UE9 Agents infectieux Fiche cours n°7 : Variabilité des virus et ses conséquences

I/ Caractéristiques de la variabilité génétique des virus

Virus = **génome** (ADN ou ARN) + **capside** (capsule protéique) ± **enveloppe**

1. Les causes de la variabilité génétique
* **Recombinaisons** : échange d’information entre 2 génomes viraux qui ont co-infectés une même cellule ; On parle de superinfection. Création d’un nouveau génome viral *(Ex : grippe )*
* **Mutations** : changement d’un codon au niveau du génome viral => nouvelle souche/type/isolat/mutant
	+ Substitution (non-sens, mauvais sens)
	+ Insertion
	+ Délétion

Taux de mutation très variable selon les virus ; on parle de virus stables ou instables

* Virus stables : 1 nucléotide muté pour 10^9 nucléotides par cycle 🡪 virus ADN
* Virus instables : 1 nucléotide muté pour 10^4 nucléotides par cycle 🡪 virus ARN (VHC, VIH). *Souvent erreurs de transcriptions par les enzymes virales (RT, ARN polymérase) car elles ne possèdent pas de système de correction.* On obtient généralement à partir d’un seul virus ARN (qu’on appelle isolat) un mélange de multitude de virus variants qui découlent de mutations : ce sont des **quasispecies**. (avec l’accent anglais c’est mieux :p)
1. Les virus de la grippe

Virus ARN extrêmement instable. Génome segmenté à 8-9 segments d’ARN différents encapsidés. 2 protéines sur l’enveloppe : **hémagglutinine** (pour rentrer dans la cellule), **neuraminidase** (coupe les liaisons cyaniques ce qui lui permet de sortir de la cellule.

Concernant la grippe A, on décrit l’apparition de :

* **glissements antigéniques**: capacité d’un virus à muter pour donner une forme encore plus pathogène, soit pour des raisons intrinsèques, soit la non préparation de l’organisme pour ce nouveau virus, soit les 2.
* **cassures antigéniques** : plus loin dans le temps, entraine variabilité du virus beaucoup plus importante
1. Le cas du virus de la grippe A

Virus ARN monocaténaire (simple brin), segmenté, polarité négative. Sous-types selon l’hémagglutinine (HA) et la neuramidase (NA). 16 sous-types de HA et 9 de NA. L’ARN code pour protéines de surface mais aussi pour des polymérases PB1 ou PB2 pour la réplication virale, ou des protéines structurales majeures comme NP, ou encore des protéines matricielles comme M1.

Altérations des sites antigéniques HA et NA fréquentes et constituent le mécanisme de survie et d’adaptation du virus à l’hôte (glissement antigénique, cassure antigénique).

Origine H1N1 : croisement et transmission inter-espèce entre hommes et animaux aboutissant à des recombinaisons de mutations virales.

II/ Conséquences de la variabilité génétique des virus

Différence variabilité/diversité : +++++

* **Variabilité** = phénomène dynamique qui fait que le génome viral change.
* **Diversité** = résultat de mutations/recombinaisons. Désigne le degré de variété des gènes au sein d’une même espèce.

Ex VIH-1 : grande diversité génétique -> 3 groupes : M (majoritaire) lui-même divisé en 9 sous-types (*A,B,C,D,F,G,H,J,K*), O (outlier), N (ni M, ni O). Il existe plus de 40 formes recombinantes.

VIH-2 : huit sous-types (A -> H), A et B étant majoritaires.

1. Pouvoir pathogène

Variabilité génétique a un impact sur l’effet des virus : elle modifie les antigènes => échappement aux réponses immunitaires dans les infections persistantes (VHC, VIH) ou répétées (grippe A).

Certains types ont un pouvoir pathogène plus marqué entrainant des maladies qui progressent plus rapidement.

1. Résistance aux antiviraux et antirétroviraux

Autre conséquence de la variabilité génétique des virus : provoque une résistance aux antiviraux et antirétroviraux. Les **médicaments** **ne créent pas cette résistance, ils la sélectionnent** : seuls les variants résistants survivent aux médicaments, les autres sont éradiqués.

Résistance pas la même pour tous les virus, elle est liées à la **fréquence des mutations**, de la **vitesse de réplication** du virus et de la **barrière génétique** (nombre de mutations nécessaire pour conférer résistance).

=> - Inclusion de plusieurs molécules dans le traitement antiviral *(d’où la « trithérapie »)*

 - Utiliser des molécules à barrière génétique élevée

 - risque de développer une résistance à la réplication résiduelle sous traitement

Quelques exemples de médicaments :

* Lamivudine -> Barrière génétique faible
* INRT -> Barrière génétique moyenne
* IP -> Barrière génétique élevée

Si on laisse le virus se développer de façon peu importante, en présence de l’antiviral on va aboutir de toutes les manières, au bout d’une semaine ou de 3-4 mois, à une sélection de mutants résistants. La sélection des mutants aux antiviraux sous traitement se fait alors même que le virus continue de se répliquer en présence de l’antiviral. Lors de la baisse de la charge virale, la sélection se fait mais est peu importante, on a ensuite une phase de suppression incomplète de la réplication virale, suivie d’une reprise de la réplication virale pendant laquelle la sélection de mutants augmente considérablement.