

# LE MONDE HOSTILE DES VIRUS

par

*François Larher*

**« Des entités biologiques d'une simplicité radicale »**

Telle était la réponse éclairée et provocante d'un éminent virologue à la question de savoir ce qu'étaient les virus. Cependant, dans la course effrénée engagée pour le contrôle de la pandémie de Covid-19 (2019-nCoV ; littéralement « nouveau coronavirus découvert en 2019 ») et pour l'élaboration d'un traitement contre le SARS-CoV-2 (SARS pour severe acute respiratory syndrome) la simplicité ne semble pas de mise, ne serait-ce qu'en matière de terminologie. Aussi pour tenter d'appréhender le sens et les enjeux des démarches scientifiques en cours peut-il être opportun de revenir aux bases de la biologie structurale et fonctionnelle des objets biologiques particuliers concernés.

Le SARS-CoV-2, parmi les derniers-nés de ces organismes qui infectent les cellules humaines, est présenté dans quelques micrographies électroniques dans la figure 1.

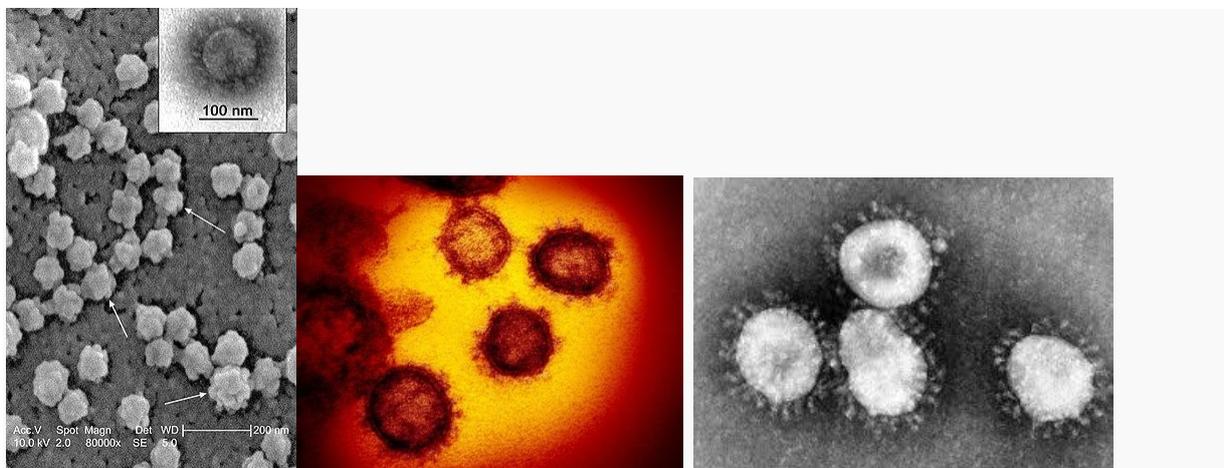


Figure 1. Micrographies colorisées ou non de virions du virus SARS-CoV-2.

## I. ELEMENTS de BIOLOGIE GENERALE et STRUCTURALE.

### A. Biologie générale

1. La notion de maladie virale s'est imposée à la fin du XIX ème siècle, avec la mise en évidence d'affections transmissibles par des agents ultra-filtrables et invisibles en microscopie photonique. Les virus, initialement définis par leur taille, sont retrouvés dans toutes les espèces animales, chez les végétaux y compris algues et champignons et chez les bactéries où ils sont appelés bactériophages.

Plus de deux cents virus sont pathogènes chez l'homme. La majorité des maladies virales sont bénignes (ex : rhinites). D'autres présentent une gravité exceptionnelle (ex : encéphalites, SIDA, hépatites, fièvres hémorragiques, grippe, poliomyélite). Certains virus sont également impliqués dans l'initiation de tumeurs malignes et de cancers.

### 2. Trois caractères fondamentaux

Ils furent énoncés en 1953 par *André Lwoff* (Prix Nobel 1965) :

- Ce sont des parasites intracellulaires absolus quel que soit le niveau d'organisation de leurs cellules procaryotes ou eucaryotes d'accueil,
- Ils sont porteurs d'un génome constitué d'ADN ou d'ARN,

- Ils se « reproduisent » par réplication de leur matériel génétique en mobilisant et en utilisant à leur compte les équipements cellulaires de leur hôte.

### 3. « Stratégie » parasitaire obligatoire.

Ne disposant d'aucun système de production d'énergie, ils ne peuvent se multiplier qu'au sein de cellules vivantes équipées sur ce plan. Pour y parvenir, ils y pénètrent, détournent à leur profit les sources et les systèmes de production d'énergie et toute la machinerie métabolique pour construire et assembler les éléments constitutifs de leurs nouveaux virions lesquels pourront, à leur tour, exercer leur action dévastatrice.

## B. Structure

Les virus sont essentiellement constitués des acides nucléiques de leur génome encapsulés dans des protéines protectrices. Ils sont parfois porteurs d'une membrane phospholipidique empruntée au passage à leur cellule-hôte et parfois modifiée à leur convenance. On admet que leur masse particulaire n'excède pas quelques dizaines de fentogramme (le fentogramme équivaut à  $10^{-15}$  g) avec quelques exceptions avec les virus géants que sont les Megavirus et les Mimivirus.

### 1. Génome viral

Déterminant la structure et les propriétés, il est constitué d'ADN ou d'ARN mais jamais des deux. Sur cette base on distingue les virus à ADN et les virus à ARN. Les acides nucléiques correspondants peuvent être monocaténares (à simple brin) ou bicaténares (à double brin). Selon la complexité des virus, leur génome code de quatre à deux cents protéines.

### 2. Les capsides et les nucléocapsides

L'acide nucléique quel qu'il soit, est enfermé dans une coque protéique, la **capside**, composée de nombreux exemplaires d'une ou de plusieurs protéines chacune d'entre elles étant codée par un gène viral spécifique. Il est admis que ce type d'architecture résulte de l'activité d'un nombre réduit de gènes, nombre suffisant pour construire une capsid de volume adéquat pour accueillir une quantité limitée et finie d'ADN ou d'ARN.

**L'assemblage** des éléments protéiques et du génome viral s'effectue, au moyen de protéines d'assemblage spécifiques, selon deux modes différents :

*a. Celui des nucléocapsides tubulaires hélicoïdales*

L'assemblage consiste à organiser dans l'espace, une hélice polyprotéique tubulaire couvrant et protégeant l'ADN ou l'ARN. Le virus de la mosaïque du Tabac est l'exemple classique d'une nucléocapside hélicoïdale. Les éléments protéiques constitutifs sont associés en disques gauchis, à la façon de rondelles crantées dont l'empilement constitue la gaine hélicoïdale d'un long virion en bâtonnet (Figure 2)

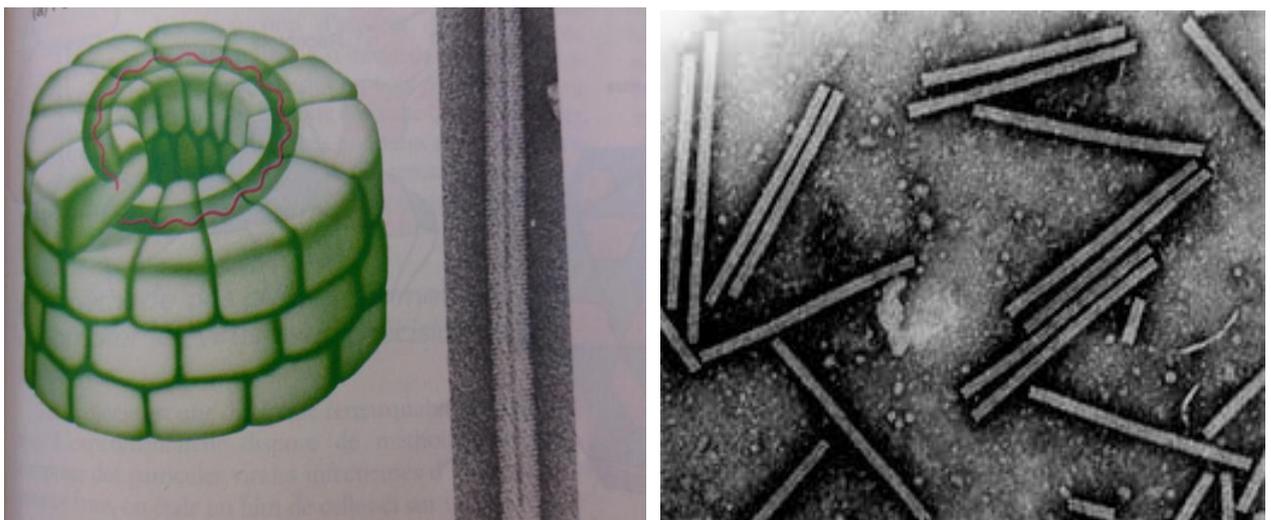


Figure 2. Schéma d'arrangement en hélice des éléments protéiques autour de l'ARN du virus de la mosaïque du Tabac et micrographies électroniques de virions. La capside est constituée de 2130 copies d'une protéine de capside de masse moléculaire de 40 000 D. L'édifice final en bâtonnet a une longueur de 300nm pour un diamètre de 18nm.

***b. Celui des nucléocapsides icosaédriques :***

L'assemblage des protéines capsidiales donne lieu à une structure quasi-sphérique plus complexe que la précédente et à l'image d'un ballon de football. L'icosaèdre obtenu est un polyèdre à 20 faces triangulaires équilatérales. Il englobe 3 éléments sous-capsidiaux identiques. Cinq éléments entrent symétriquement en contact à chacun des douze sommets. Ainsi tous les contacts entre chaînes protéiques sont équivalents. Cette structure s'observe dans le cas du virus satellite de la nécrose du Tabac.

L'architecture des virus de ce type se complexifie lorsque la taille du génome à accueillir dans la coque capsidiale augmente.

On pourra s'en rendre compte en consultant la figure 3 dévolue au virus icosaédrique nu de l'adénovirus :

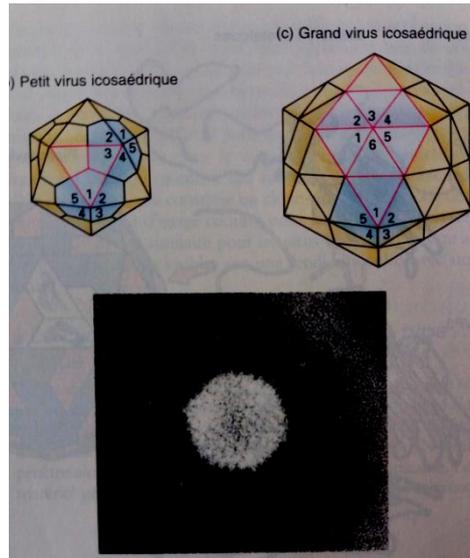


Figure 3. Schéma et micrographie électronique du virus nu de l'adénovirus (diamètre de la particule de l'ordre de 80nm).

*On notera que le virus de la poliomyélite a aussi une structure icosaédrique typique.*

### 3. Le péplos ou enveloppe virale.

Cette membrane biologique est constituée pour l'essentiel d'une bicouche de phospholipides dans laquelle se trouve intégrée d'autres substances lipoides telle que le cholestérol. Elle dérive du plasmalemme (ou d'une autre membrane intracellulaire) dans le cas des virus à ARN ou de la lame interne de l'enveloppe nucléaire pour les virus à ADN. Des glycoprotéines d'origine virale s'y trouvent incorporées et déterminent pour une part le mode de transmission des maladies virales. Tous les virus humains et animaux à capsid tubulaire ont une péplos mais seuls certains virus à capsid icosaédrique en sont pourvus.

Ainsi, le virus « enveloppé » de la grippe dont la capsid et le génome s'assemblent dans le domaine délimité par la membrane plasmique son enveloppe présente sensiblement la même constitution que cette dernière. En revanche la capsid et le génome des virus du « groupe herpès » étant assemblés au niveau nucléaire leur enveloppe

est constituée de fragments de membrane nucléaire dont la composition est modifiée par « adjonction » de glycoprotéines virales.

Les virus dépourvus d'enveloppe sont décrits comme des virus "nus".

## II. CYCLE INFECTIEUX des VIRUS

### A. Cycle lytique

Au départ de l'infection virale une protéine particulière de la surface externe du péplos se fixe au contact de la membrane plasmique de la cellule hôte via l'interaction spécifique d'un récepteur intégré à cette membrane. Cette interaction détermine la spécificité d'hôte du virus.

Quel qu'en soit le mécanisme moléculaire, l'ADN ou l'ARN viral se trouve alors transféré via la membrane plasmique limitante de la cellule hôte dans le cytosol de cette dernière. Au cours de ce transport transmembranaire, des protéines virales peuvent accompagner les éléments du génome alors que les autres constituants de la capsidie sont abandonnés et dégradés.

L'ADN des virus à ADN est, le plus souvent, transféré au niveau nucléaire où il se trouve donc au contact de l'ADN de la cellule d'accueil.

Dès son accès au compartiment compétent, l'acide nucléique viral est utilisé pour la production d'ARN messagers, lesquels sont ensuite traduits en protéines virales par les ribosomes grâce aux ARN de transfert et sous le contrôle des facteurs de transcription de la cellule d'accueil...

Trois catégories de protéines virales sont ainsi synthétisées :

- Les enzymes nécessaires à la réplication virale,
- Les protéines inhibitrices des enzymes cellulaires de la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines de l'hôte,
- Les protéines impliquées dans la constitution et l'assemblage des nouveaux virions. Leur production est largement privilégiée.

Quand plusieurs centaines de milliers de virions se sont formés dans les cellules infectées, les membranes limitantes de ces dernières se lysent laissant échapper les virions néoformés dans le milieu extracellulaire. Dès lors ce cycle infernal peut se répéter avec de nouveaux partenaires.

*Les évènements successifs de la fixation, la pénétration, la dé-capsidation, la réplication et la libération des virions constituent le cycle lytique de la multiplication virale.*

Représenté dans la figure 4 dans le cas de l'attaque de *Escherichia coli* par le bactériophage T4, ce cycle conduit à la mort cellulaire et à la production concomitante d'une nouvelle génération de virions ...

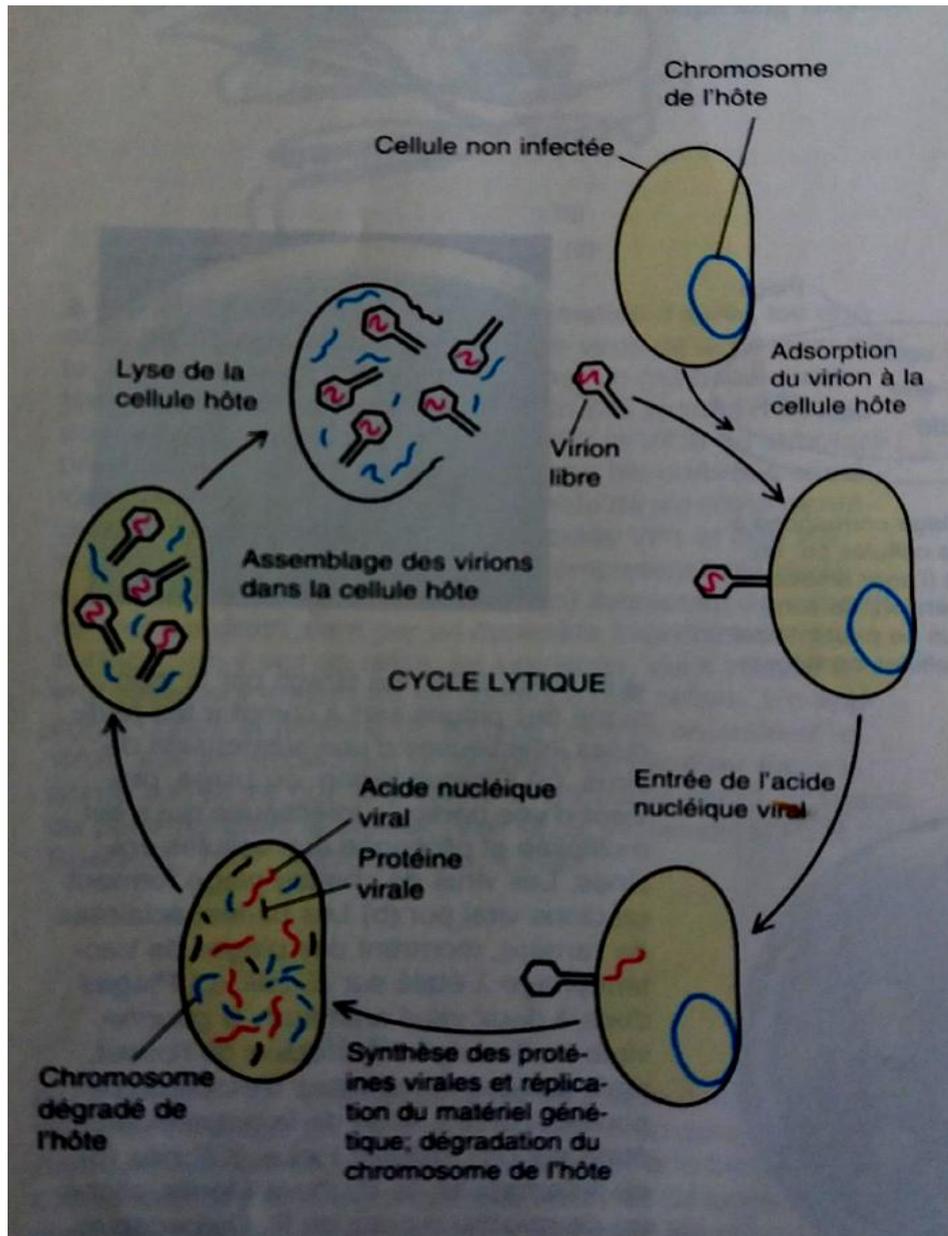


Figure 4. Schéma de **cycle lytique** lors de l'attaque de *E. coli* par le bactériophage T4. Le cycle est initié en haut et à droite.

## B. Cycle lysogène

Chez certains virus la stratégie de conquête de la cellule hôte est sensiblement différente car impliquant une phase d'attente intracellulaire. L'ADN viral se trouve alors intégré au chromosome de l'hôte, où il reste passif et se réplique comme tout autre constituant cellulaire. En réponse à la réalisation de conditions intracellulaires particulières et favorables, l'ADN viral intégré peut être réactivé et se retrouver engagé, après un temps de « latence », dans un cycle lytique ordinaire. Les virus bactériens opérant selon cette procédure sont qualifiés de « phages tempérés ».

L'intégration du génome viral au génome de certaines cellules animales hôtes est également connue notamment dans le cas des **rétrovirus** ; virus transformants à ARN possédant une transcriptase inverse qui catalyse la conversion de l'ARN viral en ADN.

### III. TRANSMISSION des VIRUS

#### A. Rôle déterminant du péplos

*Un virus, quel qu'il soit, pour être infectant doit être entier. La présence de péplos rend les virus qui en possèdent très fragiles. Leur fragilité peut se manifester tant dans le milieu extérieur que dans le tube digestif. Dans ces mêmes conditions les virus nus, résistent beaucoup plus longtemps.*

Dans le milieu extérieur, la perte des propriétés infectieuses est associée à l'élévation de la température et (ou) à la diminution de l'hygrométrie. Dans le tube digestif la péplos est dégradée par les enzymes du tractus digestif. Ainsi des virus à péplos comme ceux de la grippe, ou de l'herpès sont retrouvés sous des formes inactives dans les selles alors que les poliovirus qui en sont dépourvus peuvent être disséminés par cette voie.

#### B. Modalités de transmission de la grippe et de la poliomyélite.

## 1. Transmission de la grippe.

Elle se fait directement par contact rapproché de deux sujets et par voie aérienne uniquement. On respire les microgouttelettes infectantes projetées par la toux du sujet grippé. Les virus de la grippe ne résistent pas longtemps à l'air. On ne les retrouve pas dans la poussière. Ils ne sont pas excrétés dans les selles et de ce fait ils ne contaminent pas les eaux usées. On ne s'infecte pas par ingestion mais par inhalation. La brève survie des virus de la grippe dans l'air, autour des sujets infectés, est favorisée si l'air est humide et froid

## 2. Transmission de la poliomyélite.

A l'inverse du cas précédent, les virus concernés peuvent conserver leur activité plusieurs jours dans le milieu extérieur et notamment dans l'eau. Ils sont excrétés non seulement dans les microgouttelettes expulsées des voies respiratoires supérieures mais aussi et bien plus encore dans les selles. Ils sont donc retrouvés dans les eaux usées.

La transmission des poliovirus pourra donc se faire :

- soit comme pour le virus de la grippe, par contact direct rapproché et respiratoire avec un sujet infecté,
- soit par contamination indirecte faisant intervenir les selles, par contamination fécale-orale, c'est-à-dire, par ingestion du virus lors de la consommation d'aliments ou d'eau potable contaminés.

La transmission des infections à poliovirus est évidemment favorisée par les mauvaises conditions d'hygiène. Les épidémies de poliomyélite surviennent surtout l'été au moment où l'on se baigne, où l'on consomme des végétaux crus et où les pluies d'orage peuvent venir perturber la circulation des eaux usées.

## IV. CLASSIFICATION DES VIRUS

Loin d'être consensuelle chez les virologues préoccupés de la taxinomie de ces organismes, elle repose sur la structure des virus et non plus sur leur pouvoir pathogène ou leur taille. Les trois premiers critères de la classification sont, dans l'ordre, la nature de l'acide nucléique du génome (ADN ou ARN), la conformation de la capsid, (tubulaire ou icosaédrique) et enfin la présence ou l'absence de péplos. On distinguera :

### A. Les phages bactériens.

Compte tenu de leur importance quantitative dans la biosphère (où ils constituent une « biomasse noire » peu explorée) et de leur intérêt en biologie moléculaire expérimentale et dans la régulation de la composition du microbiote intestinal des milliers de bactériophages « adaptés » à l'étude de processus biochimiques particuliers ont été isolés. Leur étude qualitative et phylogénétique comme les recherches sur leur utilisation en phagothérapie restent des champs de recherche prometteurs. Pour l'instant on mentionnera l'existence de quatre « types » de bactériophages tous parasites de la bactérie *Escherichia coli* :

- Les phages à ADN de la série T (comme Tail, voir figure 5) ne comportant qu'une seule molécule d'ADN

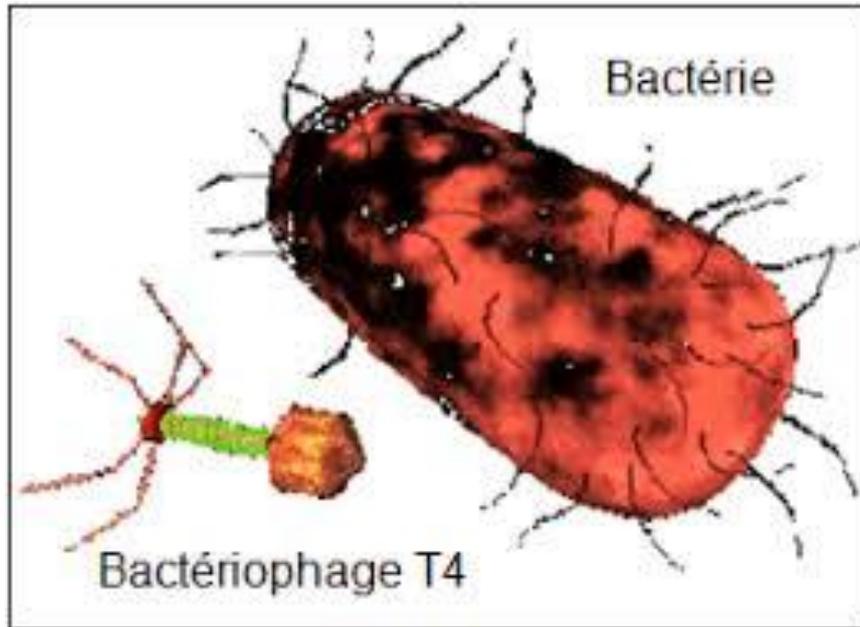


Figure 5. Représentation schématique et colorisée du bactériophage T4 et de sa bactérie hôte *Escherichia coli*.

- Les phages **tempérés** dont le prototype est le phage lambda pourvu d'un ADN bicaténaire.
- Les petits phages à ADN ne codant qu'un nombre limité de protéines (10 à 12) contre une centaine chez les phages de la série T.
- Les phages à ARN dont l'ARN tient lieu d'ARN messenger. Ils ne produisent que 4 protéines : une ARN polymérase, deux protéines de capsid et une enzyme capable de dégrader la paroi de la cellule bactérienne d'accueil ;

### B. Phytovirus.

Parmi tous les virus, ce furent les premiers étudiés. Le virus de la mosaïque du Tabac, déjà mentionné, fut purifié et « cristallisé

partiellement en 1935 par *Wendell Stanley*. C'est sur ce support que l'on démontra que l'ARN peut servir de matériel génétique. On connaît actuellement un millier de phytovirus sans compter ce qu'il est convenu d'appeler les viroïdes. On se contentera de faire mention :

### ***Des dix principaux virus phytopathogènes :***

Une enquête internationale menée en 2011 auprès de virologues par la revue *Molecular Plant Pathology* a permis de désigner les dix espèces de virus phytopathogènes les plus importantes, en tenant compte à la fois des aspects scientifiques et économiques. Ces organismes pathogènes, dont la moitié affectent des plantes de la famille des *Solanaceae* (Pomme de terre, Tabac, Tomate), sont les suivants :

1. *Virus de la mosaïque du Tabac (TMV, Tobacco mosaic virus)* ; premier virus découvert et premier virus des plantes dont le génome a été séquencé, le TMV est un organisme modèle qui a joué un rôle primordial dans le développement des connaissances en virologie;
2. *Virus de la maladie bronzée de la Tomate (TSWV, Tomato spotted wilt virus)* ; ce virus à répartition mondiale est important par sa vaste gamme de plantes-hôtes (plus de 800), les pertes économiques qu'il provoque et les difficultés rencontrées pour maîtriser les thrips vecteurs ;
3. *Virus des feuilles jaunes en cuiller de la Tomate (TYLCV, Tomato yellow leaf curl virus)* ; transmis par l'aleurode du Tabac, ce virus est responsable d'une maladie dévastatrice dans les cultures de Tomates ;
4. *Virus de la mosaïque du Concombre (CMV, Cucumber mosaic virus)* ; infectant plus de 1200 espèces de plantes et transmis par plus de 80 espèces de pucerons, ce virus a fait l'objet de nombreuses études au niveau moléculaire ;
5. *Virus Y de la Pomme de terre (PVY, Potato virus Y)* ;

6. *Virus de la mosaïque du Chou-fleur (CaMV, Cauliflower mosaic virus) ;*
7. *Virus de la mosaïque africaine du Manioc (ACMV, African cassava mosaic virus)*
8. *Virus de la sharka (PPV, Plum pox virus) ;*
9. *Virus de la mosaïque du Brome (BMV, Brome mosaic virus) ;*
10. *Virus X de la Pomme de terre (PVX, Potato virus X).*

Les auteurs ont également mentionné les virus suivants : le virus de la tristezza des agrumes (CTV, *Citrus tristezza virus*), le virus de la jaunisse nanisante de l'Orge (BYDV, *Barley yellow dwarf virus*), le virus de l'enroulement de la Pomme de terre, (PLRV, *Potato leafroll virus*) et le virus du rabougrissement buissonneux de la Tomate (TBSV, *Tomato bushy stunt virus*).

### C. Virus animaux.

Ils peuvent être répertoriés en 6 « groupes » selon la composition de leur génome et le mode de synthèse de leurs ARN messagers. Il s'agit des :

#### 1. Virus à ADN. On y distingue :

- ceux de **Classe I** possédant un ADN bicaténaire et comprenant par exemple les adénovirus, les virus de l'herpès, les poxyvirus de la variole.

- ceux de la **Classe II** ou parvovirus ; ce sont des virus rudimentaires à ADN monocaténaire .

**2. Virus à ARN (classes III..VI).** D'une manière générale ils sont infectieux chez l'homme, les animaux et les insectes :

- **Classe III** : à ARN bicaténaire utilisé pour la synthèse d'ARN messagers purs.

- **Classe IV** : ne contiennent qu'un seul brin d'ARN positif. Exemple : virus de poliomyélite, virus de la fièvre jaune, virus de diverses encéphalites.

- **Classe V** : ne possèdent qu'un seul brin d'ARN génomique négatif. Exemples : virus de la rougeole, virus des oreillons, virus de l'influenza.

- **Classe VI** : ce sont les rétrovirus car l'ARN simple brin positif sert à synthétiser la molécule d'ADN sur laquelle sera copié l'ARN messager. Exemple : virus de l'immunodéficience humaine HIV responsable du SIDA (syndrome de l'immunodéficience acquise).

Les mécanismes de formation des ARN messagers dont la lecture conduit à la biosynthèse des protéines spécifiques des virions de ces différentes classes sont schématisés dans la figure 5.

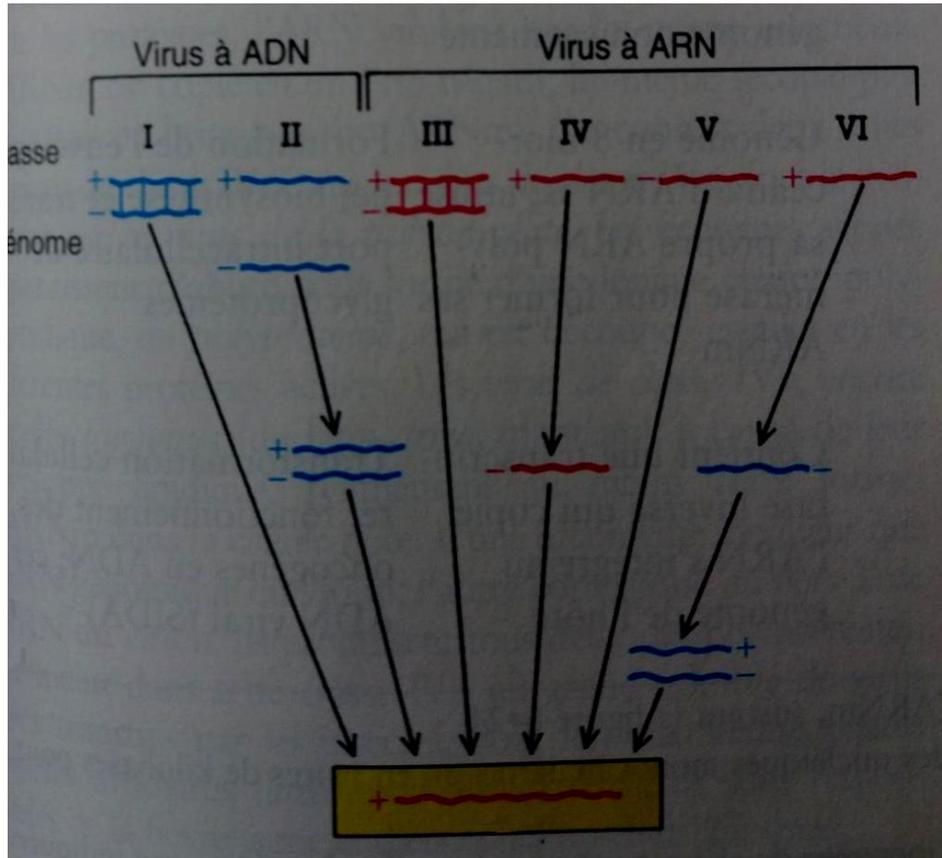


Figure 5. Schéma de formation de l'ARN messager (en bas) chez les virus d'après la composition de leur génome (ARN en rouge ou ADN en bleu, mono ou bi-caténaire, en haut). Par convention l'ARN messager est le brin positif. Il est produit sur un brin négatif d'ADN ou d'ARN. On retrouve les 6 classes de virus (I...VI) notées ci-dessus et le figuré de leurs génomes.

Enfin dans le tableau I, qui ne vaut pas classification, sont répertoriées les données relatives aux virus animaux utilisés dans quelques domaines de recherche.

Tableau 1. Virus animaux d'intérêt en biologie moléculaire.

Classe*/Virus	Hôtes connus	Taille du génome (kb) <sup>†</sup>	Enveloppe	Autres propriétés	Domaines de recherche qui utilisent le virus
CLASSE I (ADN)					
Adénovirus (classe Ia)	Vertébrés	36	non	Se répliquent dans le noyau de l'hôte et utilisent ses enzymes pour synthétiser leurs ADN et ARNm Se réplique dans le cytoplasme de la cellule-hôte grâce à ses propres enzymes	Synthèse et régulation des ARNm, réplication d'ADN; transformation cellulaire
Virus de l'herpès (classe Ia)	Vertébrés	150	oui		
SV40 (classe Ia)	Primates	5,2	non		
Vaccin (classe Ib)	Vertébrés	200	oui		
CLASSE II (ADN)					
Parvovirus	Vertébrés	1-2	non		Réplication d'ADN
CLASSE III (ARN)					
Réovirus	Vertébrés	1,2-4,0 <sup>‡</sup>	non	Leur génome comporte 10 segments d'ARN ds; est répliqué par ses propres enzymes	Synthèse d'ARNm par les enzymes du virion, traduction sur l'ARNm
CLASSE IV (ARN)					
Virus de la polyomyélite (classe IVa)	Primates	7	non	Synthétise un seul ARNm, traduit en une polyprotéine, clivée ensuite en protéines fonctionnelles	Réplication d'ARN viral; arrêt de traduction des ARNm de l'hôte; clivage de polyprotéines
Virus de Sindbis (classe IVb)	Insectes et vertébrés	10	oui	Synthétise de 2 ARNm au moins, qui sont traduits en polyprotéine clivée ensuite en protéines fonctionnelles	Formation d'enveloppe; biosynthèse de glycoprotéine et leur transport intracellulaire
CLASSE V (ARN)					
Virus de la stomatite vésiculaire	Vertébrés et insectes	12	oui	Possède sa propre ARN polymérase qui produit plusieurs ARNm à partir d'un génome non segmenté	Assemblage de membrane; biosynthèse de glycoprotéines et leur transport intracellulaire
Virus de l'influenza (classe Vb)	Mammifères et oiseaux	1,0-3,3 <sup>‡</sup>	oui	Génome en 8 morceaux d'ARN ss; utilise sa propre ARN polymérase pour former ses ARNm	Formation de l'enveloppe; biosynthèse et transport intracellulaire de glycoprotéines
CLASSE VI (ARN)					
Rétrovirus	Vertébrés, insectes, levures	5-8	oui	Contient une transcriptase inverse qui copie l'ARN s'intègre au génome de l'hôte	Transformation cellulaire, fonctionnement des oncogènes en ADN; cet ADN viral (SIDA)

<sup>\*</sup>La classe est définie par la stratégie employée dans la synthèse d'ARNm, suivant la figure 6\*21  
<sup>†</sup>La taille est en kilobases (1 kb = 1.000 nucléotides) pour les acides nucléiques monocaténaïres ou en paires de kilobases pour les molécules bicaténaïres.  
<sup>‡</sup>Les réovirus et le virus de l'influenza ont un génome morcelé; la longueur de chaque morceaux tombe dans la marge indiquée.

## V. VIROBIOTE et MICROBIOTE

Limiter l'exposé aux propriétés destructrices et *a priori* pathogènes des virus vis-à-vis des cellules bactériennes et des cellules eucaryotes qui sont appelées à les héberger en raison de leur parasitisme obligatoire peut conduire à une approche inadéquate.

On sait en effet que sur le plan quantitatif comme sur le plan qualitatif, les particules virales constituant collectivement le **virobiote** contribuent directement ou non, à côté des autres partenaires du **microbiote intestinal** à l'équilibre de fonctions aussi importantes que le contrôle du développement, la digestion, l'immunité, le métabolisme et le fonctionnement du système nerveux... (figure 6).

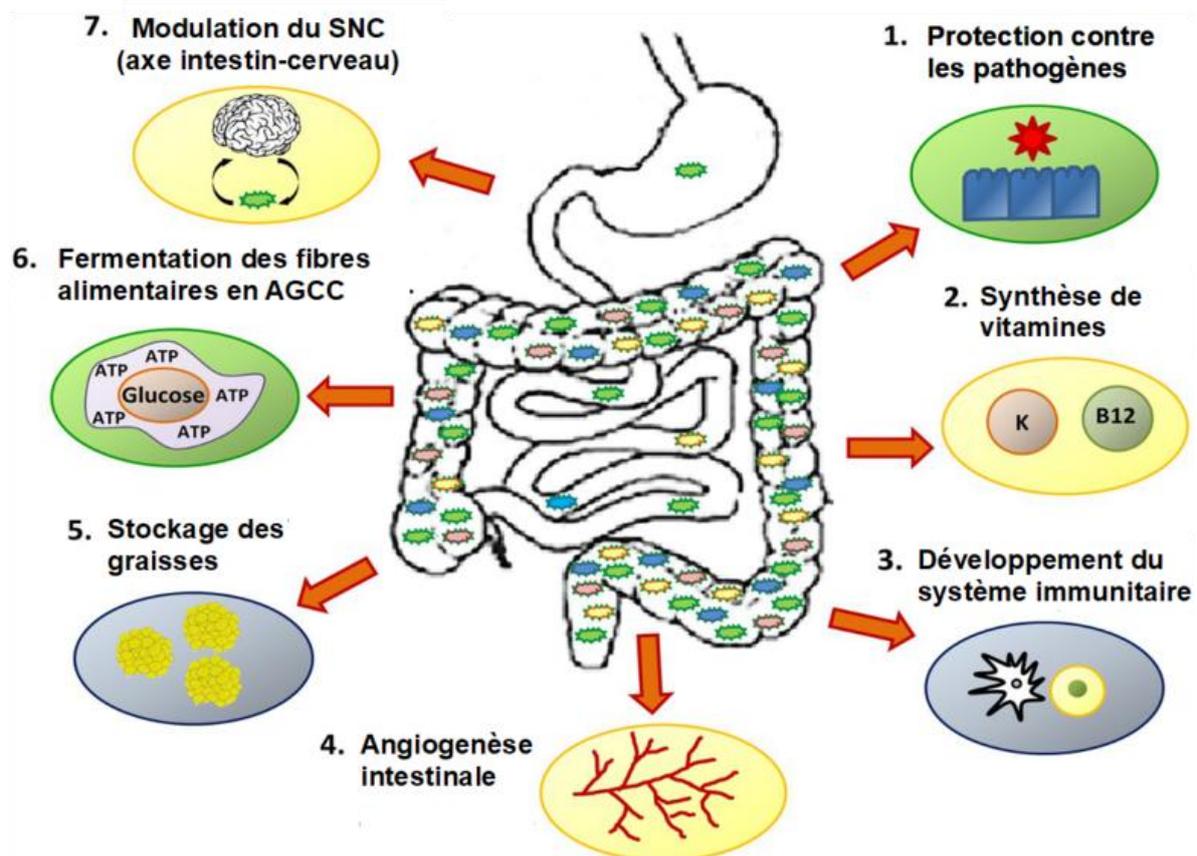


Figure 6. Schéma des principales fonctions identifiées du microbiote intestinal chez l'homme.

[https://fr.wikipedia.org/wiki/Microbiote\\_intestinal\\_humain](https://fr.wikipedia.org/wiki/Microbiote_intestinal_humain)

On sait aussi qu'un certain nombre de maladies chez l'homme résultent ou sont associées à des altérations qualitatives et (ou) fonctionnelles se produisant au sein de la microflore intestinale. Ces altérations constituent ce qu'il a été convenu d'appeler des dysbioses.

Afin de pointer certains projets de recherche ciblés sur ce domaine en cours notamment à l'INSERM, le CNRS, l'INRA et l'INSTITUT PASTEUR et pour rendre hommage, au moment où sévit une crise sanitaire sévère d'origine virale, à ceux qui tentent d'élucider la nature et le rôle des organismes constituant le microbiote intestinal et sa composante virale chez l'homme et de jeter les bases scientifiques des thérapies susceptibles d'en résulter on soulignera, à la suite de leurs travaux, que :

-Le dit **microbiote** avec les particules virales qui lui sont associées représente, chez l'homme adulte, une masse de l'ordre du kilogramme dont les activités se développent sur les surfaces internes de l'appareil digestif avoisinant 32 m<sup>2</sup>. Ceci ne peut pas manquer d'interpeller sur sa composition, son optimisation et sur les fonctions multiples, bénéfiques ou non, qu'il peut exercer,

-L'existence d'un **virobiote intestinal** majoritairement localisé dans le colon et constitué majoritairement de bactériophages retient aussi l'attention. Ceux-ci se comportent essentiellement comme des virus-tueurs et éventuellement comme des virus dormants. Ils paraissent donc par nature, au moins impliqués dans le contrôle local de la composition des différentes populations bactériennes concernées.

-Les interactions complexes et multiples tant entre l'hôte et son microbiote (et ses différents acteurs microbiens) qu'entre ces acteurs eux-mêmes sont facilement prévisibles. Leur caractérisation devrait permettre, à terme, de rendre compte de leurs significations fonctionnelles.

-Les dysfonctionnements ou **dysbioses** pouvant s'y produire paraissent devoir être associés (au moins pour certaines d'entre elles) à des pathologies ou à en être même à l'origine. Ils résultent par exemple de changements dans les habitudes alimentaires, ou de l'intervention d'alcoolisations, d'antibiothérapies à répétition et des effets secondaires liés aux thérapies allopathiques. Les altérations qualitatives et fonctionnelles provoquées et leurs conséquences sur la santé humaine font l'objet d'études qui passent notamment par l'acquisition de connaissances nouvelles sur l'intervention du virobiote.

-Les dysbioses décrites se sont avérées à l'origine (de) soit pour le moins associées à de(s) pathologies aussi graves que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, des maladies auto-immunes, certaines formes de cancer, les maladies neuro-dégénératives, les troubles neuropsychiatriques résultant du dysfonctionnement de l'axe intestin-cerveau, les pathologies liées aux altérations du système immunitaire intestinal, et les maladies métaboliques associées au diabète de type 2 et à l'obésité...

-Le constat désormais avéré, suite aux travaux fondateurs de l'INRA en la matière, que l'ensemble des génomes microbiens intestinaux correspondent à 3,3 millions de gènes spécifiant 19 000 fonctions (alors que le génome humain ne comporte

que 22000 gènes) met en lumière un domaine énorme d'investigations qui ne manquera pas de générer des perspectives nouvelles pour le maintien de la santé humaine.

-Le fait étonnant que le corps humain globalement constitué d'environ  $10^{13}$  cellules eucaryotes héberge  $10^{15}$  (soit 100 fois plus) de particules virales interroge sur la signification de ce rapport magique et sur son intérêt fonctionnel.

- La constitution de cette matière « noire » correspondrait chez l'homme en bonne santé à 13000 espèces virales dont dix se trouvent responsables d'infections systémiques, chroniques et asymptomatiques. Les bactériophages constituent environ 95% de cette population virale, assurant notamment l'homéostasie du microbiote et l'élicitation des réactions immunitaires. Parmi ces tueurs existent des géants de la taille de la bactérie *Escherichia coli* et d'autres plus « tempérés » suspectés cependant d'être des bombes à retardement !

-L'observation qu'en parallèle aux recherches pionnières en cours dans le domaine on note l'émergence de nouvelles stratégies thérapeutiques basées sur les propriétés virales telles que la phagothérapie, la transplantation fécale, l'apport par la voie orale de pro-biotiques ou (et) de pré-biotiques et les perspectives récentes de traitement des surinfections bactériennes des poumons associées aux infections grippales conduit à pointer tout l'intérêt de ce champ d'investigations resté longtemps prospectif.

La prise en compte de cette énumération non exhaustive conduit à tempérer quelque peu la tonalité de l'intitulé de cette présentation et à fonder beaucoup d'espoirs sur les progrès scientifiques et médicaux qui viendront prolonger les investigations portant sur les interactions multidirectionnelles du virobiote, du microbiote et de leur hôte dans l'écosystème particulier constitué par le milieu intestinal de l'homme.

En définitive, la question de savoir si les virus sont des « êtres vivants » est susceptible de diverses réponses selon les définitions que l'on se donne de la matière vivante. Certes s'ils sont capables de muter, de se reproduire dans un milieu approprié, ils ne possèdent aucune autonomie ni sur le plan énergétique et métabolique ni aucune excitabilité particulière. Cependant il faut convenir qu'ils peuvent acquérir tous les attributs d'une vie propre au prix d'une stratégie parasitaire hautement élaborée et s'exerçant aux dépens d'une cellule hôte spécifique.

Leurs propriétés et leur hostilité méritent d'être étudiées en détail de façon à ce que ceux d'entre eux appartenant au virobiote puissent être apprivoisés et exploités au bénéfice de la santé humaine et qu'ils puissent être considérés sans ambage comme des amis qui nous veulent du bien.

*Les lecteurs intéressés par des informations plus détaillées et plus récentes sur le coronavirus responsable de la pandémie en cours pourront consulter la dernière parution de Newsletters de **Pour la Science**, en cliquant sur le lien suivant :*

*l'occasion de faire le point sur ce que l'on savait des coronavirus*

oooooooo

## Ouvrages et documents consultés

1. P. KARLSON. Biochimie ; 140-144, 1964. Doin, Derren et Cie, 8 place de l'Odéon, Paris VIè
2. J. DAVID RAWN. Traité de Biochimie ; 11-117, 1990. De Boek-Wesmael, 203 avenue Louise, B-1050 Bruxelles.
3. LODISH, BALTIMORE, BERK, SIPUSKY, MARATSUDAIRA and DARNELL. Biologie moléculaire de la cellule (traduction 3è édition américaine par *Camille François*), 202-212, 1997. De Boek Université, Editions universitaires, 77 rue de Vaugirard, F-75006 Paris.
4. C. DELUZARCHE. Des images inédites du nouveau coronavirus Sars-CoV-2 ; Futura-Sciences.com, 18/ 02/ 2020.

[www.futura-sciences.com > Santé > Brèves](http://www.futura-sciences.com > Santé > Brèves)

5. [fr.wikipedia.org/wiki/Coronaviridae](http://fr.wikipedia.org/wiki/Coronaviridae).

6. SIMON MAKIN. Pour La Science ; Covid-19 : L'activité scientifique décryptée; Newsletters du 1<sup>er</sup> mai 2020, **#Covid-19**.

7. [https://fr.wikipedia.org/wiki/Phytovirus#Classement\\_des\\_phyto\\_virus](https://fr.wikipedia.org/wiki/Phytovirus#Classement_des_phyto_virus)

8. <https://images.app.goo.gl/vdaZHpZ8>

---