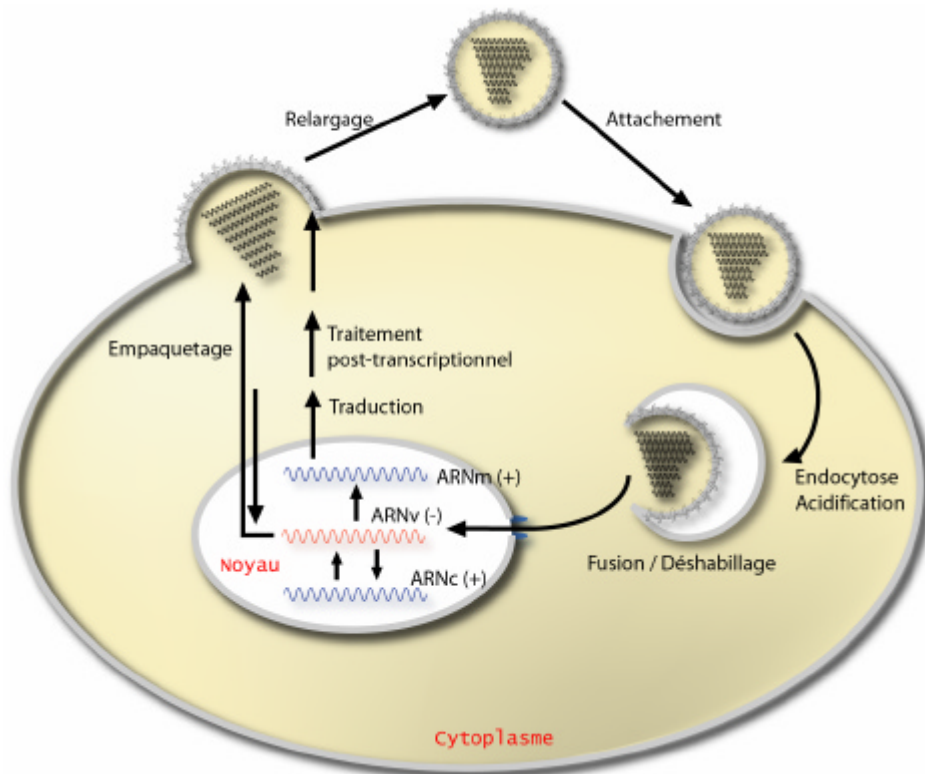


Schéma représentatif de la répliation des Myxovirus.

La présence de plusieurs fragments dans un même virus n'a aucune incidence sur la vie du virus alors que s'il en manque, un réassortiment peut avoir lieu et le virus résultant est viable ou pas.

Deux heures après infection, on a activation cellulaire et réplication virale. PB2 va se mettre sur la coiffe.

Les RNA (+) et (-) forment des doubles chaînes qui sont des intermédiaires de réplication.

D'avoir 12-14 segments permet un taux de viabilité de 20%.

1.4. Pathogénèse

La grippe s'attrape par aérosol. L'infection a lieu au niveau des cellules ciliées ce qui favorise les infections bactériennes (prescription d'antibiotiques). Les symptômes seront maux de tête, problème musculaire, prostration. La phase de latence dure de 3 à 7 jours (en fonction du terrain) et la maladie dure de 3 à 7 jours.

La mort ayant la grippe pour cause est rare, elle a lieu sur les personnes faibles ou immunodéprimées.

Prévention et traitement

Les vaccins sont fait à partir d'épitopes antigéniques HA-NA ou juste HA isolés (60-80% de protection).

Les 1ers vaccins étaient des virus inactivés cultivés sur œufs embryonnés. Maintenant, ce sont des virus atténués en intramusculaire.

Les principaux porteurs de virus sont les porcs, les volailles (canards, poulets...) voire même les équines.

2. Les paramyxovirus

Trois principaux genres :

- Paramyxovirus : Parainfluenzae.
- Pneumovirus : RSV (Respiratory Syncytial Virus), variole.
- Morbilivirus: Rougeole.

Les Parainfluenzavirus et RSV produisent des problèmes respiratoires. Les Morbilivirus sont très répandus. On a une grande différence entre Para et Orthomyxovirus, le génome n'est pas segmenté.

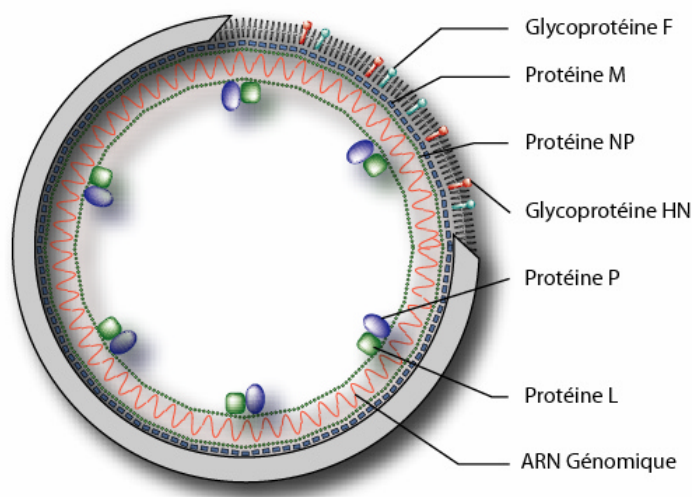
2.1. Morphologie

Ce sont des virus enveloppés dont les formes sont plus régulières, le génome est de l'ARN (-) simple brin de 17-20kb non segmenté. Les compositions varient, ainsi, le virus de la rougeole possède des hémagglutinines HA mais pas de NA alors que le RSV ne possède aucune des deux mais a une protéine G₁ qui n'a pas d'activité.

La glycoprotéine F (F= fusion cellulaire, activité hémolytique et hémagglutinine) est constituée de 2 sous unités F1 et F2.

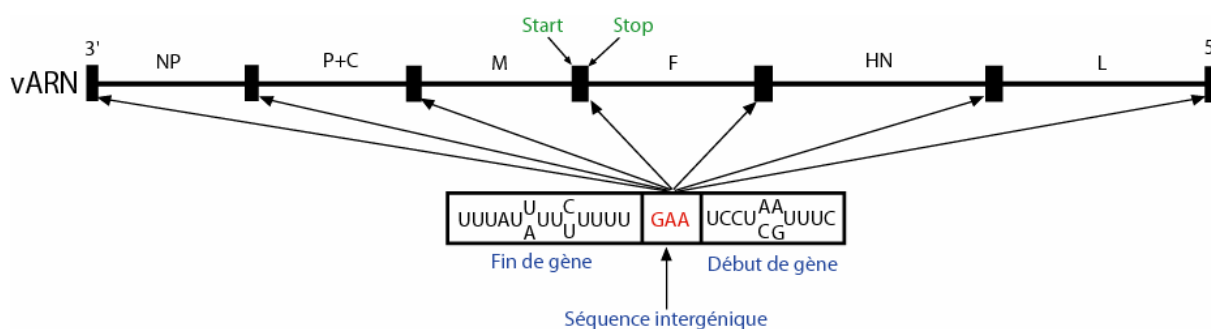
D'autres protéines sont présentes telles que :

- M (Matrix)= frontière intérieure de l'enveloppe.
- NP= NucléoProtéine.
- L et P= Polymérase (souvent associées à l'ARN).



2.2. Génome

L'arrangement linéaire des gènes est séparé par des séquences répétées, un signal de polyadénylation à la fin du gène, la séquence intragénique GAA suivi d'un signal de démarrage de transcription au début du gène suivant. Il est organisé de manière polycistronique.



2.3. Réplication

Tout a lieu dans le cytoplasme. On a un ARN (-) qui va être copié en ADNc (+) (intermédiaire de réplication) on aura alors un grand nombre de copies de l'ARN (-) avec 2 destinations :

- Destination secondaire (faiblement empruntée): pour être de nouveau copié.
- Destination principale : Soit l'ARN (-) sert à être encapsidé, soit il subit une transcription secondaire pour donner des messagers de différents gènes.

Il y a une étape qui correspond à une petite transcription primaire. Les messagers synthétisés vont être traduits. On aura 2 types de protéines virales :

- Elles servent dans le système de réplication.
- Elles servent à constituer des stocks (prévisions).

F cause la formation de syncytium par fusion, c'est la principale cause de la pathogénicité.

2.4 Pathogénèse

Les parainfluenzae de 1 à 4 causent des symptômes proches de la grippe, bronchite, croup (étouffement des bébés), oreillons. C'est commun chez les enfants.

Ils sont transmis par les aérosols, pas de virémie, l'infection a lieu dans les voies aériennes supérieures. Les maladies sont plus dangereuses chez l'adulte que chez l'enfant.

Les oreillons (Mumps en anglais)

Isolés pour la 1^{ère} fois en 1934, connu des grecs. L'identification se fait par hémagglutination. L'homme peut servir de réservoir mais aussi les primates. La transmission se fait par la salive et les sécrétions respiratoires. Les oreillons sont moins infectieux que pour la varicelle mais devient sérieux si on l'attrape. Un gonflement des glandes parotides a lieu en 16-18 jours, cette infection est dangereuse pour l'adulte. La primo infection est peu perçue (production de virus dans le sang et dissémination). Chez l'adulte (post pubère), les conséquences sont graves, encéphalites, méningites, pancréatites, myocardites néphrites, orchites (cause de stérilité).

2.5. Traitement

Il n'en existe pas, l'immunisation est peu efficace. Pour la prévention, des vaccins atténués peuvent être utilisés.

Rougeole (Ang. : Measles)

La rougeole cause près de 2 millions de décès par an dans les pays du tiers-monde. Les infections infantiles immunisent pour toute la vie. Les plus infectés sont l'homme et les singes sauvages mais les porteurs sont souvent les rongeurs. L'infection se fait par les voies aériennes supérieures mais aussi les yeux (à travers la conjonctive) allant jusqu'au glaucome. La réplication primaire se fait dans ces tissus avant une distribution généralisée (virémie).

Symptômes

Après 10-12 jours d'incubation (toux sèche, maux de gorge, conjonctivite). Le virus peut être excrété pendant cette phase dans les larmes.

Des petits boutons de fièvre peuvent apparaître jusqu'au fond de la bouche, avec une propagation possible dans les ganglions (le corps entier devient rouge). En cas de complication, on peut aller jusqu'à une bronchopneumonie sévère, otite (avec ou sans infection bactérienne secondaire) ce qui est relativement commun, des encéphalites (1 cas sur 2000). Des souches mutantes peuvent produire des protéines en continu.

Traitement

Il n'en existe aucun, en prévention, des virus vivant ou atténués peuvent être utilisés. Certaines personnes pensent qu'il vaut mieux que les enfants soient en contact avec les oreillons. La rougeole est grave chez la femme enceinte (effets tératogènes, mort du bébé).

RSV

Isolé en 1956, il est responsable d'infections profondes (poumons, bronches) principalement chez les enfants. Ils infectent l'homme, les singes, les rats, et est cause de mortalité infantile dans les pays du tiers monde. En culture, il forme des masse syncytiales d'où son nom. Très infectieux, il se transmet par les sécrétions respiratoires et peut causer des atteintes sévères.

Prévention

Il n'existe pas de vaccins. L'infection par des RSV peut être une conséquence des virus précédents (rougeole, oreillons...). Ils peuvent être réactivés plus tard si on l'a quand on est enfant. Il est sans conséquences lorsque l'on est adulte.
