

# Variation génétique des virus

La variation génétique est une composante importante des virus. En effet, les virus se multiplient rapidement pour former des milliards d'individus qui seront potentiellement différents. Les mécanismes à l'origine de ces variations génétiques sont de deux sortes, les mutations et les recombinaisons (nous on parlera essentiellement d'une variante de la recombinaison, qui s'appelle le réassortiment).

## I. Les mutations

Le taux de mutation est très variable selon les virus.

Il existe des virus génétiquement stables. Ce sont classiquement des virus à ADN, et à ADN double brin parce qu'ils peuvent utiliser le système de réparation de la cellule. Le taux de mutation est estimé à une mutation pour  $10^9$  nucléotides par cycle.

D'autres virus sont génétiquement instables. La survenue de ces mutations est plus fréquente chez les virus à ARN car les polymérases virales n'ont pas de mécanismes correcteurs (activité exonucléase 3'-5') à la différence des polymérases ADN-dépendantes qui doivent assurer la pérennité du code génétique. Parmi les virus à ARN, on va par exemple trouver le VIH, le SARS-CoV-2 et le virus de l'Hépatite C (VHC). Le génome de ces virus va constamment évoluer dans le temps. Ces virus mutants vont se retrouver aussi bien dans la population générale qu'au sein d'un seul individu infecté. Les mutations vont se produire au cours de la réplication du génome viral, par erreur de la transcriptase (polymérase) ou de la transcriptase inverse. Ce phénomène ne survient donc que chez des virus en train de se répliquer. Le taux de mutation est de 1 pour  $10^4$  nucléotides par cycle, soit tous les 10 000 nucléotides il va y avoir une mutation.

Lorsqu'un nucléotide est substitué par un autre, on parle d'une **mutation ponctuelle**. Ces mutations vont se produire sur la totalité du génome viral, mais seules certaines vont être conservées. La plupart des mutations ne vont pas persister car elles seront défavorables au virus. Les mutations qui confèrent un avantage au virus peuvent persister. Une mutation peut être favorable car le virus ne sera plus reconnu par le système immunitaire, ou parce qu'il sera moins sensible à un antiviral ou parce qu'il se multipliera mieux. Ces mutations qui vont perdurer vont en général concerner des régions précises du génome, gènes codant pour les protéines de surface (protéines immunogènes), ou cibles des antiviraux.

Lorsqu'à l'intérieur d'un même hôte se développe une population variée de différents virus mutants, on parle de « **quasi-espèce** ». La quasi-espèce est la population virale rencontrée chez un même individu.

Définition de Quasi espèce : *Population de virus d'origine commune, dont les séquences génétiques distinctes sont la conséquence de mutations, de l'évolution génétique et de la pression de sélection. C'est la présence chez un même hôte d'une multitude de virus mutants issus d'un même virus d'origine.*

Au niveau de la population mondiale, ces évolutions progressives entraînent des ensembles de virus qu'on peut différencier du point de vue génétique sous forme de différents génotypes. Dans une espèce donnée, un génotype c'est un groupe de virus caractérisé par une certaine similitude génétique entre eux (au sein d'un génotype) et une différence par rapport aux autres virus de même espèce (entre deux génotypes).

Ces mutations ont des conséquences multiples. Elles sont à l'origine des résistances aux antiviraux, d'une partie de la diversité génétique et de ce qu'on appelle les glissements antigéniques. On va voir deux exemples où l'on suit parfaitement les mutations. 1) Dans le cas de la résistance du VIH aux antirétroviraux et 2) pour les mutations ponctuelles du virus de la grippe observées chaque année.

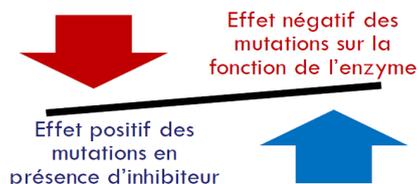
### 1. Exemple de la résistance aux antirétroviraux

Les mutations peuvent entraîner des résistances aux antirétroviraux actifs contre le VIH, un virus à ARN. Ces mutations vont se produire au niveau des gènes viraux codant pour les protéines cibles des antirétroviraux, la Transcriptase Inverse (TI), l'intégrase et la protéase notamment. Ces mutations vont affecter la liaison du substrat naturel à l'enzyme et la spécificité enzyme/substrat.

Il existe une balance entre les effets positifs des mutations en présence d'inhibiteur et les effets négatifs des mutations sur la fonction de l'enzyme. Par exemple, si la Transcriptase Inverse est modifiée (quelques acides aminés changés) par mutation, elle n'est plus reconnue par le système immunitaire (effet positif) mais ce changement a peut-être altéré sa fonction enzymatique (effet négatif). Si sa fonction est trop impactée, la mutation n'est pas intéressante et ne sera pas sélectionnée.

## Résistance

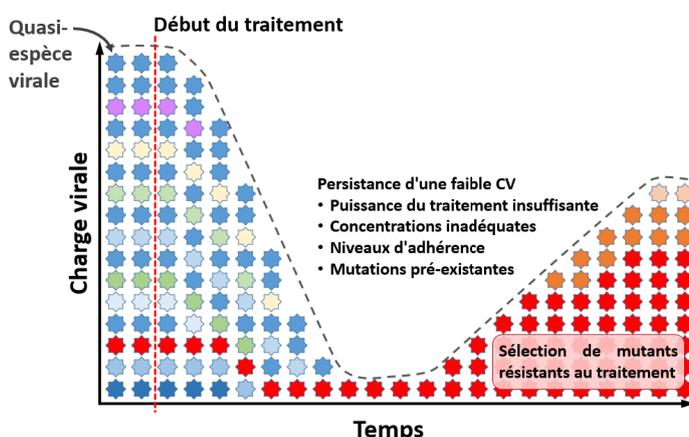
- Sélection de mutations dans les gènes viraux codant pour les protéines cibles des antirétroviraux
- Mutations affectent la liaison du substrat naturel à l'enzyme et la spécificité enzyme/substrat



### Qu'est-ce qu'on appelle la pression de sélection ?

#### Pression de sélection antirétrovirale

Ce graphique représente la charge virale chez un patient donné en fonction du temps de traitement et



montre également qu'initialement le patient n'est pas infecté par un seul virus mais par une quasi-espèce virale, composée d'une population hétérogène de virus. Au début du traitement, la très grande majorité des virus est sensible aux médicaments (virus sauvages, en bleu) mais si leur suppression est incomplète au cours du temps alors il va pouvoir émerger des variants résistants qui vont se multiplier et représenter la population majoritaire. C'est ce qu'on appelle la pression de sélection. Si

on observe la persistance d'une faible charge virale pendant le traitement, c'est que le traitement n'était pas assez puissant, ou que ses concentrations étaient inadéquates (ou une mauvaise observance), et qu'il préexistait des mutations conférant de la résistance. Le traitement sélectionne les souches virales résistantes, or il faut éviter cela sous peine de ne plus pouvoir les éliminer. On met donc en place des associations de médicaments, comme des trithérapies, pour limiter l'apparition de ces variants minoritaires résistants.

### Quels sont les mécanismes expliquant l'émergence de ces mutations ?

Il existe une cinétique très rapide de la réplication virale ( $10^{11}$  virions produits par jour).

Les erreurs d'incorporation de la TI sont fréquentes (1 erreur tous les 10 000 nucléotides)

Les mutations préexistent avant le traitement et sont toutes théoriquement représentées.

Il existe un très grand nombre de quasi espèces virales.

Les mutants résistants sont sélectionnés par les traitements.

## 2. Glissements antigéniques du virus de la grippe

Une autre sorte de mutation est représentée par les glissements antigéniques de la grippe, un autre virus à ARN. Vous savez tous que l'on peut avoir la grippe plusieurs fois dans sa vie. Une des raisons est la présence de ces glissements antigéniques, qui vont entraîner une modification progressive du virus circulant et une diminution de sa reconnaissance par notre système immunitaire. A l'inverse, des virus génétiquement stables dans le temps ne peuvent nous infecter qu'une seule fois dans notre vie. C'est par exemple le cas du virus de la rougeole. C'est pourtant un virus à ARN.

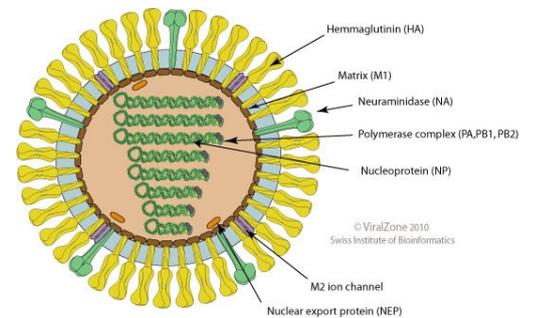
Les glissements antigéniques sont des **variations antigéniques mineures**, qui vont concerner les glycoprotéines d'enveloppe hémagglutinine et neuraminidase (**HA et NA**) mais surtout HA. Elles sont dues à des **mutations ponctuelles** des gènes de HA ou NA en raison des erreurs du complexe de réplication. Les mutations concernent ces deux gènes car les deux protéines sont très immunogènes. Cela aboutit **de façon continue** à de nouveaux virus, qui explique pourquoi l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) a mis en place un vaste réseau de **surveillance épidémiologique** de la grippe de par le monde.

Ce glissement est responsable des épidémies annuelles de grippe car les modifications des glycoprotéines de surface vont diminuer leur reconnaissance par le système immunitaire. C'est aussi pour cela qu'on va devoir réactualiser le vaccin tous les ans, basé sur les données épidémiologiques de l'OMS.

Vous verrez, dans le cours sur la grippe, qu'il y a trois types de virus de la grippe (ABC et même un nouveau, le virus de la grippe D) et ces mutations vont se rencontrer essentiellement pour les virus de types A et B.

### *Pour aller plus loin*

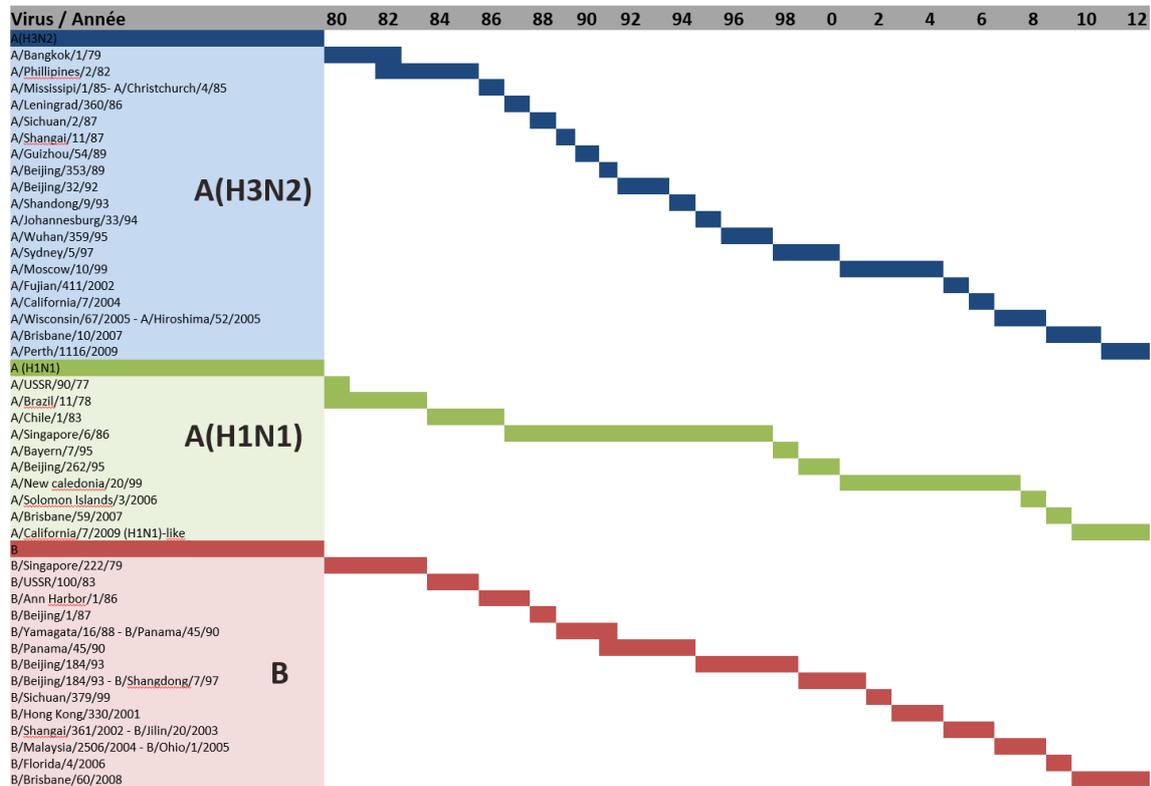
Pour illustrer la nécessaire réactualisation du vaccin, voici un tableau qui vous montre l'évolution du vaccin contre la grippe. Ce vaccin contenait pendant très longtemps trois souches différentes, qui sont caractéristiques des différents virus circulants dans le monde. Il y avait un virus de la grippe A de sous-type H3N2, un virus de la grippe A de sous-type H1N1 et un virus B. Vous voyez qu'il a fallu très souvent



**Virus de la grippe**

changer les souches contenues dans le vaccin, particulièrement pour le sous-type H3N2. Depuis 2018, les vaccins français contiennent maintenant 4 souches avec deux souches différentes pour le virus de la grippe B, pour mieux suivre la diversité de ce virus. La composition du vaccin est donnée à titre d'exemple dans le cours sur la grippe.

## Composition du vaccin anti-grippal de 1980 à 2012



## Génotypes des papillomavirus

Quelques mots maintenant concernant les papillomavirus, pour vous parler un peu des génotypes. Les papillomavirus, bien que ce soient des virus à ADN, présentent une **grande diversité génétique**. Ils sont responsables à la fois de pathologies bénignes comme les **verrues plantaires**, et de pathologies gravissimes, comme le **cancer du col de l'utérus**. Ce ne sont pas les mêmes papillomavirus qui causent ces différentes maladies, ils appartiennent à des génotypes différents.

La classification des HPV repose sur une analyse de la **séquence du gène codant pour la protéine de capsid L1**, ce qui permet de les **classer en différents génotypes** (mais aussi en espèces, sous-types, variants).

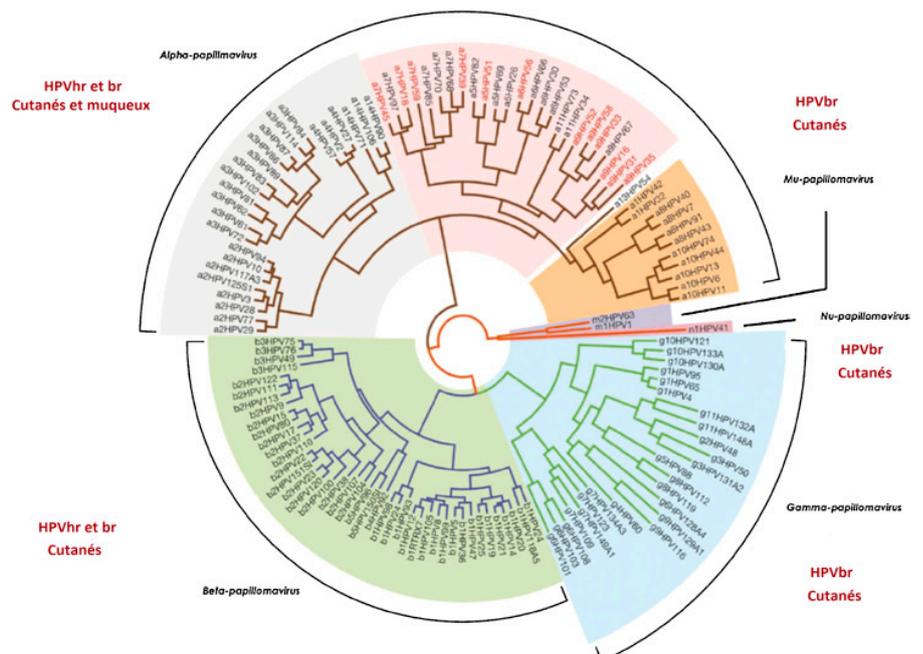
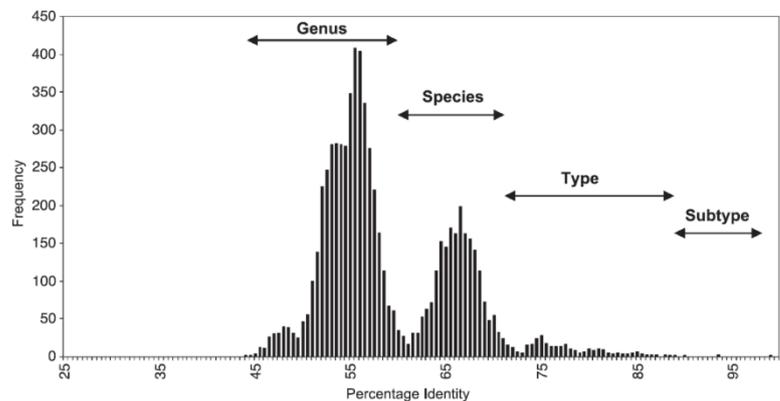
On dénombre plus de 200 génotypes d'HPV actuellement. Les papillomavirus humains sont répartis en 5 genres, alpha, beta, gamma, mu et nu. Entre chaque genre, le degré d'homologie du gène L1 est de moins de 60%. Au sein d'un genre, on va trouver différentes espèces. L'homologie entre deux espèces est comprise entre 60 et 70%.

Ensuite, ils seront séparés en type, en sous-type et en variants avec respectivement 71 à 89%, 90 à 98% et au-delà de 98% d'homologie.

Par exemple le génotype 1 ou HPV1, qui appartient au genre Mu-papillomavirus, est responsable de verrues plantaires et il n'est pas oncogène. Les génotypes 6 et 11 qui appartiennent au genre Alpha-papillomavirus, peuvent donner des verrues génitales non cancéreuses (au sein de l'espèce alpha-papillomavirus 10). En revanche, les génotypes 16 et 18 qui appartiennent aussi au genre Alpha-papillomavirus, peuvent donner des cancers du col de l'utérus. Ceux associés à des cancers sont dits HR pour Haut Risque.

La diversité génétique des HPV a ainsi un impact sur la physiopathologie de l'infection à HPV.

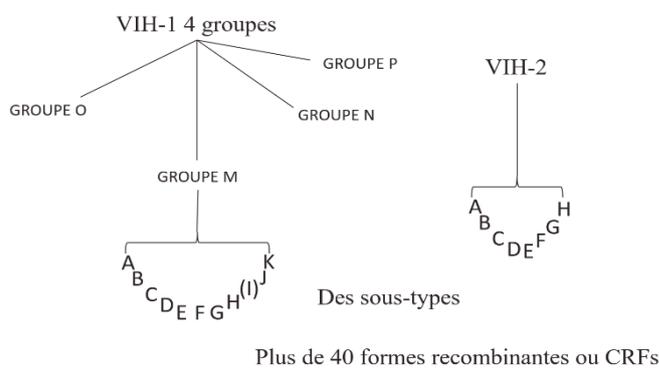
Cette diversité génétique des HPV se reflète aussi dans l'épidémiologie des infections à HPV avec une distribution géographique spécifique des différents variants d'un type d'HPV.



## II. les recombinaisons

Des virus semblables peuvent échanger des régions génétiques homologues (et parfois non homologues) lors de l'infection d'une même cellule. La polymérase passera d'un brin à l'autre au cours de la réplication. Cela peut être favorisé, par exemple par la présence simultanée de deux exemplaires du génome comme on l'observe dans le VIH (qui possède un génome diploïde). Ce phénomène permet au virus de se modifier rapidement. Le VIH a, au cours de son évolution, donné lieu à de nombreux sous-types. Ces sous-types peuvent également se recombiner entre eux pour former ce qu'on appelle les CRF pour *circulating recombinant forms*. Ceci est observé quasi uniquement avec le VIH-1 (illustré pour info ci-dessous).

### Diversité du VIH



La diversité du VIH est importante. Il existe deux espèces de VIH, le VIH-1 et le VIH-2 d'origines différentes (mais toujours pas passage d'un virus simien du singe à l'homme en Afrique). Le VIH-1 est divisé en 4 groupes, les groupes M N O et P. le groupe M est le groupe majoritaire et est lui-même divisé en différents sous-types (de A à K). Il existe une moins grande diversité pour le VIH-2, avec 8 sous-types. Pour le VIH-1, en plus de ces

différents sous-types, on observe de nombreuses formes recombinantes circulantes CRF (pour information illustration page suivante, pas à retenir).

Une forme particulière est le réassortiment, qui peut survenir lorsque le génome du virus est un génome segmenté (génome constitué de plusieurs fragments différents), comme cela est le cas pour le virus de la grippe (8 fragments) ou le rotavirus (11 fragments). Le réassortiment est à l'origine de grandes modifications du génome que l'on appelle des cassures antigéniques.

## Gag and Pol HIV-1 recombinants sequences grouped by families.

HIV-1 recombinant variants		GenBank sequences (no.)		Subtype mosaic pattern		HIV-1 Gene Map		GenBank available consensus sequences								
CRF family	CRF	Gag	Pol	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	Gag	Pol
01	CRF01_AE	737	258											YES	YES	
	CRF22_01A1	2	3											NO	NO	
	CRF03_AB	3	3											YES	YES	
A1	CRF32_06A1	2	2											NO	NO	
	CRF03_AB	3	3											YES	YES	
	CRF15_01B	4	5											NO	NO	
AB	CRF33_01B	17	7											NO	NO	
	CRF34_01B	0	3											NO	NO	
	CRF48_01B	6	3											NO	NO	
	CRF51_01B	0	2											NO	NO	
AD	CRF16_A2D	1	2											NO	NO	
	CRF21_A2D	0	3											NO	NO	
AG	CRF02_AG	59	94											YES	YES	
	CRF43_02G	4	4											NO	NO	
AU	CRF26_AU	4	4											NO	NO	
	CRF07_BC	33	13											YES	NO	
	CRF08_BC	40	6											YES	YES	
BC	CRF31_BC	3	3											NO	NO	
	CRF12_BF	7	5											YES	YES	
	CRF17_BF	0	7											NO	NO	
BF	CRF28_BF	3	3											NO	NO	
	CRF29_BF	3	4											NO	NO	
	CRF39_BF	3	3											NO	NO	
	CRF40_BF	4	4											NO	NO	
	CRF42_BF	16	17	Not available figure										NO	NO	
	CRF44_BF	2	2											NO	NO	
	CRF46_BF	8	8											NO	NO	
CRF47_BF	2	2											NO	NO		
BG	CRF14_BG	11	11											YES	YES	
	CRF20_BG	3	3											NO	NO	
	CRF23_BG	2	2											NO	NO	
	CRF24_BG	9	9											NO	NO	
	CD	CRF10_CD	3	3											YES	YES
		CRF04_cpx	10	10											YES	YES
	cpx	CRF06_cpx	12	11											YES	YES
		CRF09_cpx	4	5	Not available figure										NO	NO
		CRF11_cpx	8	12											YES	YES
		CRF13_cpx	5	6											NO	NO
CRF18_cpx		3	5											NO	NO	
CRF19_cpx		3	3											NO	NO	
CRF25_cpx		3	5											NO	NO	
CRF27_cpx		2	3											NO	NO	
CRF36_cpx		0	2											NO	NO	
CRF37_cpx		1	3											NO	NO	
DF	CRF45_cpx	5	5											NO	NO	
	CRF49_cpx	3	3											NO	NO	
	CRF05_DF	3	3											NO	NO	

Torrejilla E, Liácer Delicado T, Holguin Á (2014) New Findings in Cleavage Sites Variability across Groups, Subtypes and Recombinants of Human Immunodeficiency Virus Type 1. PLoS ONE 9(2): e88099. doi:10.1371/journal.pone.0088099  
<http://journals.plos.org/plosone/article?id=info:doi/10.1371/journal.pone.0088099>



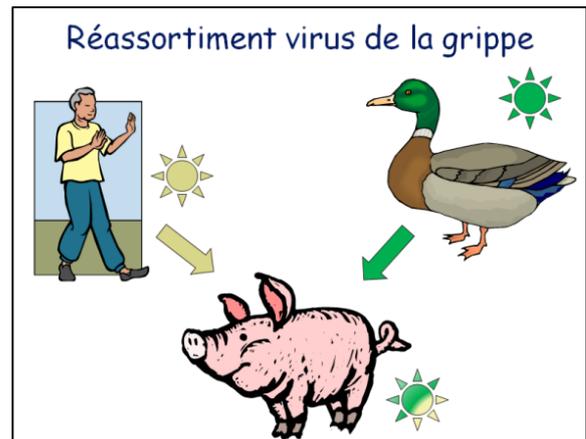
### 1. Le réassortiment, une sorte de recombinaison

Les virus qui possèdent un génome segmenté peuvent se recombiner entre deux virus de la même espèce par réassortiment des différents fragments. Le virus de la grippe est un virus à ARN segmenté. Il a 8 fragments subgénomiques. Les cassures sont des variations antigéniques majeures. Ces variations peuvent concerner les 8 fragments, mais contrairement aux glissements ils vont apparaître brutalement.

Ils correspondent à un échange de segments de gènes entre sous-type de virus. Il faut donc que deux virus différents infectent la même cellule. Cela aboutit de façon régulière à de nouveaux virus, qui fait que la grippe peut être considérée comme une maladie continuellement émergente. Ce mécanisme de variation génétique est responsable des pandémies de grippe. Ce phénomène s'est produit 4 fois au cours du 20<sup>ème</sup> siècle, en 1918 1957 1968 et 1977. Mais vous le reverrez en détail dans le cours consacré à la grippe.

Les cassures s'observent uniquement avec le virus de type A, notamment parce qu'il infecte de nombreuses espèces animales, en dehors de l'homme.

On pense en effet qu'une partie des pandémies humaines résulte d'un réassortiment d'un virus d'oiseau avec un virus humain chez le porc. Il faut savoir que le virus de la grippe infecte de nombreux animaux en plus de l'homme, des mammifères comme le porc ou le cheval (mais aussi la baleine ou le vison) mais aussi des oiseaux (canards, poulets, dinde, caille...). Les oiseaux aquatiques sauvages constituent le réservoir de tous les sous types de virus de la grippe A. Ils ne sont pas malades lorsqu'ils sont infectés et le virus se multiplie plutôt dans les cellules



du tube digestif. Les virus possèdent normalement un tropisme d'espèce qui fait que certains virus sont plus adaptés à l'homme ou à l'oiseau. Ceci est lié à la reconnaissance par l'hémagglutinine de l'acide sialique sur les cellules. En gros le récepteur est légèrement différent pour l'homme et l'oiseau. Le porc, lui, possède les deux types de récepteurs et peut donc être infecté par les 2 virus, humain et aviaire. Si une même cellule est infectée par deux virus, il pourra y avoir un réassortiment (les segments peuvent se mélanger) et formation d'un virus hybride provenant des deux virus parents. Ce virus est potentiellement dangereux pour l'homme. Il est possible qu'un de ces nouveaux virus soit particulièrement adapté à l'hôte humain et donne lieu à une pandémie.