

# Virus à ARN enveloppés : pourquoi leur biologie structurale conditionne les émergences zoonotiques et épizootiques

## *Enveloped RNA Viruses: How Their Structural Biology Drives Zoonotic and Epizootic Emergence*

Bertrand Saunier<sup>1</sup> , MD, PhD, HDR.

Manuscrit initial reçu le 1er septembre 2025, manuscrit révisé reçu et accepté le 24 septembre 2025, révision éditoriale le 19 février 2026

Communication présentée le 5 juin 2025 lors de la séance thématique de l'Académie vétérinaire de France « Détection précoce et surveillance des infections virales émergentes chez l'animal »

### Résumé

Les virus à ARN enveloppés sont la principale source d'émergences zoonotiques et épizootiques. Leur avantage évolutif repose sur deux éléments : (i) un génome d'ARN copié par une ARN-polymérase (RdRp) génétiquement stable mais peu fidèle, générant un « nuage » de quasi-espèces virales ; (ii) une enveloppe lipidique ornée de glycoprotéines d'entrée formant deux modules : un domaine externe de reconnaissance (Env) hautement variable et une nanomachine de fusion nettement plus conservée.

Quelques substitutions dans Env, qui laissent intacte la fusion, peuvent suffire à changer de récepteur et à franchir la barrière d'espèce, comme l'a illustré le SARS-CoV-2. Chez les *Flaviviridae*, la phylogénie verticale de la RdRp contraste avec un remaniement horizontal des gènes d'enveloppe (prM/E versus E1/E2), dévoilant une évolution mosaïque mise en évidence par du séquençage de masse et des prédictions structurales fondées sur l'intelligence artificielle (IA). Réplication cytoplasmique rapide et faible fidélité accélèrent l'adaptation chez les hôtes immuno-naïfs ou immunodéprimés, ou lors d'infections subcliniques. Parallèlement, l'extension géographique des vecteurs (*Aedes*, *Culex*, tiques) multiplie les contacts hôte-virus.

Ces constats appellent trois priorités : (i) instaurer une veille génomique en temps réel adossée à l'IA pour repérer rapidement domaines de liaison compatibles, sites de clivage polybasiques et réassortiments ; (ii) cibler en priorité, pour les vaccins ou antiviraux, la nanomachine de fusion et la RdRp, moins sujettes à la dérive que le domaine Env ; (iii) consolider les réseaux sentinelles clinico-vétérinaires et limiter les interfaces à risque (déforestation, marchés d'animaux vivants). En définitive, la structure – plus encore que la séquence – des glycoprotéines d'enveloppe détermine le potentiel d'émergence des virus à ARN enveloppés. Combiner métagénomique, IA et approche « *One Health* » est indispensable pour empêcher qu'un foyer local maîtrisable ne devienne la prochaine pandémie.

**Mots-clés** : Virus à ARN, protéines d'enveloppe, co-évolution, zoonose, *Flaviviridae*, ARN polymérase dépendante d'ARN, maladies émergentes

1- Unité de Virologie Structurale, Institut Pasteur, Université Paris-Cité, CNRS UMR-3569, 75015 Paris, France



**Abstract**

Enveloped RNA viruses are the leading cause of recent zoonotic and epizootic outbreaks. Their evolutionary edge rests on two features: (i) an RNA genome replicated by an RNA dependent RNA polymerase (RdRp) that is genetically stable yet error-prone, producing a swarm of viral quasi-species; and (ii) a lipid envelope studded with entry glycoproteins organized into two modules—a highly variable external recognition domain (Env) and a far more conserved fusion nanomachine.

A handful of Env substitutions, leaving the fusion apparatus untouched, can retarget the virus to a new receptor and cross the species barrier, as exemplified by SARS-CoV-2. In the Flaviviridae family, the vertical phylogeny of the RdRp contrasts with the horizontal reshuffling of envelope genes (*prME* versus *E1/E2*), revealing a mosaic evolution as uncovered by high-throughput sequencing and artificial intelligence (AI)-based structural predictions. Rapid cytoplasmic replication and low polymerase fidelity hasten adaptation in immunologically naïve or immunocompromised hosts and during subclinical infections. Concurrently, the expanding ranges of vectors (*Aedes*, *Culex*, ticks) amplify host–virus encounters.

These observations define three priorities: (i) deploy real-time genomic surveillance coupled with AI to flag compatible receptor-binding domains, polybasic cleavage sites, and reassortment events; (ii) focus vaccines and antivirals on the fusion nanomachine and the RdRp, which evolve more slowly than Env; and (iii) strengthen clinical-veterinary sentinel networks while reducing high-risk interfaces (deforestation, live-animal markets). Ultimately, the structural—more than the purely sequence-based—features of envelope glycoproteins drive the emergence potential of enveloped RNA viruses. Integrating metagenomics, AI, and a One-Health framework is essential to prevent a manageable local spillover from escalating into the next pandemic.

**Keywords:** RNA viruses, envelope proteins, co-evolution, zoonosis, Flaviviridae, RNA dependent RNA polymerase, emerging diseases

**Citation**

Saunier B. (2026). Virus à ARN enveloppés : pourquoi leur biologie structurale conditionne les émergences zoonotiques et épizootiques [Enveloped RNA Viruses: How Their Structural Biology Drives Zoonotic and Epizootic Emergence] *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France* 179: 71168. <https://doi.org/10.3406/bavf.2026.71168>

**Introduction**

La plasticité structurale des virus à ARN enveloppés représente aujourd'hui la principale menace d'émergences zoonotiques et épizootiques. Décrypter leurs mécanismes structuraux devient indispensable pour anticiper et contenir leurs futures émergences avant qu'elles n'échappent au contrôle sanitaire.

**Importance sanitaire et écologique des virus à ARN**

Quand elle est élevée, la virulence des virus à ARN enveloppés peut contribuer à leur émergence, mais c'est surtout parce que ces virus touchent le plus souvent des eucaryotes et qu'ils sont extrêmement diversifiés (Lu *et al.*, 2024). Leurs cycles écologiques sont variés :

- a- Zoonoses : passage de l'animal à l'être humain (p. ex. les Bétacoronavirus responsables de la COVID-19, ou les *Filovirus* de la fièvre hémorragique Ebola, transmis par des chauves-souris).
- b- Épizooties : transmission entre animaux (p. ex. le *Phlébovirus* de la fièvre de la vallée du Rift, ou les virus influenza A hautement pathogènes – HPAI – chez les mammifères d'élevage ou les volailles).
- c- Rétro- (ou hémi-) zoonoses : transmission de l'être humain vers l'animal (p. ex. le SARS-CoV-2 chez le cerf de Virginie ou le vison d'élevage ; le virus Ebola chez le porc).
- d- Maladies vectorielles : agents véhiculés par des invertébrés hématophages (p. ex. l'*Orthoflavivirus* Zika et l'*Alphavirus Chikungunya* chez l'homme ; le *Bunyavirus* de la maladie de Schmallenberg ou l'*Alphavirus* de l'encéphalite équine vénézuélienne chez les ruminants et les chevaux).
- e- Hôtes intermédiaires : un même virus peut en combiner plusieurs (p. ex. virus Nipah : transmission du chiroptère au porc, puis à l'Homme).



Plusieurs types de virus à ARN ont été répertoriés selon la polarité de leur(s) génome(s) d'ARN.

## Brin d'ARN positif versus brin négatif

Le génome des virus à ARN peut être organisé de différentes façons :

- a- Simple brin positif (+) : le génome viral est directement reconnu par les ribosomes comme un ARNm et sert aussitôt de matrice à la traduction (voir paragraphe « **Étapes clés du cycle infectieux des virus à ARN** »).
- b- Simple brin négatif (-) : le génome est l'antisens de l'ARNm ; il doit d'abord être recopié en un brin complémentaire (+) avant d'être traduit. Les virions à génome d'ARN(-) emportent donc leur propre ARN polymérase dépendante d'ARN (RdRp).
- c- Les génomes d'ARN viraux fragmentés en plusieurs simples brins sont souvent de polarité (-) (p. ex. les virus de la grippe) ou à la fois (+) et (-), dite ambisens (p. ex. le virus Lassa) ; la possibilité de réassortir leurs brins d'ARN augmente la plasticité de ces virus.
- d- Double brin d'ARN (dsRNA) : la RdRp transcrit le génome à l'intérieur même de la capsid (Reoviridae) ; les transcrits d'ARNm simples brins sont libérés dans le cytoplasme pour y être traduits.
- e- Les *Retrovirus* dont le génome d'ARN est rétro-transcrit en ADN par une transcriptase inverse sont classés à part (p. ex. les Lentivirus de l'immunodéficience humaine ou VIH).

Selon les familles virales, voire les clades de virus, les virions peuvent se présenter sous différentes formes qui conditionnent leurs propriétés.

## Pourquoi les virus enveloppés requièrent une attention particulière

On oppose schématiquement :

- a- Virus non enveloppés : seule une capsid protéique protège l'ARN ; cette capsid se dissocie lors de l'entrée dans la cellule ciblée par ses sous-unités de surface. La stabilité nécessairement limitée de cette capsid contraint son périmètre évolutif (Kotecha *et al.*, 2015), ce qui la prédispose naturellement aux attaques des enzymes et anticorps de l'hôte.
- b- Virus enveloppés (l'ensemble des exemples du paragraphe « **Importance sanitaire et écologique des virus à ARN** ») : la capsid ou la nucléocapsid (associée au génome viral), de stabilité limitée (voir ci-dessus) et dépourvue de protéines d'adressage (voir ci-dessus), est entourée d'une membrane lipidique dérivée de l'hôte et peuplée de glycoprotéines virales (Roozitalab *et al.*, 2025). Cette membrane lipidique dérive soit du réticulum endoplasmique (*Flavivirus*, *Pestivirus*), soit de la membrane plasmique (*Mononegavirales*), soit de compartiments intermédiaires (*Coronavirus*, *Bunyavirus*, *Togavirus*), influençant la sensibilité aux détergents et la stabilité une fois hors de l'hôte.

Les glycoprotéines d'enveloppe assurent :

- a- Indirectement, la protection du virion contre le système immunitaire de l'hôte (échappement) ; pendant sa dissémination, elles modulent les interactions de l'enveloppe avec l'environnement, notamment certaines activités lipolytiques.
- b- la reconnaissance des cellules cibles (tropisme).
- c- La fusion, avec ou sans endocytose, permettant la libération du génome dans le cytosol de la cellule hôte.

Parce qu'elles sont exposées à l'extérieur du virion, ces protéines subissent la plus forte pression de sélection immunitaire. Contrairement aux ADN polymérases, la plupart des RdRp sont dépourvues d'activité 3'→5' exonucléase ; seule la sous-unité NSP14 des *Nidovirales* (*Coronavirus*) possède une activité « *proofreading* » partielle (Robson *et al.*, 2020). Bien que fonctionnellement très conservée chez les virus à ARN, la fidélité intrinsèque de leur RdRp est pourtant faible et génère un taux élevé de mutations ; au sein de cette diversité virale, seuls les variants conservant la fonctionnalité de leurs glycoprotéines tout en échappant aux défenses de l'hôte sont retenus. Cette plasticité explique l'adaptation rapide et la ré-émergence fréquente des virus enveloppés à ARN.

## Cycle infectieux des virus à ARN

### De la particule (virion) au « véritable » virus

La particule extracellulaire – le virion – n'est qu'un vecteur inerte chargé d'acheminer le génome d'une cellule à l'autre ; elle correspond à la « graine » d'un organisme végétal. Le véritable virus est la phase intracellulaire qui s'établit lorsqu'un virion pénètre une cellule cible : c'est l'ensemble « génome viral + machinerie cellulaire détournée » (*viro-cellule*) capable de produire une nouvelle descendance de virions.



## Étapes clés du cycle infectieux des virus à ARN

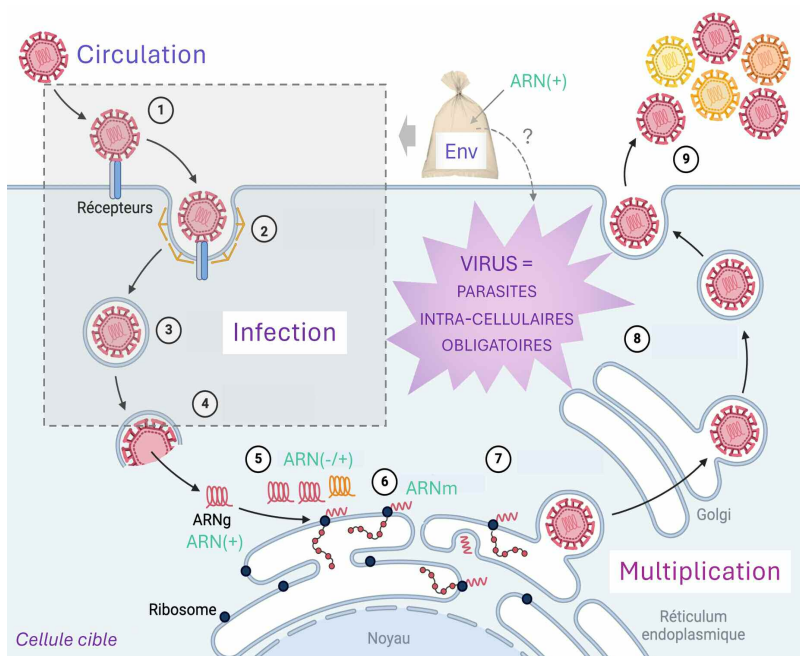
Le cycle infectieux commence avec la circulation des virions au cours de leur essaimage dans et à l'extérieur de l'hôte (Figure 1) :

- Attachement : les glycoprotéines d'enveloppe reconnaissent des récepteurs ou cofacteurs à la surface de la cellule cible.
- Pénétration/fusion : entrée directe par fusion membranaire ou par endocytose suivie d'une fusion dans l'endosome.
- Décapsidation : libération du génome dans le cytoplasme.
- Réplication et traduction :
  - ARN (+) : immédiatement traduit, puis recopié en ARN (-) servant de matrice à de nouvelles molécules (+). Chez les *Nidovirales*, la transcription discontinue génère un jeu d'ARNm sous-génomiques traduisant séquentiellement les gènes structuraux ; cette stratégie temporelle exprime d'antigènes de surface.
  - Chez la grande majorité des virus à ARN (-), la particule apporte une RdRp qui, dès l'entrée, transcrit des ARNm (parfois coiffés et polyadénylés) à partir du génome (-). La réplication implique la synthèse d'un antigénome cRNA (+) complet, qui sert uniquement de matrice pour produire de nouveaux génomes (-). Dans les virus ambisens (*Arena/Bunya*), certains ARNm sont transcrits à partir de l'antigénome (+). Les virus segmentés (*Orthomyxo/Arena/Bunya*) peuvent réassortir leurs segments lors de co-infections, générant des variants antigéniques majeurs, comme lors des pandémies grippales.
- Assemblage : association des protéines structurales et des génomes nouvellement synthétisés en nucléocapsides au niveau de compartiments membranaires.
- Libération : bourgeonnement à travers des membranes internes ou plasmique (voir paragraphe « Pourquoi les virus enveloppés requièrent une attention particulière » alinéa b), exocytose avec maturation des protéines Env et *nanomachine* ± recrutement de facteurs cellulaires (p. ex. lipoprotéines pour le virus de l'hépatite C = VHC), ou, plus rarement, lyse cellulaire (surtout avec les virus non enveloppés).

## Rôle central des glycoprotéines d'enveloppe

- Protection : elles préservent l'intégrité du virion face aux enzymes et anticorps.
- Tropisme : leur domaine ectoplasmique détermine l'hôte et le type cellulaire ciblés.
- Fusion : des réarrangements conformationnels déclenchent la fusion lipide-lipide qui introduit la nucléocapside dans le cytosol.
- Assemblage et maturation : après synthèse dans le réticulum endoplasmique, elles subissent glycosylations, acylations et clivages protéolytiques dans l'appareil de Golgi ; elles escortent les nucléocapsides vers les sites de bourgeonnement où elles orchestrent l'acquisition de l'enveloppe (réticulum endoplasmique, membrane plasmique, ou compartiments intermédiaires comme l'appareil de Golgi).

## Conséquences du cycle sur la dynamique de transmission



La réplication, le plus souvent strictement cytoplasmique, dirigée par des RdRp efficaces mais peu fidèles, engendre une nuée de quasi-espèces : ce sont des populations complexes et hétérogènes de variants d'ARN viraux génétiquement proches, coexistant et en compétition au sein d'un hôte infecté. Ceci accélère l'adaptation aux barrières immunitaires et favorise les sauts d'hôte. Le bourgeonnement, préservant l'intégrité cellulaire, favorise des infections persistantes ou paucisymptomatiques, source d'excrétion prolongée et de charges virales élevées. En contrepartie, la membrane lipidique des virions enveloppés est fragile : ils survivent mal hors d'un hôte et exigent donc des modes de transmission véhiculés (gouttelettes, sang, sécrétions sexuelles, vecteurs hématophages). Le bourgeonnement a un impact direct sur la cinétique de relargage, conduisant à des flambées épidémiques, souvent brèves, qui peuvent néanmoins être explosives lorsque la densité de contacts est élevée.

**Figure 1. Cycle infectieux du virus Zika.** Représentation simplifiée des différentes étapes : (1) Liaison des virions entrant à la surface de cellules cibles ; (2) Endocytose à clathrine ; (3) Fusion membranaire ; (4) Relargage du génome viral ; (5) Réplication de l'ARN génomique : ARN(+) → ARN(-) → ARN(+); (6) Traduction : ARN(+) = ARNm ; (7) Assemblage des virions ; (8) Maturation : glycosylation, acylation, clivage protéique ; (9) Libération des virions sortants. Env = protéine(s) d'enveloppe ; ? = mécanisme ? (adapté de BioRender.com).



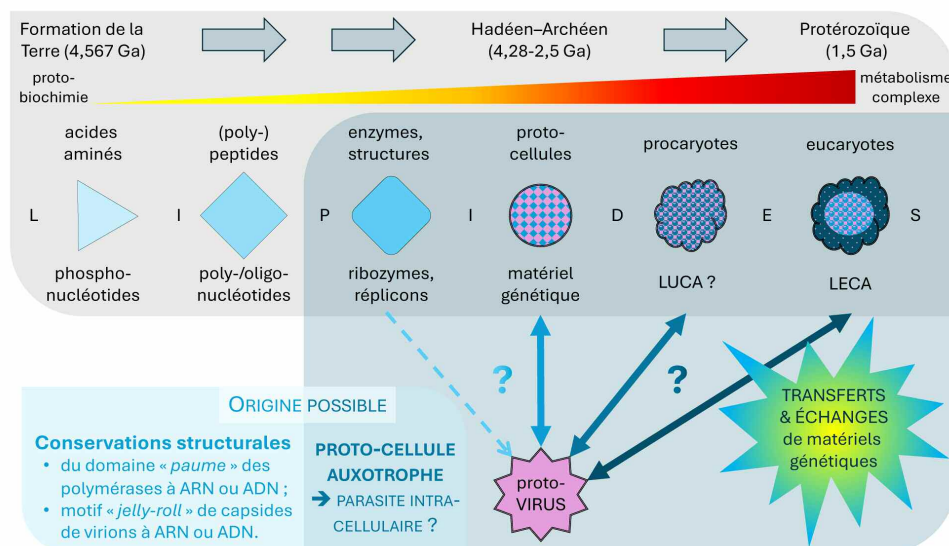
# Origine et évolution des virus à ARN

## Plusieurs théories complémentaires

L'identification d'éléments viraux endogènes (EVEs), dont la phylogénie remonterait à plus de 900 Ma chez les Cnidaires (Veglia *et al.*, 2023), soutient une origine précambrienne des *Flaviviridae*. Aux premiers stades de l'évolution, des proto-compartiments capables de porter des réseaux métaboliques rudimentaires et des réplicateurs d'acides nucléiques ont vraisemblablement émergé (Figure 2). Dans ce cadre pré-cellulaire compartimenté, des éléments génétiques mobiles ont joué un rôle central en fournissant des modules clés – polymérase, enzymes du métabolisme des nucléotides, voire des systèmes d'ADN (pour des revues, voir Forterre, 2024, Koonin & Dolja, 2014). La nature exacte de ces entités initiales reste inconnue (composition et support de l'information, degré d'autonomie métabolique, mode de compartimentation), mais conduira à la divergence des lignées bactérienne et archéenne, puis à la lignée eucaryote, il y a environ 1,5 Ga.

Plusieurs hypothèses, non exclusives, sur l'origine des virus ont été proposées :

- Hypothèse de l'échappement (*escape*) : des éléments génétiques cellulaires (transposons, plasmides) auraient acquis des gènes de capsidite et d'infectivité, devenant transmissibles de cellule à cellule.
- Hypothèse réductive : des lignées cellulaires libres seraient devenues des parasites intracellulaires obligatoires par perte progressive de fonctions, jusqu'à un état viral.
- Hypothèses « virus d'abord » (*Ancient Virus World*) : des éléments génétiques de type proto-virus auraient précédé et/ou profondément façonné l'émergence des cellules, en apportant des modules de réplication et potentiellement l'ADN à des proto-cellules à ARN.



**Figure 2.** Origine des virus à ARN : des théories complémentaires. La partie supérieure montre l'échelle de temps – de la formation de la Terre à l'apparition des cellules eucaryotes (~3 Ga) – tandis que la partie sous-jacente représente la complexification progressive du métabolisme : de réactions chimiques simples à des molécules, puis à des structures de plus en plus élaborées, jusqu'à des cellules ; des lipides ont joué un rôle au cours de cette évolution. Deux théories sont représentées dans la partie inférieure du schéma : à droite, l'échappement de matériel cellulaire ; à gauche, des protocellules devenues parasitaires. LUCA/LECA = last universal/eukaryotic common ancestor.

L'apparition de réplicateurs « parasites » mobiles dans un monde ARN compartimenté est supportée par l'existence de gènes viraux « marqueurs » partagés à large spectre entre virus à ARN et à ADN, mais absents des génomes cellulaires (p. ex. la protéine de capsidite à repliement *jelly roll*), la distribution et les parentés structurales et fonctionnelles des polymérase (p. ex. la famille PolB et le domaine « paume » commun à de nombreuses polymérase), et des scénarios phylogénétiques où des composantes de la réplication de l'ADN seraient d'origine virale puis transférées aux lignées cellulaires, possiblement à plusieurs reprises.

Ces hypothèses s'insèrent dans une vision où la sélection agit dès le stade pré-cellulaire sur des compartiments métaboliquement actifs, tout en étant façonnée par l'apparition d'éléments répliatifs mobiles. Ainsi, le concept de « viro-cellule » rappelle que l'unité pertinente de sélection pendant l'infection est la cellule reprogrammée par le virus : l'infection reconfigure les flux et priorités métaboliques de l'hôte, ce qui éclaire la co évolution intime entre réplication et métabolisme, des premiers écosystèmes jusqu'aux systèmes actuels.



## Co-divergence virus/hôte : principe et limites

À mesure que leurs hôtes se diversifiaient, les virus ont suivi l'arbre phylogénétique afin de conserver une niche répliquative adaptée (Harvey & Holmes 2022). Cette co-évolution – ou co-spéciation – se traduit par une congruence entre cladogrammes viraux et cellulaires, surtout chez les virus à cycle persistant, latent ou intégré (p. ex. Rétrovirus). Pour les virus à ARN, la co-divergence est souvent incomplète, restreinte aux gènes de réplication.

En pratique, un virus infectant une espèce donnée peut généralement se multiplier chez des espèces proches, plus rarement chez des hôtes éloignés. Autrement dit, des hôtes apparentés partagent plus facilement leurs pathogènes, à condition que les protéines virales d'attachement reconnaissent les récepteurs adéquats. Recombinaisons, réassortiments ou facteurs propres à l'hôte (immunodéficience, par ex.) viennent toutefois accélérer la diversification virale.

Si la segmentation génomique procure un levier puissant mais épisodique d'adaptation via le réassortiment (emblématique des virus *Influenza*), elle est contrebalancée par des coûts logistiques (emballage sélectif, compatibilités inter segments) et écologiques (coinfection). La stœchiométrie stricte et les épistasies entre segments génèrent de nombreuses particules semi infectieuses et sélectionnent des « constellations » stables, si bien que le bénéfice évolutif est contextuel et se manifeste par des bonds ponctuels plutôt que par un avantage continu.

## Co-sélection et rôle des hôtes immunodéprimés dans l'adaptation virale

Une seconde dynamique intervient après un saut d'espèce (*host switch*). La faible fidélité des RdRp engendre une nuée de quasi-espèces. Parmi ces mutants, certains acquièrent la capacité d'infecter un nouvel hôte. S'ils peuvent s'y répliquer, une adaptation réciproque virus/hôte démarre : c'est la co-sélection.

Pour qu'un variant s'établisse chez le nouvel hôte, deux conditions doivent être remplies :

- a- L'hôte ne doit pas être trop distant phylogénétiquement, afin que sa machinerie cellulaire réponde aux sollicitations virales.
- b- Il doit être immuno-naïf ou -déprimé : une réponse immunitaire robuste éliminerait le virus avant toute adaptation.

De longs portages chez des patients immunodéprimés favorisent l'émergence de variants hautement mutés (p. ex. SARS-CoV-2 Omicron [Tegally *et al.*, 2021]). Ainsi, un hôte immunodéficient offre un terrain favorable à l'ajustement du nouveau virus. En conséquence, soit l'hôte succombe, soit il entre dans une « course aux armements » avec ce virus, débouchant, à long terme, sur une co-sélection comparable à la co-spéciation. Ce scénario est particulièrement bien documenté chez les *Flaviviridae*. La capacité d'un virus à infecter un nouvel hôte repose tout d'abord sur la capacité de ses virions à libérer leur matériel génétique dans des cellules capables de le répliquer, puis d'en produire de nombreuses copies et les sécréter.

## Structure, fonction et évolution des protéines d'enveloppe

### Architecture bimodulaire : domaine Env (externe) vs nanomachine de fusion

La plupart des glycoprotéines d'enveloppe sont constituées de deux sous-unités, issues d'un précurseur commun clivé par une protéase cellulaire :

- a- La sous-unité externe (couramment appelée Env, SU, ou encore domaine d'attachement). Elle est totalement exposée au milieu extérieur ; elle protège la particule, assure la reconnaissance de co-facteurs d'attachement, puis du récepteur d'entrée.
- b- La sous-unité interne, ou domaine fusogénique, véritable « nanomachine » qui, après un réarrangement structural déclenché par la fixation au récepteur (et/ou son acidification dans l'endosome → protonation des histidines → changement conformationnel), catalyse la fusion des membranes virale et cellulaire.

Schématiquement :

- a- Attachement préliminaire : Env interagit avec des facteurs de recrutement peu spécifiques.
- b- Fixation au récepteur principal : cela induit un changement conformationnel qui démasque ou libère la nanomachine.
- c- Fusion : plusieurs nanomachines agissent de concert pour créer un pore lipidique, par lequel la nucléocapside (plus ou moins désassemblée) passe dans le cytosol.

Selon le virus, la fusion se produit à la surface plasmique, ou après endocytose dans le système endosomal, dont le pH plus acide sert souvent de déclencheur additionnel.

### Pressions de sélection : anticorps neutralisants, mutations d'échappement et mutations compensatrices

Parce que le domaine Env est exposé, il constitue la cible privilégiée des anticorps neutralisants ; ceux-ci bloquent l'attachement ou la fusion. La nanomachine, moins accessible, induit généralement moins d'anticorps neutralisants. Lors du passage par un compartiment endosomal, l'acidification tend à décrocher les anticorps de leur épitope sur les protéines d'enveloppe.



Certains virus utilisent cette propriété pour cibler des cellules de l'hôte et augmenter leur infectivité : fixation d'un anticorps → récepteurs Fc → entrée → acidification → décrochage de l'anticorps → infection, un phénomène dénommé *antibody dependent enhancement* (ou ADE ; p. ex. virus de la dengue).

La pression immunitaire sélectionne donc surtout des mutations d'échappement dans Env. Pour rester viables, ces mutations doivent préserver la structure tridimensionnelle (3D) de la protéine ; des substitutions compensatrices, souvent situées hors de l'épitope, sont alors co-sélectionnées. Inversement, une forte pression virale peut conduire l'hôte à modifier son récepteur – autre forme d'échappement – et initier un processus de co-évolution virus/hôte.

Trois classes canoniques de protéines de fusion et formes atypiques (**Figure 3**)

a) Classe I : essentiellement  $\alpha$ -hélicoïdale (influenza HA, VIH gp41, SARS-CoV-2 S2).

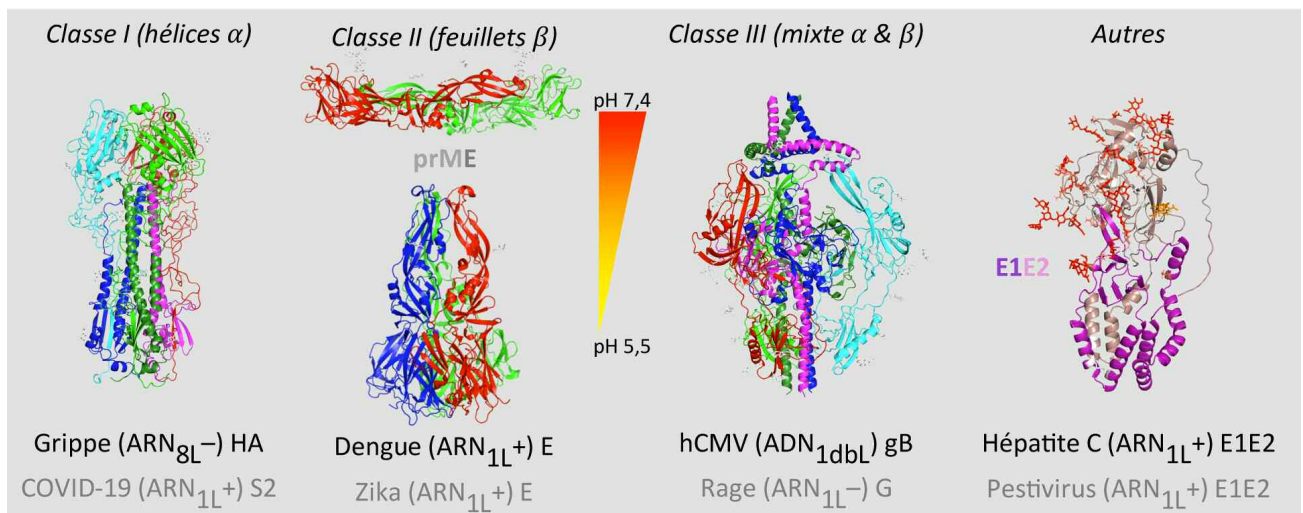
b) Classe II : principalement feuillets  $\beta$  articulés : protéine E de *Flavivirus* comme les virus de la dengue et Zika (dans ce groupe, une sous-unité prM reste associée à E jusqu'à sa maturation) ; protéines d'enveloppe des *Bunyavirales* (Guardado & Rey, 2021).

c) Classe III : hybrides  $\alpha/\beta$  (glycoprotéine G du virus de la rage).

Des protéines de fusion de structure totalement nouvelle ont récemment été décrites (p. ex. **Figure 3**, à droite) :

a- Chez les *Flaviviridae* : d'un côté les *Flavivirus* « classiques » conservent une classe II (Vaney & Rey, 2011), de l'autre les Hepaci-, Pegi- et Pestivirus possèdent un dispositif fusogénique inédit (Torrents de la Pena *et al.*, 2022 ; Oliver *et al.*, 2023). Puisque toutes partagent une RdRp similaire, deux scénarios sont envisagés : (i) acquisition latérale d'un gène de fusion (origine à élucider) ; (ii) divergence ancienne avec perte de formes intermédiaires.

b- La glycoprotéine des *Hantaviridae* en préfusion (classe II like) (Serris *et al.*, 2020) et la *fusion-associated small transmembrane protein* (FAST) des *Reoviridae* (Duncan, 2019) représentent des architectures supplémentaires.



**Figure 3.** Différentes classes de protéines virales de fusion. Des modèles tridimensionnels de nanomachines de différentes classes (texte en noir) sont représentés de côté : les lipides d'enveloppe se trouvent en bas et les protéines Env en haut ; tout en bas (texte en gris), exemples de virus chez qui un analogue structural existe. Les protéines de fusion de classe II sont habituellement organisées en trimères : prME est un dimère chez les Orthoflavivirus (en haut), mais retrouve une organisation trimérique après acidification du milieu (en bas) ; E1E2 sont des protéines d'enveloppe atypiques retrouvées chez les Hepaci, Pegi- et Pestivirus ; ces quatre genres appartiennent à la famille des *Flaviviridae*.

L'étude de ces variantes devrait éclairer l'histoire évolutive des protéines de fusion et pourrait révéler d'autres mécanismes d'entrée encore ignorés.

## Partition fonctionnelle : gènes d'entrée vs de réplication

Chez les virus à ARN, les gènes se regroupent grossièrement en deux modules (**Tableau 1**) : gènes d'entrée (évolutifs) vs gènes de réplication (conservés). La co-spéciation transparait dans la génétique de la RdRp, alors que l'adaptation aux nouveaux hôtes ou à l'immunité adaptative humorale repose avant tout sur l'évolution structurale du module « Entrée ».

Ces dynamiques – fidélité relative de la RdRp entraînant une forte variabilité des glycoprotéines auxquelles il faut associer un rôle des protéines non structurales (NSPs) dans le contrôle des défenses immunitaires intrinsèques de la cellule ciblée (*built-in immunity*) – expliquent la capacité des virus enveloppés à ARN à émerger, franchir les barrières d'espèce et déjouer les défenses immunitaires.



**Tableau 1.** Modules génétiques d'entrée et de réplication des virus à ARN

Élément concerné	Entrée	Réplication
Fonction principale	Attachement/fusion	Synthèse du génome
Produit viral	Env (ou capsid)	RdRp (co-facteurs)
Pression sélective	Forte (anticorps)	Contraintes & défenses cellulaires
Taux de mutation	Élevé	Plus faible (voir ci-dessus)
Type d'infection	Aiguë, épidémique	Persistante, dissémination
Phylogénie virale	Structure protéique (Env)	Séquence nucléotidique (RdRp)
Temporalité évolutive	Génération	Ères
Cibles cellulaires	Récepteurs, endocytose	Ribosomes, trafic cellulaire
Évolution de l'hôte	Extinction ou co-adaptation	Co-spéciation, réservoirs

## Exemple de la protéine Spike du SARS CoV 2

### Organisation de S1/S2 et spécificité pour l'ACE2 (Figure 4)

Les *Coronavirus*, virus à ARN simple brin de polarité positive, tirent leur nom de la couronne de spicules trimériques formée par la glycoprotéine Spike (S), bien visible en microscopie électronique (Yuan & Wilson, 2025). Chaque protomère S de *Sarbecovirus* comporte :

a- une sous-unité S1, coiffe externe (Env) dont le *Receptor-Binding Domain* (RBD) reconnaît l'*Angiotensin-Converting Enzyme 2* (ACE2) située à la surface des cellules cibles ;

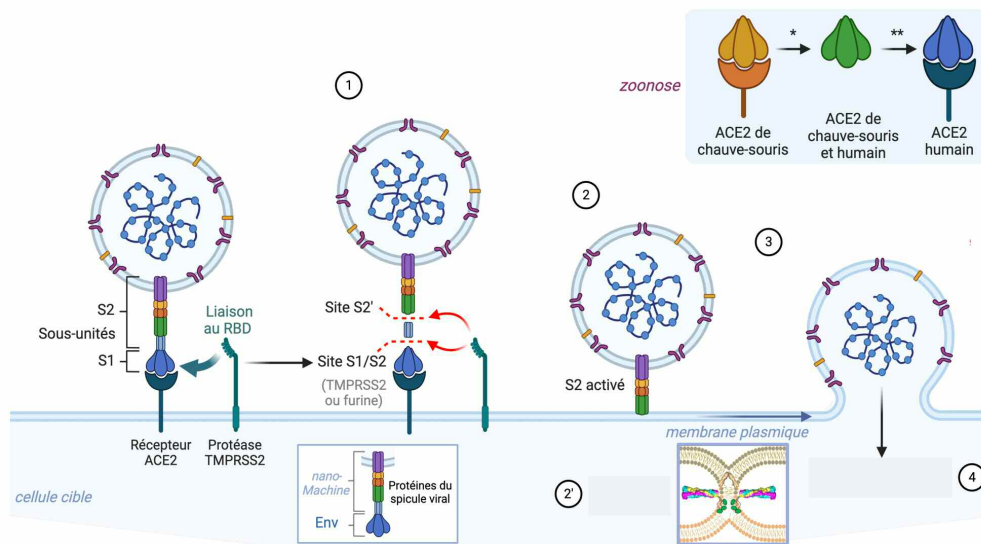
b- une sous-unité S2, nanomachine de fusion de classe I masquée sous S1.

Le précurseur S est d'abord clivé au site S1/S2 par la furine dans le *Trans Golgi Network* (TGN) ; ce « pré-amorçage » conditionne un deuxième clivage au site S2', qui libère l'extrémité N-terminale du peptide de fusion. Deux voies d'entrée deviennent alors possibles : fusion à la membrane plasmique après clivage S2' par la sérine protéase transmembranaire TMPRSS2 ; ou fusion dans l'endosome, déclenchée par des cathepsines actives à pH acide.

### Du réservoir chiroptère à l'hôte humain : rôle des mutations du RBD

La COVID-19 est une zoonose devenue pandémique à la suite du passage du SARS-CoV-2 de la chauve-souris à l'être humain (Figure 4, encadré). Les *Sarbecovirus* ancestraux se liaient exclusivement à l'ACE2 de chauve souris ; des mutations ponctuelles du RBD ont élargi leur tropisme et permis l'interaction avec l'ACE2 humaine (hACE2).

Plusieurs observations l'illustrent :



a- des infections humaines sporadiques chez des spéléologues au sud de la Chine ;  
b- l'identification, chez des *Rhinolophus*, de virus dépourvus du site furine mais déjà capables de se lier à l'hACE2 (Temmam *et al.*, 2022) ;

c- la présence de chauves-souris *Rousettus* sur les marchés d'animaux vivants de Wuhan avant la flambée initiale, bien qu'aucune séquence SARS-CoV-2 like n'y ait été amplifiée (Crits-Christoph *et al.*, 2024).

**Figure 4.** Exemple de la protéine Spike du SARS-CoV-2. Un virion est schématiquement représenté à gauche ; à droite, les différentes étapes de la fusion de son enveloppe avec la membrane plasmique de la cellule de l'hôte : (1) Clivage de la protéine d'enveloppe S à la surface SARS-Cov-2 ; (2) Activation du domaine S2 (nanomachine) et étape d'hémi-fusion (2') ; (3) Fusion de l'enveloppe virale avec la membrane plasmique ; (4) Libération de l'ARN génomique (ARNg) dans le cytoplasme. Le receptor-binding domain (RBD) de S (S1 = Env) se lie à l'angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) et/ou à TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2), à la surface de la cellule cible ; S2 peut aussi catalyser la fusion après internalisation dans un compartiment endosomal et clivage par la cathepsine (non représenté). En haut à droite, transition de liaison du RBD à l'ACE2 de chauve-souris vers la forme humaine, après accumulation de mutations (adapté de BioRender.com).



Après plusieurs milliards d'infections, l'hACE2 est devenu le récepteur principal des lignées circulantes de SARS-CoV-2 (Omicron et dérivées), tandis que la protéine S poursuit son évolution sous la pression combinée de l'immunité collective et de l'optimisation de la transmissibilité interhumaine.

## La famille des Flaviviridae : un paradigme évolutif

### Phylogénie d'ensemble et organisation des protéines d'enveloppe

L'arbre phylogénétique des *Flaviviridae* est généralement reconstruit à partir de la région encodant la RdRp, le gène le mieux conservé du génome. Il fait ressortir deux grands clades :

a- Le clade « *Orthoflavivirus* » (sens strict)

- Hôte principal : invertébrés, parfois transmis à des vertébrés.
- Protéines d'enveloppe : prM et E (prME). À pH acide, la sous-unité pr de prM coiffe la boucle de fusion de E, empêchant toute activation prématurée (Figure 3).
- Maturation : dans le TGN, la furine clive prM ; le pH neutre du milieu extracellulaire détache pr, laissant E dans un état métastable qui s'activera dans l'endosome acide de la cellule cible.

b- Le clade « *Pestivirus/Hepacivirus/Pegivirus* »

- Hôte principal : mammifères.
- Glycoprotéines : hétérodimère E1–E2. Les structures prédites montrent qu'E1 est la partie la mieux conservée et, vraisemblablement, le module fusogénique (Oliver *et al.*, 2023) ; le mécanisme exact de fusion reste à élucider.

### Paléophylogénie des *Hepacivirus* de rongeurs

La démocratisation du séquençage à haut débit a multiplié les découvertes de génomes viraux et élargi le spectre des *Hepacivirus*, jadis limité au VHC humain et au GBV B des primates. Ils sont aujourd'hui détectés chez la quasi-totalité des vertébrés (Costa *et al.*, 2024).

Des EVEs apparentés aux *Hepacivirus* ont été retrouvés dans le génome de plusieurs rongeurs ; leur intégration, rare pour des virus à ARN dépourvus de transcriptase inverse, remonte à  $\approx$  12 millions d'années (Cénozoïque) d'après la phylogénie de leurs hôtes (Nino Barreat & Katzourakis, 2024). La coexistence très ancienne de virus « vertébrés » (E1E2) et « invertébrés » (prME) relance la question d'une divergence précoce, voire d'un ancêtre commun dont les deux architectures dériveraient.

### Actualisation phylogénétique à l'ère du NGS et de l'IA structurale<sup>1</sup>

Les prospections métagénomiques virales (Illumina, Nanopore...) ont multiplié le nombre de séquences disponibles pour la famille Flaviviridae (plus de 120 000 séquences validées, dont environ 11 000 génomes complets) (Bamford *et al.*, 2022 ; Mifsud *et al.*, 2022). L'arbre obtenu s'organise en trois grands « continents » : « *Flavivirus-like* », « *Long-Genome/Pestivirus like* », « *Hepacivirus* » (Figure 5).

Chez les *Jingmenvirus*, le segment 1 (NS5 like RdRp) s'insère profondément dans le clade Flavivirus, tandis que le segment 2 encode une glycoprotéine de fusion de classe II (GP/VP1) dont la phylogénie diverge nettement. Cela étaye l'hypothèse d'un échange ancien de modules génomiques (Qin *et al.*, 2014 ; Colmant *et al.*, 2022).

Les prédictors de structure assistés par IA (AlphaFold, RoseTTAFold) (Jumper *et al.*, 2021 ; Nomburg *et al.*, 2024) ont déplacé le curseur vers la comparaison de formes 3D, plus stables que les séquences en acides aminés (primaire) des protéines d'enveloppe. Ceci est bien illustré par la séquence de la protéine E des *Tamana like viruses*, qui n'affiche qu'environ 12 % d'identité avec celle des *Orthoflavivirus* canoniques, alors que leurs modèles 3D se superposent presque parfaitement (prédiction AlphaFold non montrée).

L'expansion du nombre de *Flaviviridae* a fait apparaître une incongruence supplémentaire : l'arbre RdRp place les *Pestivirus* aux côtés des LGE, alors que la conformation de leurs glycoprotéines E1/E2, révélée par AlphaFold, se rapproche de celle des *Hepacivirus* – établie par *cryo-electron microscopy* (Torrents de la Peña *et al.*, 2022) – et des *Pegivirus*, plutôt que de la protéine E des *Orthoflavivirus* (Oliver *et al.*, 2023).

1- NGS = next generation sequencing ; IA = intelligence artificielle.



# Incongruence des cladogrammes structural et génétique chez les Flaviviridae

## Paradoxe structural : prME versus E1E2

L'étude récente de Mifsud *et al.* (2024) a confirmé que les glycoprotéines d'enveloppe des *Pestivirus* sont structurellement proches de celles des Hepaci- et des *Pegivirus* (hétérodimère E1/E2), alors que la plupart des autres *Flaviviridae* possèdent un tandem de protéines apparenté à E et accessoire(s) (Figures 3 et 5). Les auteurs ont comparé, au moyen d'outils bio-informatiques, la structure prédite :

- a- des glycoprotéines d'enveloppe (*Env/nanomachine*, protéines accessoires) ;
- b- des méthyltransférases (*RNA 5'-capping*) ;
- c- des ARN polymérases dépendantes d'ARN (RdRp).

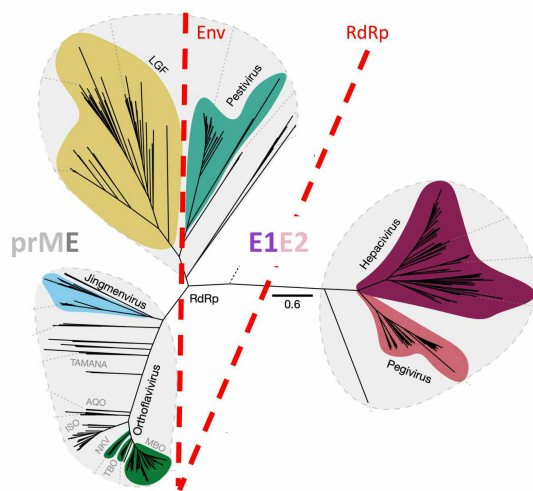
Comme attendu, la RdRp reste très conservée, ce qui constitue un critère de rattachement à la famille. À l'inverse, les méthyltransférases sont extrêmement variables, et même absentes chez plusieurs clades. Leurs principales observations sont :

- a- À quelques exceptions près, seuls les *Orthoflavivirus* possèdent la protéine accessoire prM.
- b- La protéine E n'est réellement conservée qu'au sein de ces mêmes *Orthoflavivirus* (et genres voisins).
- c- Les *Pestivirus* et les LGF sont frères sur l'arbre phylogénique centré sur la RdRp, mais les premiers portent E1/E2 et les seconds une protéine de type E : l'hypothèse d'un transfert horizontal du gène E est donc plausible.
- d- Certains modèles placent la protéine E-like des *Jingmenvirus* dans le clade LGF, brouillant le découpage classique.

Le ciblage d'un hôte invertébré ou vertébré, ou la présence/absence d'un *capping* de l'ARN(+) en 5', n'apporte qu'un soutien partiel à l'hypothèse d'une dichotomie soulevée par les auteurs de cette étude (Figure 5) : plusieurs *Orthoflavivirus* sont des arbovirus (cycle infectieux : mammifères → invertébrés → mammifères) et les *Tamana like viruses*, adjacents à ce clade, infectent batraciens ou chauves-souris. Autrement dit, la frontière prM/E-versus-E1E2 ne recouvre ni le spectre d'hôte ni la phylogénie de la RdRp.

## Incongruence structurale vs génétique entre les Hepaci-Pegivirus et les Pestivirus

Les RdRp des Hepacivirus et des Pestivirus sont extraordinairement divergentes, ce qui indique en principe une séparation très ancienne des deux lignées virales, excédant largement la divergence de leurs hôtes traditionnels, les mammifères. Malgré cette divergence génétique, les deux genres viraux partagent un module d'entrée cellulaire, avec une architecture de repliement de E1E2 comparable. S'il s'agissait d'un transfert récent d'E1E2 des *Hepacivirus* vers les *Pestivirus*, cohérent avec le fait que les deux infectent des hôtes similaires, on s'attendrait à une quasi-identité de structure entre les deux modules.



Or, on observe des différences structurales limitées mais significatives, y compris entre leurs *nanomachines* putatives. La discordance entre gènes d structure pourrait n'être que partielle ou apparente. Selon cette hypothèse, les protéines E1E2 ne seraient pas apparues aussi récemment que leur spectre d'hôtes traditionnels l'a initialement fait supposer. En effet, celui des *Hepacivirus* a récemment été étendu à l'ensemble des vertébrés, et le génome de plusieurs virus *Pestivirus-like* a été identifié chez des hôtes invertébrés. Ainsi, certains clades n'ont peut-être pas encore été trouvés et d'autres ont peut-être déjà disparu. Ce scénario est compatible avec la découverte de séquences EVEs apparentées aux *Flaviviridae* chez des Cnidaires, méduses et autres invertébrés basaux, qui témoigne d'une ancienneté dépassant 900 Ma (Veglia *et al.*, 2023).

**Figure 5.** Arbre phylogénétique actualisé de la famille des *Flaviviridae*. En bas à gauche, le continent « Flavivirus-like » : *Orthoflavivirus* sensu stricto (prME, en vert foncé), Tamana like viruses, *Jingmenvirus* segmentés et apparentés (en bleu ciel) ; en haut à gauche, le continent « Long-Genome/Pestivirus like » : clade LGF (en ocre jaune) et genre *Pestivirus* (E1E2, en vert clair) ; à droite, le continent « Hepaci-Pegivirus » : ces deux genres (E1E2, respectivement, en mauve et rose) partagent une RdRp plus divergente (extrait de Mifsud *et al.*, 2024). Est représentée en ligne tiretée rouge la dichotomie apparente entre la structure des protéines d'enveloppe et la génétique de l'ARN polymérase dépendante d'ARN (RdRp).



L'alternative serait une évolution convergente accélérée des glycoprotéines sous des pressions immunitaires ou vectorielles, avec maintien d'une architecture de surface similaire, tout en laissant apparaître des différences de détail. Le tableau est encore brouillé par la disparition probable de lignées intermédiaires (extinctions phylétiques) et par des sauts d'hôtes successifs qui rendent invisibles certains maillons évolutifs.

Les mécanismes à considérer et à tester sont donc :

- a- Transferts horizontaux modulaires (E1E2) entre virus partageant ponctuellement le même hôte ou la même cellule co-infectée.
- b- Extinctions/sauts d'hôte : pertes de clades intermédiaires qui auraient tracé l'enchaînement des transferts.
- c- Convergence adaptative : re-sculpture indépendante d'E1E2 vers une forme optimale imposée par des récepteurs ou des vecteurs similaires.

## Hypothèses pour la discontinuité : extinctions massives et « glissement » structural

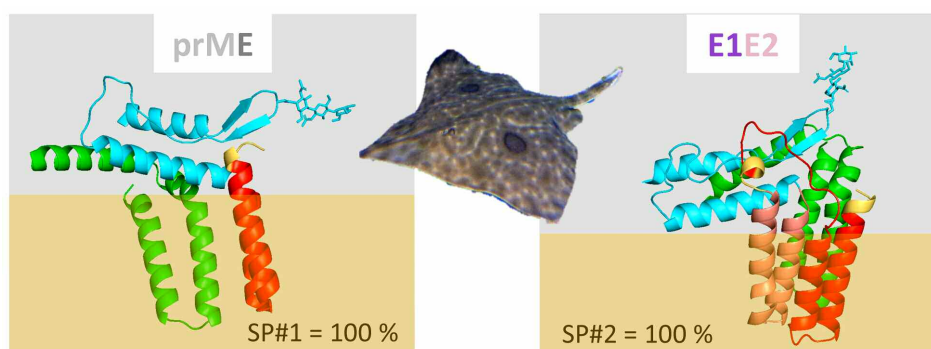
L'ancienneté d'apparition des Flaviviridae a largement laissé le temps à de multiples remaniements de modules de se produire. Cinq extinctions majeures, entre -541 et -66 Ma, ont réinitialisé l'écosystème hôte et, par ricochet, la diversité virale. Un événement comme l'impact du Chicxulub (à la fin du Crétacé) a fait disparaître la plupart des dinosaures non aviaires ; les virus qui leur étaient propres ont pu disparaître également, créant un « trou » phylogénétique. Les lignées survivantes ont ensuite recolonisé les niches vacantes, laissant un hiatus dans l'arbre centré sur la séquence nucléotidique de leur RdRp.

Par ailleurs, plusieurs virus situés à la frontière *Flavivirus like/Pestivirus like* présentent des polyprotéines mal annotées dont les sites de clivage diffèrent selon l'espèce. Le simple déplacement d'un site de coupure par la *signal-peptidase* (par mutation ponctuelle) peut transformer un domaine transmembranaire en une boucle (lorsque plusieurs sites se succèdent) similaire à celle retrouvée dans la protéine de fusion putative E1 – processus illustré par la glycoprotéine d'un virus de raie (*Xiamen fanray virus*). Quelques mutations ciblées suffisent donc à faire « glisser » une protéine accessoire d'architecture de type E vers une autre de type E1/E2 (Figure 6), ou inversement, sans changer radicalement la RdRp. Ce scénario plaide pour une continuité évolutive des glycoprotéines au sein des *Flaviviridae*.

L'hypothèse la plus parcimonieuse reste, aujourd'hui, celle d'une évolution mosaïque : la machinerie de réplication (RdRp, hélicase) se transmet verticalement, tandis que les modules d'entrée (prM/E, E1/E2, GP/VP1) ont été remplacés ou ont divergé sous la pression du changement d'hôte ou de vecteur (Tableau 1). La confirmation viendra :

- a- de nouvelles séquences dans les zones encore peu échantillonnées (amphibiens, poissons cartilagineux, arthropodes) ;
- b- d'analyses structurales, *in silico* et expérimentales, des protéines d'enveloppe des clades frontaliers ;
- c- d'études fonctionnelles pour déterminer si ces « formes intermédiaires » exploitent des mécanismes de fusion hybrides ou totalement nouveaux.

Le signal prédictif des émergences se trouvant principalement dans l'enveloppe, il est essentiel de retracer la chronologie de ces échanges – réassortiment, recombinaison ou convergence – afin de reconstituer l'histoire des *Flaviviridae* et ainsi contribuer à mieux anticiper les émergences à venir des virus à ARN enveloppés.



**Figure 6.** Possible dérive des protéines d'enveloppe d'un virus *Pestivirus-like*. Les modèles 3D du domaine transmembranaire des protéines d'enveloppe principale (en vert) et accessoire (en turquoise et rouge ± rose) du virus de la raie de Xiamen (*Xiamen fanray*) ont été obtenus par IA (AlphaFold) et sont représentés *vis de côté* : les lipides d'enveloppe sont stylisés en couleur orangée et les sites de clivage de la signal peptidase sont représentés en jaune ; à gauche, si un clivage a eu lieu au premier site (SP#1), la protéine d'enveloppe accessoire ressemble à celle d'un virus *Flavivirus like* (du type prME) ; à droite, s'il a eu lieu au second site (SP#2), elle s'organise plutôt comme la protéine E1 d'un *Pestivirus* (du type E1E2).



## Extension aux autres virus à génome d'ARN

### Une dynamique comparable dans les autres familles de virus à ARN

L'augmentation exponentielle du nombre de séquences virales et de leur spectre d'hôtes, rendue possible par les progrès du séquençage (NGS) et l'élargissement des environnements et des taxons échantillonnés, n'est pas propre aux *Flaviviridae*. En méta-transcriptomique, Shi *et al.*, ont d'abord redéfini la diversité des virus à ARN chez les invertébrés (Shi *et al.*, 2016), puis chez les vertébrés [(Shi *et al.*, 2018)]. Le criblage de 220 espèces invertébrées a mis en évidence 1 445 nouveaux virus, triplant la diversité alors connue et montrant que presque tous les grands clades de virus à ARN dérivent de lignées d'arthropodes, de nématodes ou de mollusques : les invertébrés représentent donc un réservoir évolutif majeur. Le séquençage de 186 espèces vertébrées a ajouté 214 virus et révélé que la plus grande diversité se trouve chez les poissons, constituant un pont entre virus des invertébrés et des tétrapodes. Les phylogénies suggèrent une origine commune il y a plus de 500 Ma avec de multiples transmissions hôte vecteur au cours de l'évolution.

### L'IA repousse les frontières de l'Univers des virus à ARN

La métagénomique a montré que la diversité des virus à ARN dépasse de loin la taxonomie officielle, mais la détection de génomes très divergents se heurtait encore aux limites des approches classiques. Hou *et al.*, (2024) ont levé ce verrou au moyen d'un modèle de type « *Transformer* » capable : (i) de reconnaître la RdRp de façon ultrasensible mais spécifique ; (ii) d'annoter systématiquement 10 500 jeux de données métatranscriptomiques publiques ; (iii) de proposer une mise à jour phylogénétique globale de la virosphère « cachée », en combinant informations de séquence et de structure (alignement guidé par la « paume » catalytique de la RdRp, délimitation de clades profonds *via PartitionFinder*). Cette approche a permis d'identifier 348 571 nouvelles espèces de virus à ARN – sept fois le nombre total recensé en 2022 – réparties en 32 nouvelles familles et 8 ordres inédits, et d'étendre des ordres déjà établis (*Picornavirales*, *Sobelivirales*, *Martellivirales*). L'étude prouve qu'un modèle d'IA surpasse les méthodes traditionnelles pour détecter de lointaines homologies. Elle reste toutefois tributaire du seul marqueur RdRp, excluant notamment les virus à ARN qui recrutent la polymérase cellulaire (certains *Ribovirales* exogènes), les rétrovirus ou les viroïdes. Les nouveaux taxons identifiés (familles et ordres) n'ont pas encore été entérinés par l'ICTV : une validation expérimentale demeure indispensable.

### Portée évolutive et implications pour l'approche One Health

L'origine des virus à ARN est désormais repoussée au Protérozoïque (de -2,5 Ga à -0,543 Ga), à l'époque où sont apparus les premiers eucaryotes (-1,5 Ga) ; les invertébrés joueraient un rôle pivot, issus d'une virosphère eucaryotique plus ancienne, les pathogènes humains n'en constituant que des rameaux récents. Le travail de Hou *et al.*, (2024) offre une cartographie et des outils génomiques précieux pour hiérarchiser la surveillance et anticiper les émergences, tout en soulignant l'immensité du réservoir viral à surveiller. Un couplage avec une métatranscriptomique spatio-temporelle pourrait affiner la détection précoce de clades zoonotiques potentiels.

## Implications pour les maladies virales émergentes

### Dissociation temporelle « infection d'abord/réplication ensuite »

La plupart des virus à ARN enveloppés ont découplé l'entrée de la réplication (Byk & Gamarnik 2016). Comme déjà vu aux paragraphes « *Brin d'ARN positif versus brin négatif* » et « *Étapes clés du cycle infectieux des virus à ARN* » (alinéa d) : (i) pour les virus à ARN(+), l'ARNg est traduit, notamment en NSPs, dès qu'il est libéré dans le cytoplasme ; (ii) pour les virus à ARN (-), la RdRp virale transportée dans le virion assure la transcription en ARNm. Cette phase « pré-enveloppe » assure une amplification exponentielle de l'ARNg avant que les gènes encodant l'enveloppe ne soient exprimés et que les néo-antigènes ne soient présentés à la surface cellulaire. Sur le plan évolutif, ce décalage offre un double avantage : accumulation rapide d'une nuée de quasi espèces (RdRp peu fidèle) et établissement d'un front infectieux avant que les défenses adaptatives ne se mobilisent.

### Conséquences immunitaires (pour une revue, voir Burton *et al.*, 2024)

a- Réponse humorale (les lymphocytes B) : les anticorps neutralisants ciblent principalement le RBD ou d'autres éléments conservés de la glycoprotéine Env. La forte dérive antigénique permise par la mutabilité des sites d'enveloppe sélectionne des variants d'échappement et sous tend les phénomènes d'émergence/ré-émergence.  
b- Réponse cellulaire : les lymphocytes T CD8 détruisent les cellules infectées, alors que les CD4 orchestrent l'aide aux cellules B et régulent la réponse immunitaire de l'hôte. Les capsides internes ou nucléoprotéines, exprimées précocement et peu variables, constituent leurs cibles majeures. Toutefois, les NSPs bloquent la cascade RIG-I/MDA5-IRF3, retardent la production d'interférons de type I et modulent l'autophagie, contournant ainsi les signaux d'alarme innés. La survie de la cellule pendant la phase de bourgeonnement prolonge la production et l'excrétion virales.



c- Fenêtre de transmission élargie en l'absence de mémoire immunitaire : dans une population naïve, la combinaison « réplication précoce–exposition antigénique tardive » crée une période où la charge virale est élevée alors que la réponse adaptative est encore immature. Cette fenêtre est souvent aggravée par l'immunomodulation des NSPs ; par exemple, les protéines virales M-pro (CoV) ou NS3/4A (Flavi-/Pesti-) clivent MAVS ou STING, bloquent la signalisation IFN ; cet antagonisme fait partie des critères de virulence. Ceci se traduit par une contagiosité maximale avant ou au début des symptômes, facilitant la diffusion silencieuse à l'échelle interhumaine/animale ou interspèces.

## Points de contrôle critiques, facteurs de virulence et de saut d'espèces

a- Les deux verrous moléculaires majeurs sont : (i) le RBD, qui dicte l'attachement à un récepteur cellulaire spécifique de l'hôte et de la cellule cible, et (ii) les sites de clivage par la furine ou d'autres protéases endosomales, indispensables à l'activation de la protéine de fusion. Une seule mutation adaptative dans l'un de ces modules peut suffire à franchir une barrière d'espèce ou à augmenter la transmissibilité. Ces régions constituent donc des cibles privilégiées pour la veille génomique et la conception d'inhibiteurs.

b- Facteurs favorisant flambées initiales et franchissement d'espèce :

- Plasticité génomique : le taux d'erreur de la RdRp favorise l'apparition rapide de mutants adaptés au nouvel hôte.  
Effet de masse : le rendement réplication/particule, optimisé par la priorité métabolique conférée par les NSPs, assure des charges virales élevées.
- Échappement inné : l'antagonisme précoce des voies de l'IFN garantit la survie de la cellule et la production virale pendant plusieurs cycles.
- Écologie et densité : élevage intensif, marchés d'animaux vivants ou mobilité humaine dense augmentent les probabilités de transmission.
- Diversité de récepteurs homologues chez les vertébrés, permettant l'utilisation opportuniste d'une promiscuité éventuelle des RBD.

En résumé, la dissociation infection/réplication confère aux virus à ARN enveloppés une fenêtre de colonisation avant la mise en place d'une immunité adaptative. Conjuguée à leur mutabilité et à l'antagonisme des réponses innées (protéines de [nucléo]capside, NSPs), elle explique leur rôle central dans les zoonoses, les épizooties et les flambées humaines explosives.

## Applications : prévention, diagnostic et traitement

### Stratégies vaccinales

L'architecture modulaire des glycoprotéines d'enveloppe offre deux points d'entrée vaccinaux : (i) les épitopes de structure profondément conservés (tige de classe I, boucles de fusion de classe II, « stem » de classe III) sont peu tolérants aux mutations ; leur présentation sous forme de nanoparticules ou de mosaïques RBD vise une neutralisation pan lignées (p. ex. *Flavivirus*, *Bétacoronavirus*) ; (ii) la machinerie de fusion elle-même peut être ciblée par des immunogènes stabilisés en pré-fusion, délivrés par ARNm auto-amplificateur, vecteur adénoviral ou *viral like particles* (VLPs) (Yuan & Wilson, 2025). La *cryo electron microscopy* (cryo EM) permet d'établir ou de confirmer les structures 3D de protéines difficiles à obtenir jusqu'à présent, et d'atteindre en *single particle analysis* des résolutions de 2 à 3 Å.<sup>2</sup> L'ingénierie structurale (cryo EM/*AlphaFold*) permet désormais de figer les conformations métastables, d'où un gain attendu dans les titres d'anticorps neutralisants et un élargissement des spectres d'espèces virales couvertes (Shanker *et al.*, 2024 ; Juraszek *et al.*, 2024).

### Antiviraux à large spectre

Plusieurs pistes émergent (Luong *et al.*, 2025) :

- a- Les protéases virales qui clivent la polyprotéine (NS3/4A, 3CLpro, PLpro) ; leurs inhibiteurs bloquent la cascade de maturation (paxlovid, glecaprevir). La combinaison nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) cible la 3CL-pro ; des mutations P132H, L50F réduisent la sensibilité *in vitro*.
- b- La RdRp, sensible aux analogues nucléosidiques ou non-nucléosidiques (p. ex. sofosbuvir, molnupiravir, favipiravir).
- c- L'entrée, attaquée soit du côté viral (anticorps ou peptides *fusion lock*), soit du côté cellulaire (inhibiteurs de TMPRSS2, furine, cathepsines). Les approches « *host targeted* » réduisent la pression sélective mais exigent une fenêtre thérapeutique étroite pour limiter la toxicité.
- d- Antiviraux ciblant des facteurs intracellulaires de l'hôte, potentiellement plus toxiques (ciblent des voies cellulaires essentielles), mais synergiques avec des antiviraux directs (He *et al.*, 2024) : (i) traduction de l'ARN viral (Virus influenza, SARS-CoV-2) ; (ii) synthèse des pyrimidines (Zika, Dengue, SARS-CoV-2) ; (iii) facteurs d'initiation eIF4E/eIF4A (Entérovirus, Hépatite C) ; autophagie (SARS-CoV-2, Chikungunya) ; (iv) signalisation calcique (DENV, ZIKV, SARS-CoV-2).

<sup>2</sup> Taille d'un atome d'hydrogène ≈ 1 Å



## Surveillance génomique et détection précoce

Le séquençage « *time-line* » (laboratoire décentralisé, MinIon portables) alimente des *tableaux de bord* en quasi-temps réel ; l'analyse automatisée des *hot-spots* (RBD, boucles de fusion, sites de clivage) anticipe les variants à potentiel zoonotique ou immuno-évasif. Les outils CRISPR Cas9, couplés à des biocapteurs *low cost*, autorisent une confirmation en moins de 30 min sur le terrain. Les plateformes GISAIID EpiFlu® et ENA peuvent intégrer des métadonnées vétérinaires, facilitant l'approche *One Health* (Luo *et al.*, 2025 ; O'Reilly *et al.*, 2025).

## Intégration des données structurales dans la conception thérapeutique (Hie *et al.*, 2021)

La synergie cryo-EM/diffraction de rayons X/prédiction IA (*AlphaFold-Multimer*, *RoseTTAFold*) accélère la hiérarchisation des cibles, le criblage *in silico* et l'optimisation ADMET (*Drug Design via Scaffold Hopping*) (Yuan & Wilson, 2025). Les « *digital twins* » de protéines virales permettent de tester virtuellement l'impact de chaque mutation apparue sur le terrain, puis de réallouer les molécules types aux souches dominantes (Laubenbacher *et al.*, 2021).

## Conclusion et perspectives

L'accumulation de données métagénomiques, dopée par l'IA, démontre que la virosphère à ARN est plus vaste et plus ancienne qu'anticipé. Pourtant, plusieurs lacunes majeures subsistent :

- a- La structure des nouvelles classes de protéines de fusion mises au jour dans les clades profonds (LGF, *Jingmenvirus*, « *Chimeravirales* ») demeure inconnue, ce qui empêche d'évaluer leur potentiel zoonotique.
- b- Le rôle précis des hôtes intermédiaires – poissons, chiroptères, petits mammifères sinanthropes – dans la « mise à jour » des domaines de liaison au récepteur (RBD) et la sélection de sites de clivage doit être documenté par des études écogénomiques longitudinales.
- c- L'interaction fine entre facteurs de virulence viraux et polymorphismes de susceptibilité de l'hôte (IFN, OAS, TLR) requiert des modèles multi-omiques intégrés (génomique, transcriptomique, protéomique, etc.) pour capturer cette complexité (Majdoul & Compton 2022).

À ces défis s'ajoute celui, crucial, de la détection précoce des cas cliniques émergents. L'expérience récente a montré qu'un retard de quelques semaines dans l'identification syndromique, la confirmation virologique ou le partage des séquences peut faire basculer une émergence limitée en pandémie mondiale. Il est donc indispensable de :

- a- Déployer des réseaux de surveillance syndromique et génomique intégrés – *points-of-care* hospitaliers, services vétérinaires, laboratoires de terrain – capables de séquencer et d'alerter en temps quasi réel.
- b- Coupler ces signaux cliniques à des plateformes d'IA qui croisent données épidémiologiques, écologiques et climatiques pour fournir des scores de risque exploitables par les décideurs sanitaires.
- c- Assurer une formation continue des cliniciens et vétérinaires à la reconnaissance des tableaux atypiques, complétée par des tests diagnostiques portables à large spectre (PCR multiplex, CRISPR based).

Le changement climatique amplifie l'expansion géographique des vecteurs (*Aedes*, *Culex*, *Culicoides*) et, avec elle, la probabilité de contacts hôte-virus inédits. À long terme, l'approche « *One Health* », qui intègre surveillance animale, santé humaine et pressions environnementales, reste la stratégie la plus réaliste pour contenir l'émergence de nouvelles zoonoses :

- a- Réduire les interfaces perturbées (déforestation, élevage intensif).
- b- Mettre en place une génomique sentinelle sur les marchés d'animaux vivants et le commerce d'espèces sauvages.
- c- Instaurer des passerelles réglementaires et financières favorisant le partage rapide des séquences, des données cliniques et des réactifs (Albery *et al.*, 2021).

En définitive, l'avenir des maladies virales émergentes se jouera autant dans les laboratoires de biologie structurale – pour décrypter les nouvelles protéines de fusion – que dans la mise en réseau, à l'échelle planétaire, de dispositifs de détection clinique précoce et dans la gestion durable des écosystèmes.

## Remerciements

L'auteur tient à remercier tout particulièrement Francis Desbrosse, Docteur vétérinaire, avec qui il coordonne le Groupe de Travail de l'Académie vétérinaire de France intitulé « Détection Précoce et Surveillance des Infections Virales Émergentes chez l'Animal », et les Docteurs vétérinaires Jean-Pierre Jégou et François Valon pour leur relecture, aide et soutien indéfectible, Jean Derégnaucourt et Stéphan Zientara pour leur relecture de ce manuscrit, ainsi que les autres collaborateurs du Groupe pour leurs apports : Didier Boussarie, Bernard Davoust, Adama Diallo, Éric Leroy, Jean-Lou Marié, Christine Médaille, Alain Philippon & Jean-François Rousselot.



## Références

- Albery, G. F., Becker, D. J., Brierley, L., Brook, C. E., Christofferson, R. C., Cohen, L. E., *et al.* (2021). The science of the host-virus network. *Nature Microbiology*, 6(12), 1483-1492. <https://doi.org/10.1038/s41564-021-00999-5>
- Bamford, C. G. G., de Souza, W. M., Parry, R., & Gifford, R. J. (2022). Comparative analysis of genome-encoded viral sequences reveals the evolutionary history of flavivirids (family Flaviviridae). *Virus Evolution*, 8(2), veac085. <https://doi.org/10.1093/ve/veac085>
- Burton, D.R., Pillai, S., Hahn, Y.S., & Braciale, T.J. (2024). The adaptive immune response to viruses. In P.M. Howley, D.M. Knipe (Eds.), *Fields Virology: Fundamentals, 7th edition, vol. 4*. Wolters Kluwer. ISBN: 9781975112516
- Byk, L. A., & Gamarnik, A. V. (2016). Properties and functions of the dengue virus capsid protein. *Annual Review of Virology*, 3(1), 263-281. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-110615-042334>
- Colmant, A. M. G., Furlong, M. J., & Etebari, K. (2022). Discovery of a novel Jingmenvirus in Australian sugarcane soldier fly (*Inopus flavus*) larvae. *Viruses*, 14(6), 1140. <https://doi.org/10.3390/v14061140>
- Costa, V. A., Ronco, F., Mifsud, J. C. O., Harvey, E., Salzburger, W., & Holmes, E. C. (2024). Host adaptive radiation is associated with rapid virus diversification and cross-species transmission in African cichlid fishes. *Current Biology*, 34(6), 1247-1257.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2024.02.008>
- Crits-Christoph, A., Levy, J. I., Pekar, J. E., Goldstein, S. A., Singh, R., Hensel, Z., *et al.*, (2024). Genetic tracing of market wildlife and viruses at the epicenter of the COVID-19 pandemic. *Cell*, 187(19), 5468-5482.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.08.010>
- Duncan, R. (2019). Fusogenic reoviruses and their fusion-associated small transmembrane (FAST) proteins. *Annual Review of Virology*, 6(1), 341-363. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-092818-015523>
- Forterre, P. (2024). The last universal common ancestor of ribosome-encoding organisms: Portrait of LUCA. *Journal of Molecular Evolution*, 92(5), 550-583. <https://doi.org/10.1007/s00239-024-10186-9>
- Gill, S., Catchpole, R., & Forterre, P. (2019). Extracellular membrane vesicles in the three domains of life and beyond. *FEMS Microbiology Reviews*, 43(3), 273-303. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuy042>
- Guardado-Calvo, P., & Rey, F. A. (2021). The viral class II membrane fusion machinery: Divergent evolution from an ancestral heterodimer. *Viruses*, 13(12), 2368. <https://doi.org/10.3390/v13122368>
- Harvey, E., & Holmes, E. C. (2022). Diversity and evolution of the animal virome. *Nature Reviews Microbiology*, 20(6), 321-334. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00665-x>
- He, Y., Zhou, J., Gao, H., Liu, C., Zhan, P., & Liu, X. (2024). Broad-spectrum antiviral strategy: Host-targeting antivirals against emerging and re-emerging viruses. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 265, 116069. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.116069>
- Hie, B., Zhong, E. D., Berger, B., & Bryson, B. (2021). Learning the language of viral evolution and escape. *Science*, 371(6526), 284-288. <https://doi.org/10.1126/science.abd7331>
- Hou, X., He, Y., Fang, P., Mei, S. Q., Xu, Z., Wu, W. C., *et al.* (2024). Using artificial intelligence to document the hidden RNA virosphere. *Cell*, 187(24), 6929-6942.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.09.027>
- Jumper, J., Evans, R., Pritzel, A., Green, T., Figurnov, M., Ronneberger, O., *et al.*, (2021). Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature*, 596(7873), 583-589. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03819-2>
- Juraszek, J., Milder, F. J., Yu, X., Blokland, S., van Overveld, D., Abeywickrema, P., *et al.*, (2024). Engineering a cleaved, prefusion-stabilized influenza B virus hemagglutinin by identification and locking of all six pH switches. *PNAS Nexus*, 3(10), pg. e462. <https://doi.org/10.1093/pnasnexus/pgae462>
- Koonin, E. V., & Dolja, V. V. (2014). Virus world as an evolutionary network of viruses and capsidless selfish elements. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 78(2), 278-303. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00049-13>
- Kotecha, A., Seago, J., Scott, K., Burman, A., Loureiro, S., Ren, J., *et al.* (2015). Structure-based energetics of protein interfaces guides foot-and-mouth disease virus vaccine design. *Nature Structural & Molecular Biology*, 22(10), 788-794. <https://doi.org/10.1038/nsmb.3096>
- Laubenbacher, R., Sluka, J. P., & Glazier, J. A. (2021). Using digital twins in viral infection. *Science*, 371(6534), 1105-1106. <https://doi.org/10.1126/science.abf3370>
- Lu, L., Zhang, F., Brierley, L., Robertson, G., Chase-Topping, M., Lycett, S., & Woolhouse, M. (2024). Temporal dynamics, discovery, and emergence of human-transmissible RNA viruses. *Molecular Biology and Evolution*, 41(1), msad272. <https://doi.org/10.1093/molbev/msad272>
- Luo, S., Yin, L., Liu, X., & Wang, X. (2025). Advances in virus biorecognition and detection techniques for the surveillance and prevention of infectious diseases. *Biosensors*, 15(3), 198. <https://doi.org/10.3390/bios15030198>
- Luong, Q. X. T., Hoang, P. T., Ho, P. T., Ayun, R. Q., Lee, T. K., & Lee, S. (2025). Potential broad-spectrum antiviral agents: A key arsenal against newly emerging and reemerging respiratory RNA viruses. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(4), 1481. <https://doi.org/10.3390/ijms26041481>
- Majdoul, S., & Compton, A. A. (2022). Lessons in self-defence: Inhibition of virus entry by intrinsic immunity. *Nature Reviews Immunology*, 22(6), 339-352. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00626-8>
- Mifsud, J. C. O., Costa, V. A., Petrone, M. E., Marzinelli, E. M., Holmes, E. C., & Harvey, E. (2022). Transcriptome mining extends the host range of the Flaviviridae to non-bilaterians. *Virus Evolution*, 9(1), veac124. <https://doi.org/10.1093/ve/veac124>
- Mifsud, J. C. O., Lytras, S., Oliver, M. R., Toon, K., Costa, V. A., Holmes, E. C., & Grove, J. (2024). Mapping glycoprotein structure reveals Flaviviridae evolutionary history. *Nature*, 633(8030), 695-703. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07899-8>



- Nino Barreat, J. G., & Katzourakis, A. (2024). Deep mining reveals the diversity of endogenous viral elements in vertebrate genomes. *Nature Microbiology*, 9(11), 3013-3024. <https://doi.org/10.1038/s41564-024-01825-4>
- Nomburg, J., Doherty, E. E., Price, N., Bellieny-Rabelo, D., Zhu, Y. K., & Doudna, J. A. (2024). Birth of protein folds and functions in the virome. *Nature*, 633(8030), 710-717. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07809-y>
- O'Reilly, K. M., Wade, M. J., Farkas, K., Amman, F., Lison, A., Munday, J. D., et al. (2025). Analysis insights to support the use of wastewater and environmental surveillance data for infectious diseases and pandemic preparedness. *Epidemics*, 51, 100825. <https://doi.org/10.1016/j.epidem.2025.100825>
- Oliver, M. R., Toon, K., Lewis, C. B., Devlin, S., Gifford, R. J., & Grove, J. (2023). Structures of the hepaci-, pegi-, and pestiviruses envelope proteins suggest a novel membrane fusion mechanism. *PLoS Biology*, 21(7), e3002174. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3002174>
- Qin, X. C., Shi, M., Tian, J. H., Lin, X. D., Gao, D. Y., He, J. R., et al. (2014). A tick-borne segmented RNA virus contains genome segments derived from unsegmented viral ancestors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(18), 6744-6749. <https://doi.org/10.1073/pnas.1324194111>
- Robson, F., Khan, K. S., Le, T. K., Paris, C., Demirbag, S., Barfuss, P., et al. (2020). Coronavirus RNA proofreading: Molecular basis and therapeutic targeting. *Molecular Cell*, 79(5), 710-727. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.07.027>
- Roozitalab, A., Zhang, J., Zhang, C., Tang, Q., & Zhao, R. Y. (2025). The evolving role of Zika virus envelope protein in viral entry and pathogenesis. *Viruses*, 17(6), 817. <https://doi.org/10.3390/v17060817>
- Serris, A., Stass, R., Bignon, E. A., Muena, N. A., Manuguerra, J. C., Jangra, R. K., et al. (2020). The hantavirus surface glycoprotein lattice and its fusion control mechanism. *Cell*, 183(2), 442-456.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.023>
- Servellita, V., Sotomayor Gonzalez, A., Lamson, D. M., Foresythe, A., Huh, H. J., Bazinet, A. L., et al. (2023). Adeno-associated virus type 2 in US children with acute severe hepatitis. *Nature*, 617(7961), 574-580. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05949-1>
- Shanker, V. R., Bruun, T. U. J., Hie, B. L., & Kim, P. S. (2024). Unsupervised evolution of protein and antibody complexes with a structure-informed language model. *Science*, 385(6704), 46-53. <https://doi.org/10.1126/science.adk8946>
- Shi, M., Lin, X. D., Chen, X., Tian, J. H., Chen, L. J., Li, K., et al. (2018). The evolutionary history of vertebrate RNA viruses. *Nature*, 556(7700), 197-202. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0012-7>
- Shi, M., Lin, X. D., Tian, J. H., Chen, L. J., Chen, X., Li, C. X., et al. (2016). Redefining the invertebrate RNA virosphere. *Nature*, 540(7634), 539-543. <https://doi.org/10.1038/nature20167>
- Tegally, H., Wilkinson, E., Lessells, R. J., Giandhari, J., Pillay, S., Msomi, N., & et al. (2021). Sixteen novel lineages of SARS-CoV-2 in South Africa. *Nature Medicine*, 27(3), 440-446. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01255-3>
- Temmam, S., Vongphayloth, K., Baquero, E., Munier, S., Bonomi, M., Regnault, B., & et al. (2022). Bat coronaviruses related to SARS-CoV-2 and infectious for human cells. *Nature*, 604(7905), 330-336. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04532-4>
- Torrents de la Peña, A., Slieden, K., Eshun-Wilson, L., Newby, M. L., Allen, J. D., Zon, I., et al. (2022). Structure of the hepatitis C virus E1E2 glycoprotein complex. *Science*, 378(6617), 263-269. <https://doi.org/10.1126/science.abn9884>
- Vaney, M. C., & Rey, F. A. (2011). Class II enveloped viruses. *Cellular Microbiology*, 13(10), 1451-1459. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2011.01653.x>
- Veglia, A. J., Bistolos, K. S. I., Voolstra, C. R., Hume, B. C. C., Ruscheweyh, H. J., Planes, S., et al. (2023). Endogenous viral elements reveal associations between a non-retroviral RNA virus and symbiotic dinoflagellate genomes. *Communications Biology*, 6(1), 566. <https://doi.org/10.1038/s42003-023-04917-9>
- Yuan, M., & Wilson, I. A. (2025). Structural Immunology of SARS-CoV-2. *Immunological Reviews*, 329(1), e13431. <https://doi.org/10.1111/imr.13431>

## Glossaire

**ADN & ARN** (acide [désoxy-] ribonucléique) : Macromolécules linéaires constituées de [désoxy-] nucléotides ; l'ADN stocke l'information génétique chez la majorité des organismes, l'ARN assure diverses fonctions (p. ex. messenger, structural, catalytique) et constitue le génome des virus à ARN.

**ACE2** (*Angiotensin-Converting Enzyme 2*) : Protéase transmembranaire — convertissant l'angiotensine I (DRVYIHPFHL) en angiotensine II et 1-9 (DRVYIHPF H), puis en angiotensine 1-5 et 1-7 (DRVYI-HP) — agissant comme récepteur d'entrée pour plusieurs Sarbecovirus, notamment le SARS CoV 2.

**Arbre phylogénétique** : Représentation graphique arborescente (cladogramme ; cf. clade) des relations évolutives entre organismes, gènes ou protéines reposant sur un jeu de données bien aligné, un modèle évolutif adapté et une méthode d'inférence robuste (nœuds = ancêtres communs hypothétiques ; feuilles = séquences/organismes actuels).

**ARNm** (ARN messenger) : Molécule d'ARN simple brin encodant une protéine et servant de matrice à la traduction ribosomale.

**Capping** : Ajout d'une coiffe 5' (généralement un 7 méthylguanosine (m7G) liée au premier nucléotide par une liaison 5'-5' triphosphate) aux ARNm viraux par des enzymes virales ou cellulaires. Cette coiffe protège l'ARN de la dégradation, favorise l'initiation de la traduction et aide à échapper à l'immunité innée.



**Clade viral** : Ensemble de sous-types, de génotypes ou de groupes qui dérivent tous d'un ancêtre commun. Ces relations peuvent être retracées sur un arbre phylogénétique (cf.) construit à partir de tout ou partie de leur séquence génomique.

**E1E2** : Hétérodimère de glycoprotéines d'enveloppe des *Hepaci-*, *Pegi-* et *Pestivirus* ; E1 assure majoritairement la fusion, E2 la reconnaissance du récepteur.

**Env** (*envelope domain*) : Domaine ectoplasmique des glycoprotéines d'enveloppe assurant l'attachement initial aux cofacteurs et/ou au récepteur cellulaire.

**EVEs** (*Endogenous Viral Elements*) : Séquences d'origine virale intégrées dans le génome hôte et transmises verticalement.

**HPAI** (*Highly Pathogenic Avian Influenza*) : Lignées d'influenza A (généralement sous-types H5 ou H7) provoquant une forte mortalité chez les volailles et, occasionnellement, chez les mammifères.

**IA** (intelligence artificielle) : Ensemble d'algorithmes qui extraient des régularités à partir de grands volumes de données hétérogènes (séquences, structures, images, dossiers cliniques), afin de prédire, classer ou générer de nouvelles informations. Les prédictions dépendent de la qualité des données d'entraînement et nécessitent une validation expérimentale (biochimie, infectiologie).

**ICTV** (*International Committee on Taxonomy of Viruses*) : Organisme international chargé d'établir et d'actualiser la classification et la nomenclature officielles des virus.

**IFN** (interféron) : Famille de cytokines antivirales (type I : IFN  $\alpha/\beta$ , type II : IFN  $\gamma$ , type III : IFN  $\lambda$ ) produites après détection de molécules virales (ARN ou ADN) par les senseurs innés (immunité intrinsèque de la cellule) ; elles induisent l'expression de centaines de gènes ISG (*Interferon-Stimulated Genes*) qui restreignent la réplication virale, modulent la réponse immunitaire adaptative, et régulent l'inflammation.

**Ma & Ga** (*Mega-annum* ; *Giga-annum*) : Unités géochronologiques correspondant respectivement à un million (Ma) et un milliard (Ga) d'années.

**MAVS** (*Mitochondrial Antiviral-Signaling protein*) et **STING** (*Stimulator of Interferon Genes*) : adaptateurs cytoplasmiques clés de la signalisation antivirale menant à l'induction des interférons de type I.

**Motifs paume et jelly roll** : Le motif paume est le sous domaine catalytique des polymérases, formé d'un cœur de feuillets  $\beta$  qui porte les résidus acides (DxD) coordonnant les ions métalliques du site actif. Le motif *jelly-roll* est un sandwich  $\beta$  à huit brins (deux feuillets) repliés, fréquent dans les capsides virales comme module structural.

**Nanomachine** (de fusion) : Sous-ensemble interne, très conservé, des glycoprotéines d'enveloppe ; après un déclencheur (fixation récepteur, pH acide, protéolyse), elle subit un réarrangement qui catalyse la fusion des membranes virale et cellulaire.

**NGS** (*Next-Generation Sequencing*) : Ensemble de technologies de séquençage haut débit permettant l'obtention parallèle de millions de lectures d'ADN/ARN.

**NSPs** (*Non-Structural Proteins*) : Protéines virales non structurales généralement issues d'une polyprotéine, qui assurent réplication, capping, modification d'ARN et antagonisme de l'IFN, etc.

**OAS** ( $2' \ 5'$  *Oligoadenylate Synthetase*) : Famille d'enzymes antivirales induites par l'IFN ; en présence d'ARN viral, elles génèrent des  $2' \ 5'$  oligoadénylates activant la RNase L, responsable de la dégradation d'ARN viraux et cellulaires.

**One Health** : Approche intégrée reconnaissant l'interdépendance entre santé humaine, santé animale et des écosystèmes pour la prévention des émergences infectieuses.

**prME** (tandem protéique propre aux *Flavivirus* « classiques ») : prM (protéine chaperon/clé de maturation) coiffant la protéine E de fusion jusqu'au clivage par la furine dans le TGN (cf.).

**Proofreading** : Mécanisme de correction  $3' \rightarrow 5'$  exonucléase post-incorporation (p. ex. domaine ExoN de la NSP14 des *Coronavirus*) augmentant la fidélité de réplication.

**RBD** (*Receptor-Binding Domain*) : Sous-domaine de la partie externe (Env ou S1) qui interagit spécifiquement et à haute affinité avec le récepteur cellulaire principal.

**RdRp** (*RNA-dependent RNA polymerase*) : ARN polymérase dépendante d'ARN catalysant la réplication des génomes viraux à ARN ; dépourvue, sauf exception, d'activité correctrice.

**RIG I/MDA5 IRF3** (voie de signalisation antivirale) : les senseurs cytoplasmiques RIG I ou MDA5 reconnaissent l'ARN viral, activent MAVS, puis les kinases TBK1/IKK $\epsilon$  phosphorylent IRF3, qui induit l'expression des IFN de type I.

**SARS-CoV-2** (*Betacoronavirus* qui a émergé fin 2019) : transmis initialement par des chauves-souris à des humains via un hôte intermédiaire probable, et responsable de la pandémie de Covid 19 (2020 présent).

**Saut d'espèce** (*host switch*) : Passage d'un agent pathogène à un nouvel hôte phylogénétiquement distinct, étape clé des maladies émergentes.

**SP#1 & SP#2** : Sites de protéolyse successifs de protéines d'enveloppe de virus *Pestivirus-like* ou *Flavivirus-like* par des *signal peptidases cellulaires*.

**TGN** (*Trans-Golgi Network*) : Compartiment tardif de l'appareil de Golgi où s'opèrent le clivage furine et la maturation de nombreuses glycoprotéines virales.

**TLR** (*Toll-Like Receptor*) : Récepteurs de l'immunité innée reconnaissant des motifs moléculaires exogènes associés aux pathogènes (*Pathogen-associated molecular patterns*, PAMPs) et déclenchant la production de cytokines, dont les interférons.

**VHC** (virus de l'hépatite C) : *Hepacivirus* humain à ARN positif (*Flaviviridæ*) infectant principalement le foie ; cause d'hépatites chroniques pouvant évoluer vers une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire.

