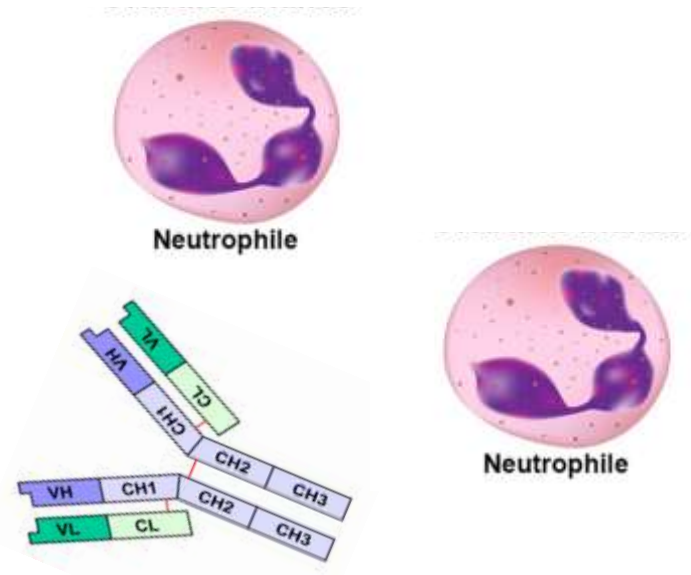


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



IMMUNITÉ ANTI-INFECTIEUSE

II. IMMUNITÉ ANTI VIRALE



Plan de cours

1- Virus

1-1- Qu'est ce qu'un virus ?

1-2- Structure

1-3- Classification des virus

2- infection virale

2-1-Définition

2-2-La propagation des virus dans l'organisme

2-3-La multiplication virale (ou réplication virale)

2-4- Les voies de dissémination

2-5-Manifestations cliniques liées aux infections virales

3-Réponses immunitaires anti-virales

3-1- Réponse immunitaire innée

3-2-L'immunité cellulaire adaptative

4-Échappement des virus aux défenses immunitaires

1- Virus

1-1- Qu'est ce qu'un virus ?

Les virus sont des micro-organismes ,ils mesurent de 20 à 500 nanomètres (nm). Les virus sont des agents infectieux encore plus petits que les bactéries, ayant besoin de pénétrer à l'intérieur d'une cellule de leur hôte pour se multiplier.

1-2- Structure

a- Le génome

Un virus comporte toujours un génome qui est du DNA ou du RNA. Ce génome peut-être monocaténaire (simple brin) ou bicaténaire (double brin).

b-La capside

Le génome est emballé dans une structure protéique appelée **capside**, d'un mot grec, capsas, signifiant boîte.

La capside **protège** le génome.

c-L'enveloppe ou péplos

le péplos est une membrane en bicouche lipidique, dérivée des membranes cellulaires, cytoplasmique ou nucléaire, selon les virus.

Il existe deux structures différentes de virus :

les virus « nu » : ils sont composés d'une simple capsidie contenant le matériel génétique. Ils sont très résistants et se transmettent de manière indirecte ;

les virus enveloppés : leur capsidie est elle-même contenue dans une enveloppe qui comporte des glycoprotéines à sa surface. Ils sont très fragiles et se transmettent exclusivement de manière directe.

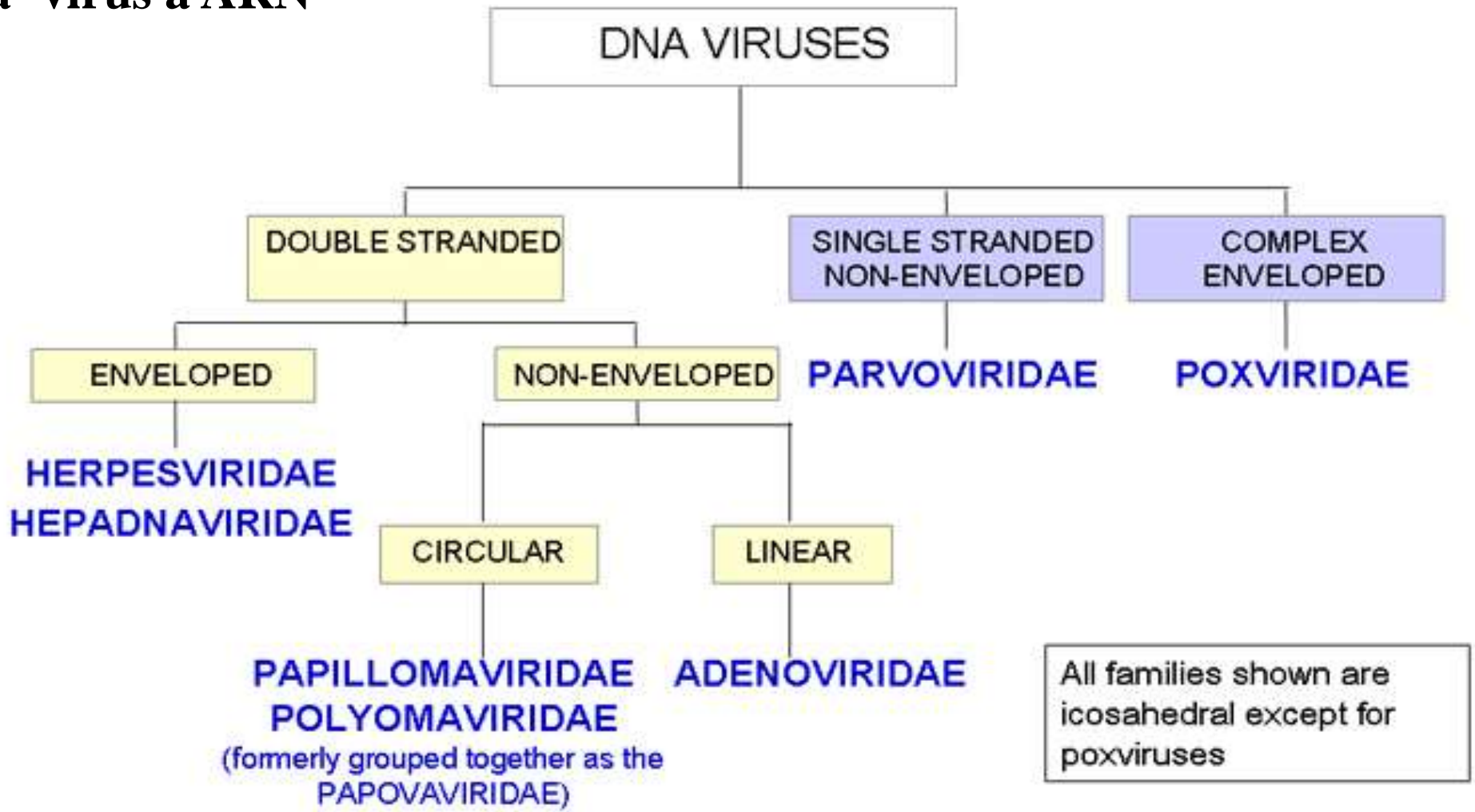
Ils sont spécifiques à un hôte (transmission interhumaine).

L'ensemble formé par l'association entre la ou les protéines virales de capsidie, et le génome viral est appelé la nucléocapsidie,

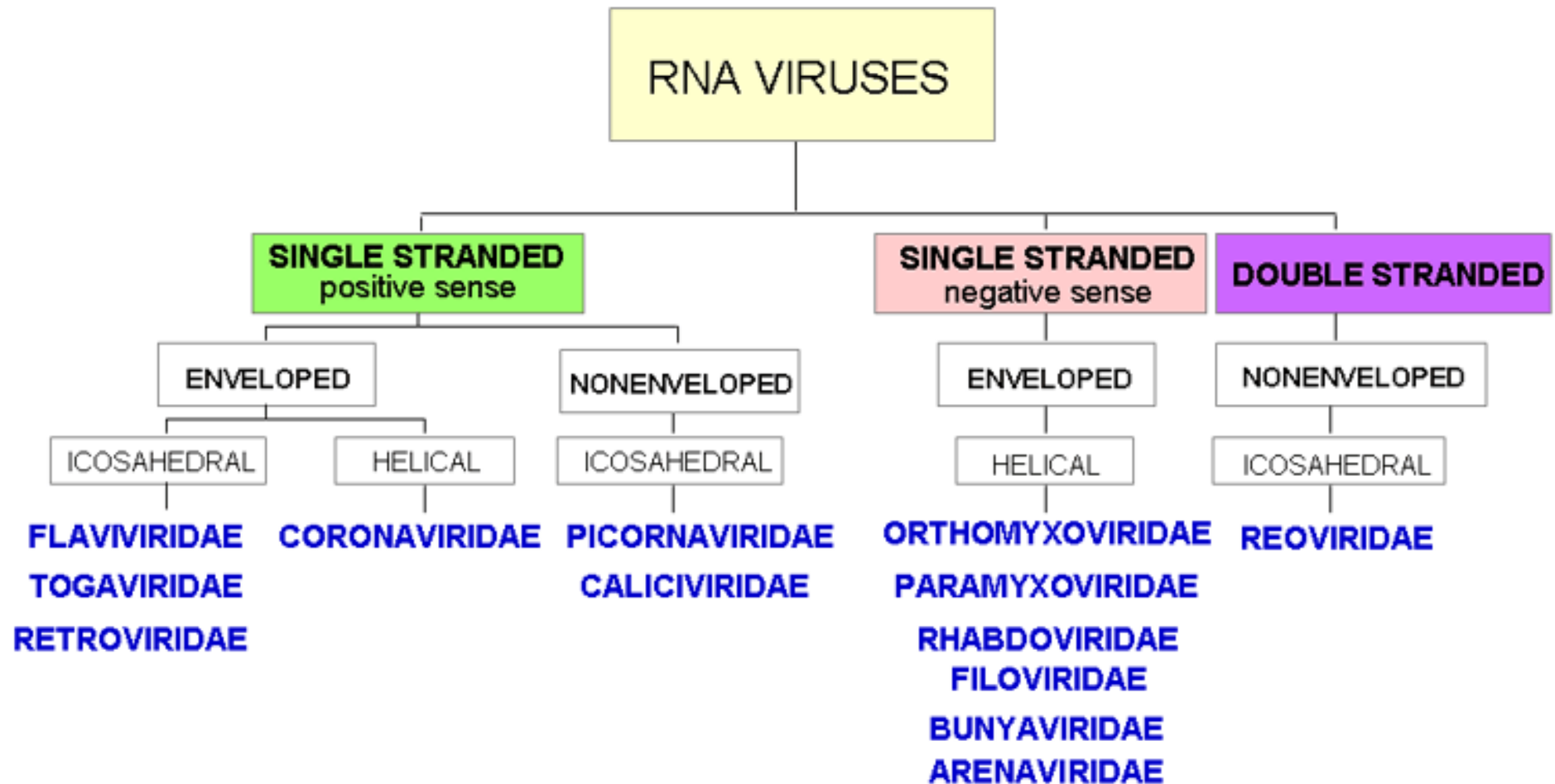
1-3- Classification des virus

On distingue deux types : **virus à DNA** et **virus à RNA**.

a- virus à ARN



b- virus à ARN



2- infection virale

2-1-Définition

est une maladie provoquée par un agent infectieux de la famille des virus .

Les virus **enveloppés** sont **infectieux seulement** si **l'enveloppe est intacte**, car les **protéines d'attachement virales** qui **reconnaissent** les récepteurs de cellules hôtes se trouvent dans l'enveloppe virale. Par conséquent, les agents qui attaquent l'enveloppe, tels que les alcools et détergents, suppriment **l'infectivité** des virus enveloppés. Pour cette raison les virus enveloppés sont, de façon générale, plus facile à inactiver que les virus non-enveloppés.

2-2-La propagation des virus dans l'organisme

**** Les portes d'entrée des virus**

a-La peau constitue une barrière du fait de cellules mortes qui ne peuvent être le support de la réplication virale, cependant les virus peuvent pénétrer par voie cutanée en cas :

- de lésions (ex : variole, molluscum contagiosum),
- de piqûres d'insectes (ex : arbovirus, flavivirus : virus de la fièvre jaune)
- de piqûres par aiguilles (ex : HBV, fièvres hémorragiques)

b-La voie sanguine :

par transfusion de globules ou plasma (ex : HBV, HCV, VIH) par toxicomanie intraveineuse (ex : HBV, HCV, VIH)

Piscines, contacts accidentels, (ex : HSV, VZV, adénovirus, entérovirus).

c-La voie respiratoire

Des virus peuvent diffuser à tout l'arbre respiratoire , larynx, trachées, bronches, poumons (ex : virus de la grippe, para-influenzae, virus respiratoire syncytial ou VRS).

Enfin, certains virus pénètrent par voie respiratoire ou ils peuvent établir une infection localisée. Ils diffusent ensuite à tout l'organisme (ex : virus de la rougeole).

d-La voie génitale

De nombreuses infections virales sont des infections sexuellement transmises (IST).

Certains virus sont présents dans les lésions (lésions génitales dues à HSV-1 ou HSV-2).

D'autres virus peuvent être présents dans les sécrétions génitales (sperme, sécrétions vaginales) sous forme de particules virales libres (VIH, VHB, VHC) ou sous forme intégrée dans des lymphocytes et des monocytes circulants (VIH, CMV).

2-3- La multiplication virale (ou réplication virale)
nécessite obligatoirement l'infection d'une cellule
Elle s'effectue en six étapes qui sont les suivantes :

a-L'attachement : le virus se lie à un récepteur membranaire d'une cellule ;

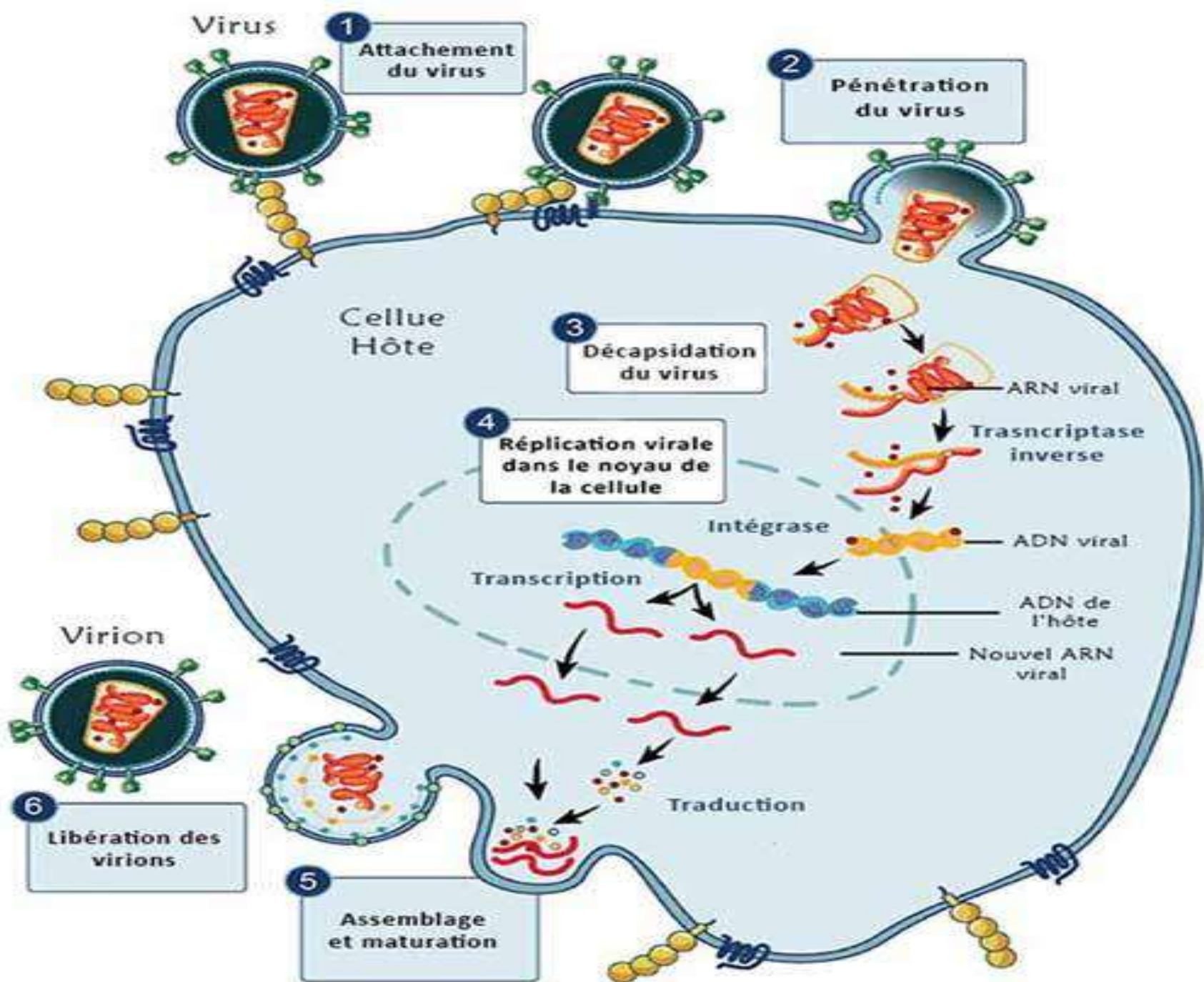
b-La pénétration : le virus est internalisé par la cellule, soit par fusion (fusion de l'enveloppe du virus avec la membrane de la cellule), soit par endocytose (formation d'une vésicule à l'intérieur de la cellule) ;

c-La décapsidation : après avoir pénétré dans la cellule, le virus se délivre de sa capside et libère son matériel génétique (ADN ou ARN) ;

d-La réplication : pour les virus contenant de l'ARN, le processus de transcription inverse est nécessaire en amont de la réplication. Il permet de synthétiser deux brins d'ADN à partir d'un brin ARN. Une fois l'ADN viral reconstitué, celui-ci va pouvoir s'intégrer dans l'ADN de la cellule hôte pour se multiplier dans le noyau. Le génome viral va d'abord être exprimé sous forme d'ARNm lors de la transcription, puis cet ARNm sera traduit en protéines lors de la traduction ;

e-L'assemblage et la maturation : les nouveaux ARN et protéines formées s'assemblent. Le matériel génétique est encapsidé. Les nouveaux virus, appelés virions, acquièrent leur enveloppe par bourgeonnement grâce à la membrane plasmique de la cellule ;

f-La libération des virions : une fois reconstitués, les virions sont libérés à l'extérieur de la cellule (Figure).



2-4- Les voies de dissémination

La diffusion des virus dans l'organisme se fait par voie lymphatique : ce sont les macrophages qui véhiculent les virus jusqu'aux tissus, organes lymphoïdes périphériques proches de la porte d'entrée (ganglions, amygdales, plaques de Peyer...). La diffusion aux ganglions est essentielle puisqu'ils vont être le site d'une réplication virale permettant une amplification du nombre de virus qui vont pouvoir diffuser par voie sanguine.

La virémie définit la présence de virus dans le sang, soit sous forme de particules virales libres dans le plasma (poliovirus, flavivirus, VHB, VHC, VIH), soit sous forme associée aux leucocytes (rougeole) aux macrophages (VIH), aux lymphocytes (EBV, VIH) aux érythrocytes .

La virémie est maintenue par la réplication dans d'autres organes qui ont été infectés.

2-5-Manifestations cliniques liées aux infections virales

a-Les infections virales aiguës

La majorité des infections virales sont aiguës. L'exemple type est celui de la grippe, des gastro-entérites qui aboutissent après plusieurs jours de manifestations cliniques (liées à la fois à la réplication virale et à la réponse immunitaire) à l'éradication de l'infection avec une immunité protectrice définitivement établie contre le type de virus en cause.

L'évolution des maladies virales aiguës dépend de la virulence du virus et de l'hôte. Les réactions de défense sont différentes d'un sujet à l'autre qu'elles soient spécifiques ou non spécifiques.

b-Les infections virales persistantes

La persistance de virus dans l'organisme est due au fait que la réponse immunitaire est insuffisante pour éliminer les cellules infectées et bloquer définitivement la réplication virale. Il existe deux modes de persistance virales :

b1-Les infections latentes

sont observées pour les virus capables d'intégrer leur génome viral dans le génome cellulaire (ex : virus du groupe Herpès : HSV, CMV, EBV, VZV et le VIH).

b2-infections chroniques

le virus persiste et la réplication virale se poursuit malgré la réponse immunitaire qui s'avère insuffisante (ex : hépatite B chronique).

3-Réponses immunitaires anti-virales

Les virus se développent dans les cellules de l'hôte qu'ils infectent dont ils détournent le métabolisme à leur profit.

Les phases initiales des réponses immunitaires anti-virales sont en conséquence similaires à celles dirigées contre les bactéries à répllication intracellulaire.

De plus les virus déclenchent la production massive d'interférons qui inhibent notamment la répllication virale.

3-1- Réponse immunitaire innée:

****La production d'interférons**

Chez les vertébrés, la quasi-totalité des cellules est capable de produire des interférons de type I. Ceux de type III sont produits et induisent un état de résistance antiviral dans de nombreux types cellulaires, mais semblent plutôt spécifiques des tissus fortement exposés aux infections virales, comme les muqueuses.

Il est à noter que des cellules immunitaires spécialisées capables de produire des quantités phénoménales d'interférons en réponse à une infection virale ont été identifiées : les cellules dendritiques plasmacytoïdes ou pDC. Ces cellules sanguines produisent jusqu'à 10 000 fois plus d'IFN- α que les autres cellules et, à ce titre, sont qualifiées d'IPC (*interferon producing cells*).

La production d'interférons est activée par la perception de signaux indiquant une infection virale. Cette perception est assurée par les PRR (*pattern recognition receptors*), une vaste classe de protéines de l'hôte qui reconnaissent des PAMP (*pathogen-associated molecular patterns*) présentés par les pathogènes.

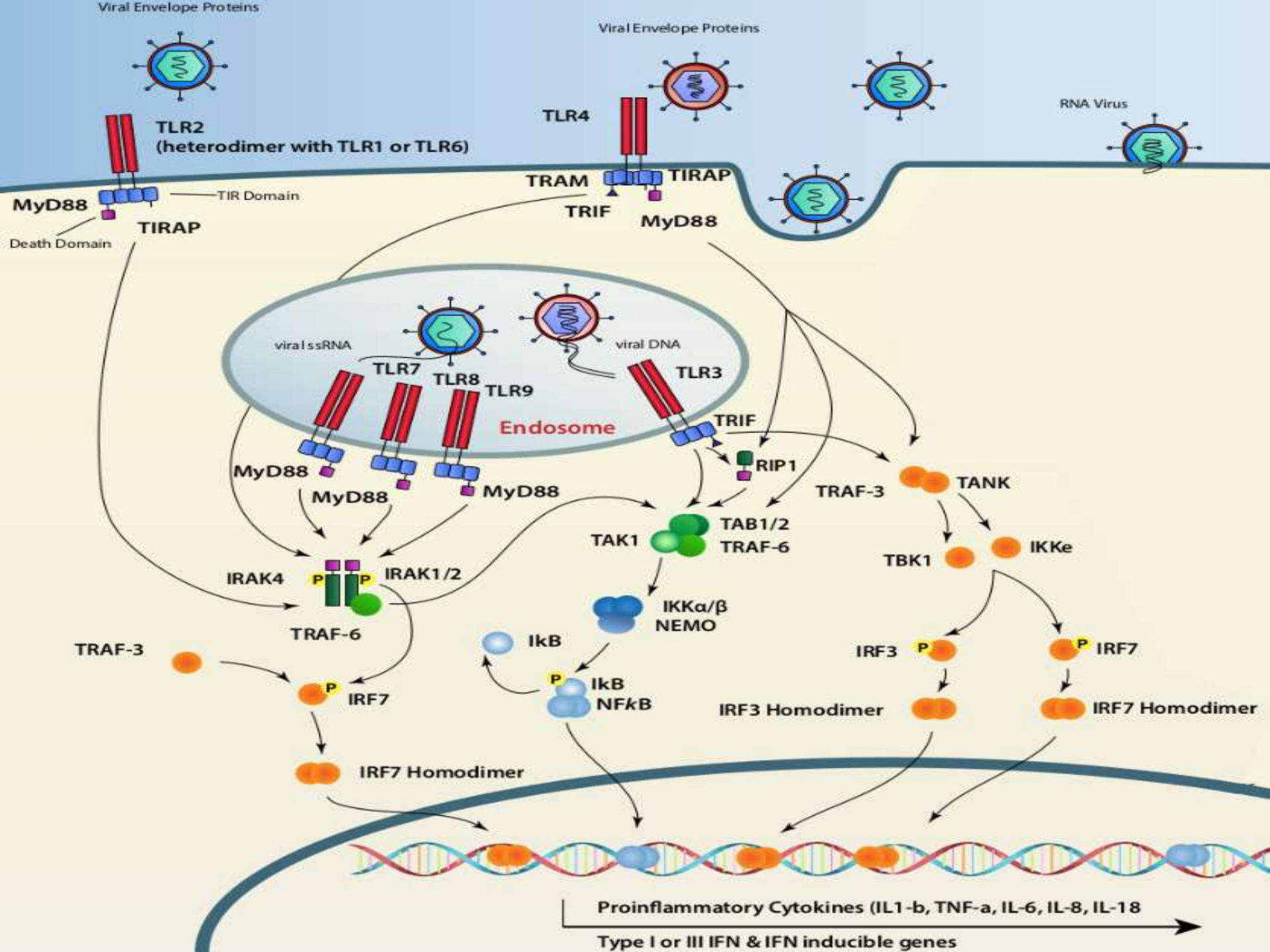
Les PRR impliqués dans la réponse interféron appartiennent, pour la plupart, à deux familles protéiques : les TLR (*Toll-like receptors*) et RLR (*RIG-I-like receptors*). Les TLR 3, 7, 8 et 9 sont impliqués dans la reconnaissance des acides nucléiques viraux présents dans le milieu extracellulaire ou dans les voies endosomales. TLR3 est un récepteur localisé à la membrane plasmique ou à la membrane des endosomes (des organites chargés du recyclage ou de la dégradation des produits d'endocytose ; ils constituent la zone d'entrée dans la cellule pour de nombreux virus), qui reconnaît les ARN double-brin situés dans les endosomes ou le milieu extracellulaire .

On distingue deux voies antivirales innée : les TLR (*Toll-like receptors*) et RLR (*RIG-I-like receptors*).

a- Signalisation par les TLR

Dans le compartiment endolysosomal, plusieurs TLR peuvent détecter des acides nucléiques différents. TLR3 se lie à un ARNdb, TLR7 détecte un ARNsb et un ARNdb court, TLR8 détecte un ARNsb et TLR9 détecte l'ADN avec une certaine préférence pour les motifs CpG non méthylés. Tous les TLR qui reconnaissent les acides nucléiques, à l'exception de TLR3, transmettent un signal via MyD88 qui, lors de l'activation, forme un complexe de signalisation oligomérique constitué de MyD88, IRAK4 et IRAK1 ou IRAK2, également appelé myddosome.

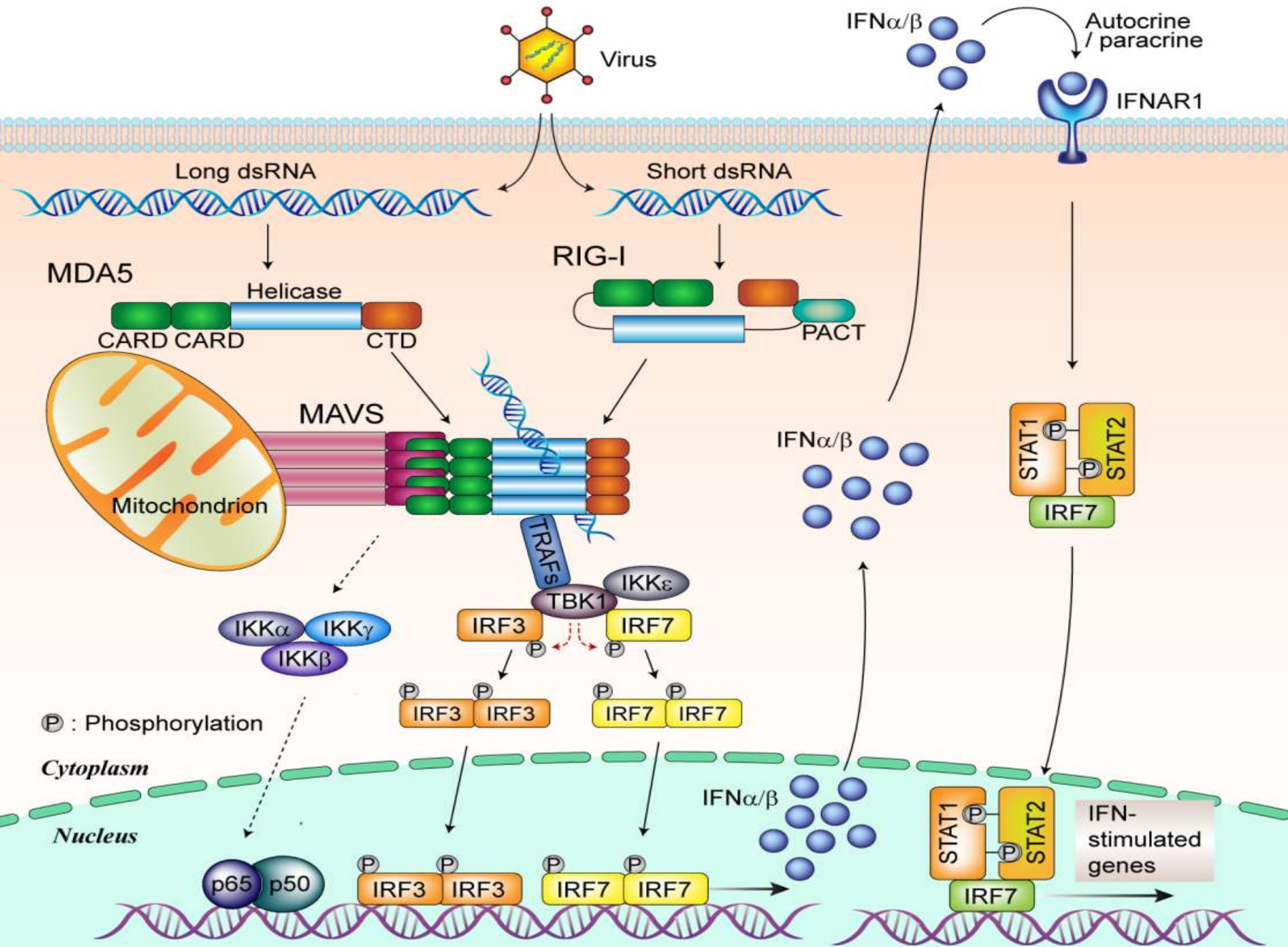
Ce complexe entraîne le recrutement de TRAF6 qui crée une plate-forme d'assemblage, laquelle recrute et active les complexes TAK1 et IKK, ce qui entraîne l'activation de MAPK et de NF- κ B, respectivement. TLR3, utilise la protéine adaptatrice TRIF qui recrute RIP1 et TRAF6 pour activer les complexes TAK1 et IKK, respectivement. Parallèlement, IKK ϵ et TBK1, sont recrutées via TRAF3, ce qui conduit à la phosphorylation d'IRF3 (Figure).



b- Voie de signalisation des RLR

Les récepteurs de type RLR reconnaissent l'ARN génomique ou les intermédiaires de réplication d'ARN de nombreux virus. MDA5 reconnaît les ARN viraux cytoplasmiques double brins (ARNdb), tandis que RIG-I reconnaît les ARNdb viraux courts avec une extrémité 5' di ou triphosphate. Lors de la reconnaissance des ARN viraux, MDA5 et RIG-I interagissent avec la protéine de signalisation antivirale mitochondriale (MAVS) par interaction de leurs domaines CARD. MAVS module l'activité du facteur de transcription NF- κ B via l'activation du complexe IKK (IKK $\alpha/\beta/\gamma$). MAVS interagit également avec les protéines TRAF au niveau des mitochondries lors d'une infection virale et induit ensuite le recrutement de TBK1 et IKK ϵ afin de promouvoir la phosphorylation d'IRF3 et IRF7.

Une fois phosphorylés , les facteurs IRF3 et IRF7 dimérisent et migrent dans le noyau. Ils se lient alors à des sites de liaison spécifiques présents respectivement dans les promoteurs des gènes IFN- β et IFN- α afin de stimuler la synthèse d'interférons de type I. Une fois sécrétés, ces derniers se lient au récepteur d'IFN-I (IFNAR) et induisent par la suite la phosphorylation de STAT1 et STAT2, conduisant à l'induction de la translocation nucléaire du complexe IRF9 / STAT1 / STAT2 et la transcription des gènes stimulés par les interférons (ISG) (Figure).



c-La voie de transduction des interférons

Elles se fixent à leurs récepteurs quand elles les rencontrent, ce qui induit une cascade de signalisation intracellulaire. Les interférons α et β disposent d'un récepteur commun, qui est à l'état activé un hétérodimère des sous-unités IFNAR1 et IFNAR2. Les interférons λ se fixent sur un récepteur qui leur est spécifique. La fixation d'un IFN par un récepteur membranaire, alors à l'état monomérique entraîne sa dimérisation avec un autre monomère, ce qui entraîne un changement de leurs conformations respectives, et par conséquent l'activation d'une protéine qui est liée au récepteur, une kinase de la famille JAK. Sur l'un des monomères, il s'agit de JAK1, sur l'autre de TYK2.

Ces deux protéines s'activent mutuellement quand les deux sous-unités du récepteur dimérisent. et phosphorylent alors des protéines STAT, qui sont des protéines cytosoliques libres.

La phosphorylation des protéines STAT favorise leur dimérisation, qui provoque un changement de conformation révélant des séquences de localisation nucléaire. Le dimère STAT1/STAT2 peut alors se fixer sur la séquence consensus qu'il reconnaît, nommée ISRE (*interferon-stimulated response element*). On retrouve cette séquence dans les promoteurs de plusieurs gènes, qui sont activés par la fixation du dimère STAT.

Cette voie de transduction est nommée voie JAK/STAT .

d-La réponse interféron

Les IFN de type I et III activent environ 300 à 400 gènes, nommés ISG (*interferon-stimulated genes*), qui assurent une réponse antivirale complète ciblant toutes les étapes des cycles réplicatifs des différents virus. Par exemple, Mx2 s'associe à la capsid du VIH, et, par un mécanisme encore méconnu, empêcherait ainsi sa réplication ; les IFITM modifient vraisemblablement la structure des membranes et le pH des endosomes, inhibant la fusion des membranes virales avec les membranes cellulaires ; en plus de nombreux rôles dans la régulation de la réponse immunitaire, ISG15 se fixe sur certaines protéines virales et les inactive, et la tetherine inhibe la libération des particules virales du VIH en les séquestrant à la membrane des cellules infectées (Figure).

IFN de type I
(α , β , ω , ϵ et κ)

IFN de type III
(IFN- λ)

IFNAR1 IFNAR2

IFNLR1 IL-10R2

cytoplasme

TYK2 JAK1

JAK1 TYK2

STAT1 STAT2

STAT1 STAT2

STAT1 STAT2

STAT1 STAT2
IRF9

noyau

STAT1 STAT2
IRF9

Transcription

ISRE

ISG



De plus, d'autres gènes activés par les IFN conduisent à une surexpression des PRR, renforçant la vigilance des cellules aux signaux de danger, ou bien répriment la traduction de nouvelles protéines, ce qui permet d'empêcher le virus de produire ses protéines et d'allouer l'essentiel des ressources cellulaires à la défense antivirale (les ARNm codés par les ISG échappant à la répression traductionnelle).

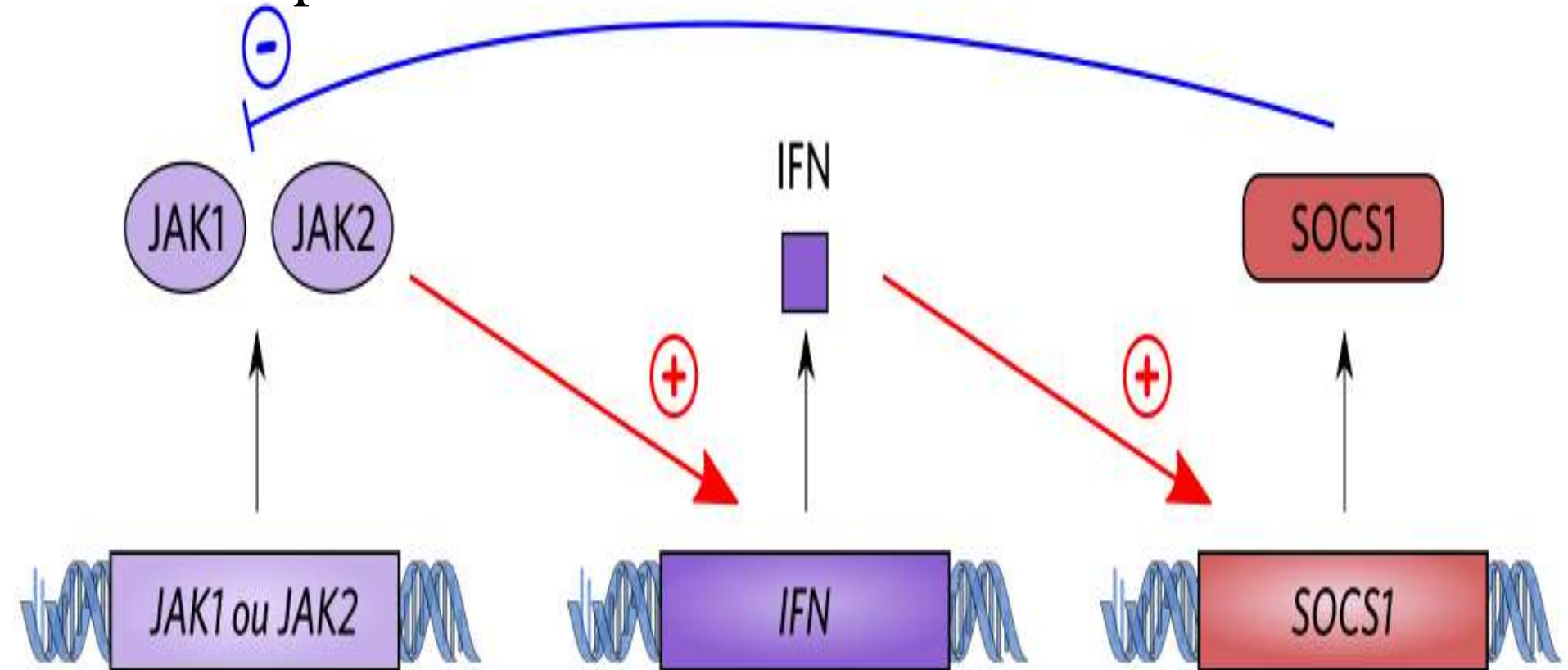
En outre, certains des ISG sont eux-mêmes des facteurs de transcription qui activent ou inhibent d'autres gènes, assurant une amplification du signal interféron.

Deux autres fonctions des interférons de type I et III : d'une part, la réponse interféron peut induire l'apoptose (mort cellulaire programmée) de la cellule cible ; d'autre part, ces interférons ont un rôle de modulateur de la réponse immunitaire adaptative.

Ainsi, les IFN- α et β participent à la différenciation de certains lymphocytes T et les IFN- λ interviennent dans la maturation de lymphocytes T et B.

e-Mécanisme physiologique du rétrocontrôle négatif de la production d'IFN

La production d'interférons entraîne la synthèse de la protéine SOCS1, qui inhibe les activateurs de la synthèse d'interférons : de ce fait, la synthèse d'interférons est limitée dans le temps.



f- Contournement de la réponse interférons par des virus

******Un exemple de contournement de la réponse interférons par des virus.

De nombreux virus freinent la production d'interférons en agissant sur la voie de signalisation JAK/STAT. Par exemple, des protéines des virus de l'hépatite C (HCV) et de la dengue (DenV) inhibent une STAT qui est requise pour l'activation de la transcription des gènes stimulés par les interférons. Les cellules infectées ne peuvent donc pas entrer en état de résistance antivirale.

3-2-L'immunité cellulaire adaptative

Fait intervenir les lymphocytes T CD4+ auxiliaires de type Th1, sécrétant en particulier de l'IFN γ et du TNF α qui augmentent l'expression des molécules du CMH et activent les lymphocytes NK.

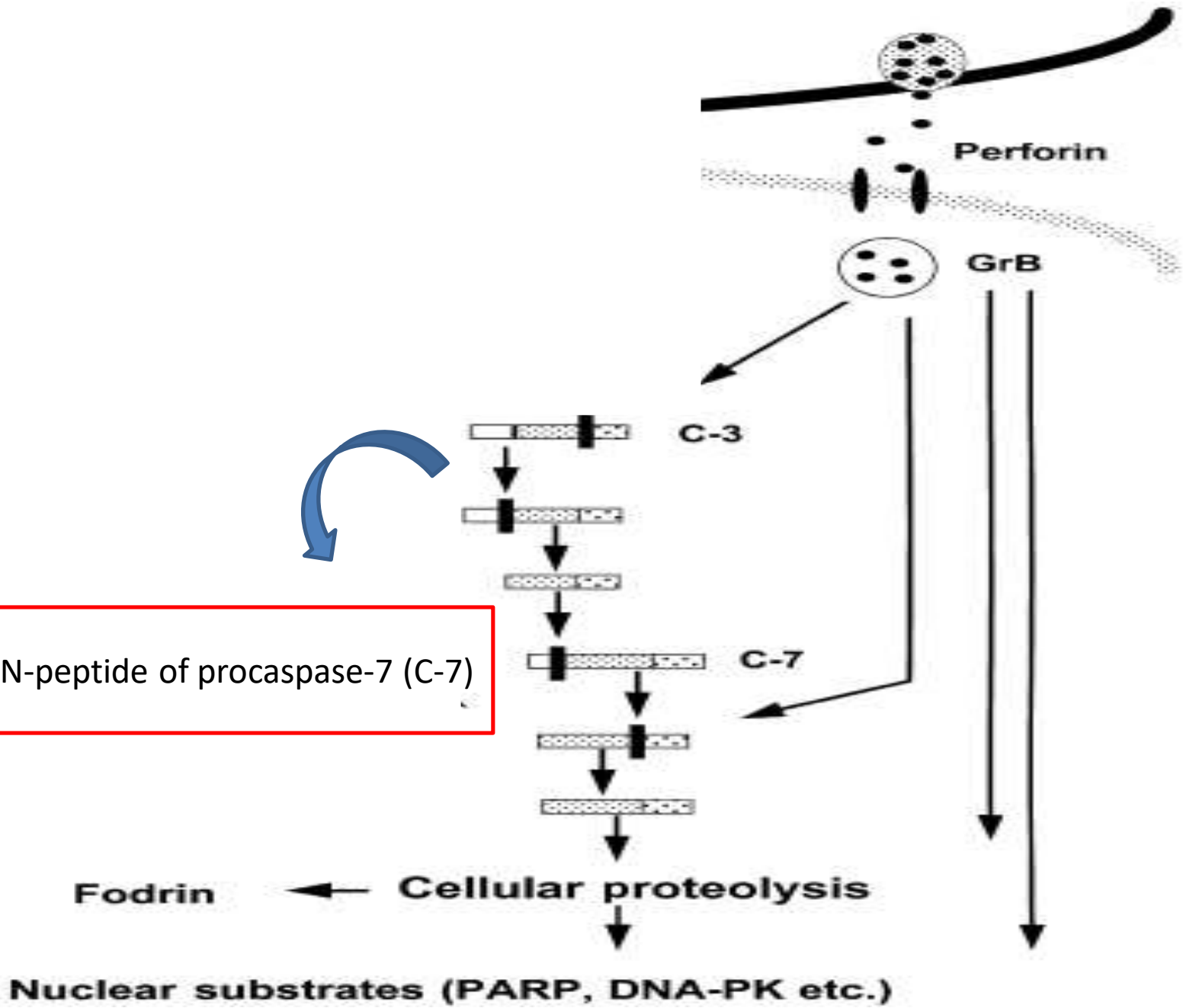
Ces lymphocytes aident de plus les lymphocytes B à se différencier en plasmocytes sécrétant des anticorps spécifiques.

Ils participent également à la différenciation des lymphocytes T CD8+ en lymphocytes cytotoxiques (CTL) qui tuent les cellules infectées par des mécanismes requérant un contact étroit avec leur cible.

La reconnaissance des peptides antigéniques associés aux molécules MHC de classe I exprimés à la surface des cellules infectées entraîne une mobilisation rapide de granules contenus dans les CTL vers leur membrane. Après fusion de ces granules avec la membrane plasmique, la perforine libérée du contenu granulaire crée des pores dans la membrane de la cellule cible.

Les granzymes des granules pénètrent dans la cible par ces pores et entraînent une activation de l'apoptose et la mort de la cellule infectée (Figure).

cleaves the N-peptide of procaspase-7 (C-7)

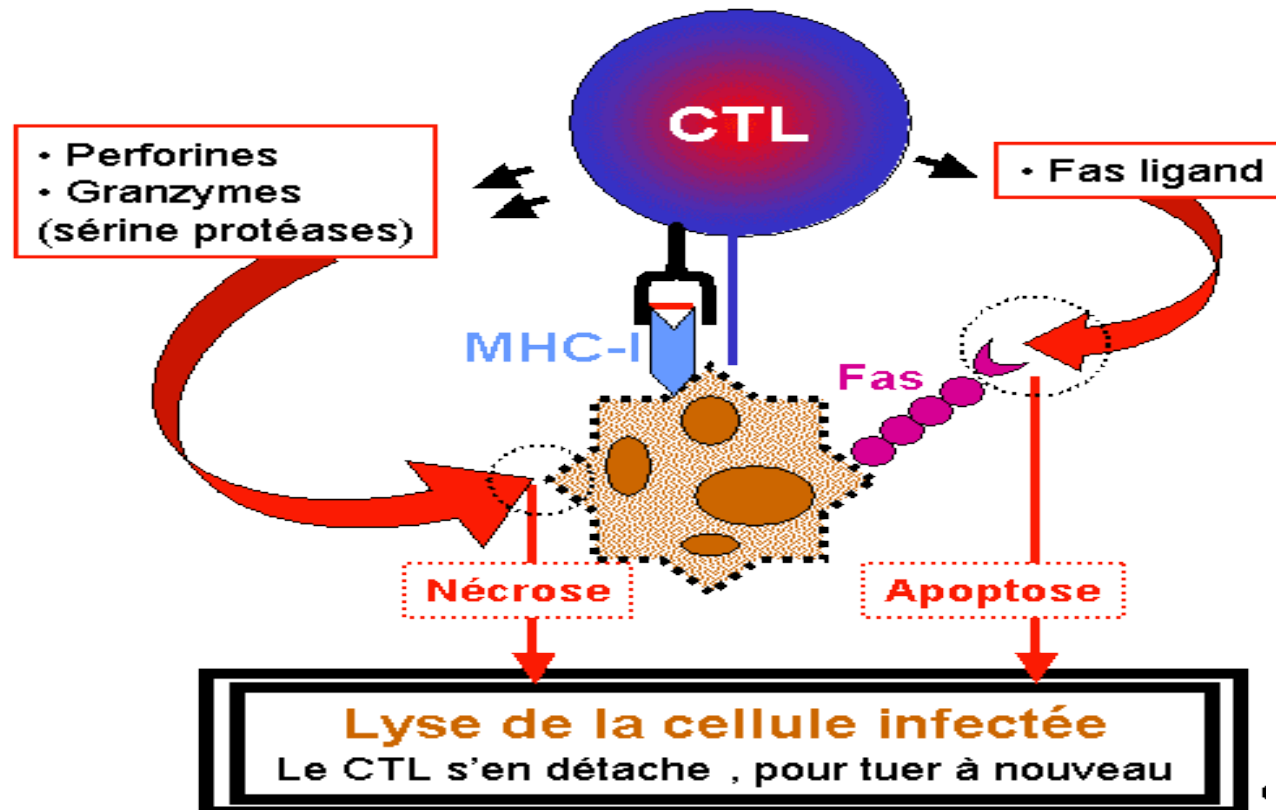


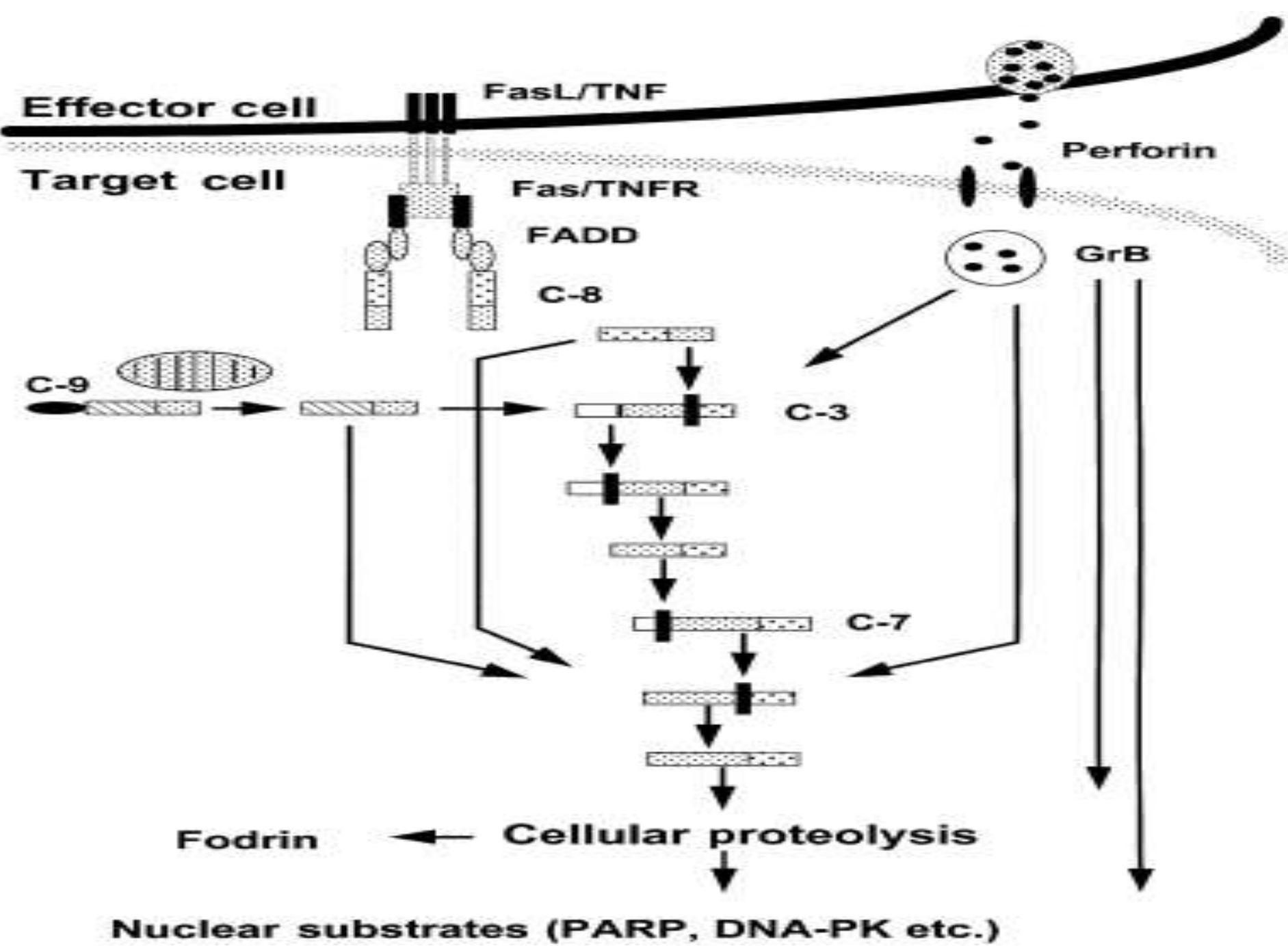
Une voie alternative de lyse consiste en l'induction de l'expression de Fas Ligand par les CTL, consécutive à la reconnaissance par leur récepteur T du complexe CMH Classe I /peptide antigénique.

Les antigènes impliqués ici sont **les antigènes viraux « présentés » par la cellule infectée au niveau de sa membrane cytoplasmique.** Ces antigènes proviennent des protéines virales produites à l'intérieur de la cellule infectée et apprêtées par passage à travers le protéasome (*processing*, qui fragmente la protéine en courts polypeptides ou épitopes).

.

L'interaction de Fas Ligand avec les molécules Fas exprimées sur les cellules infectées entraîne la mort de ces dernières également par activation de l'apoptose (Figure).



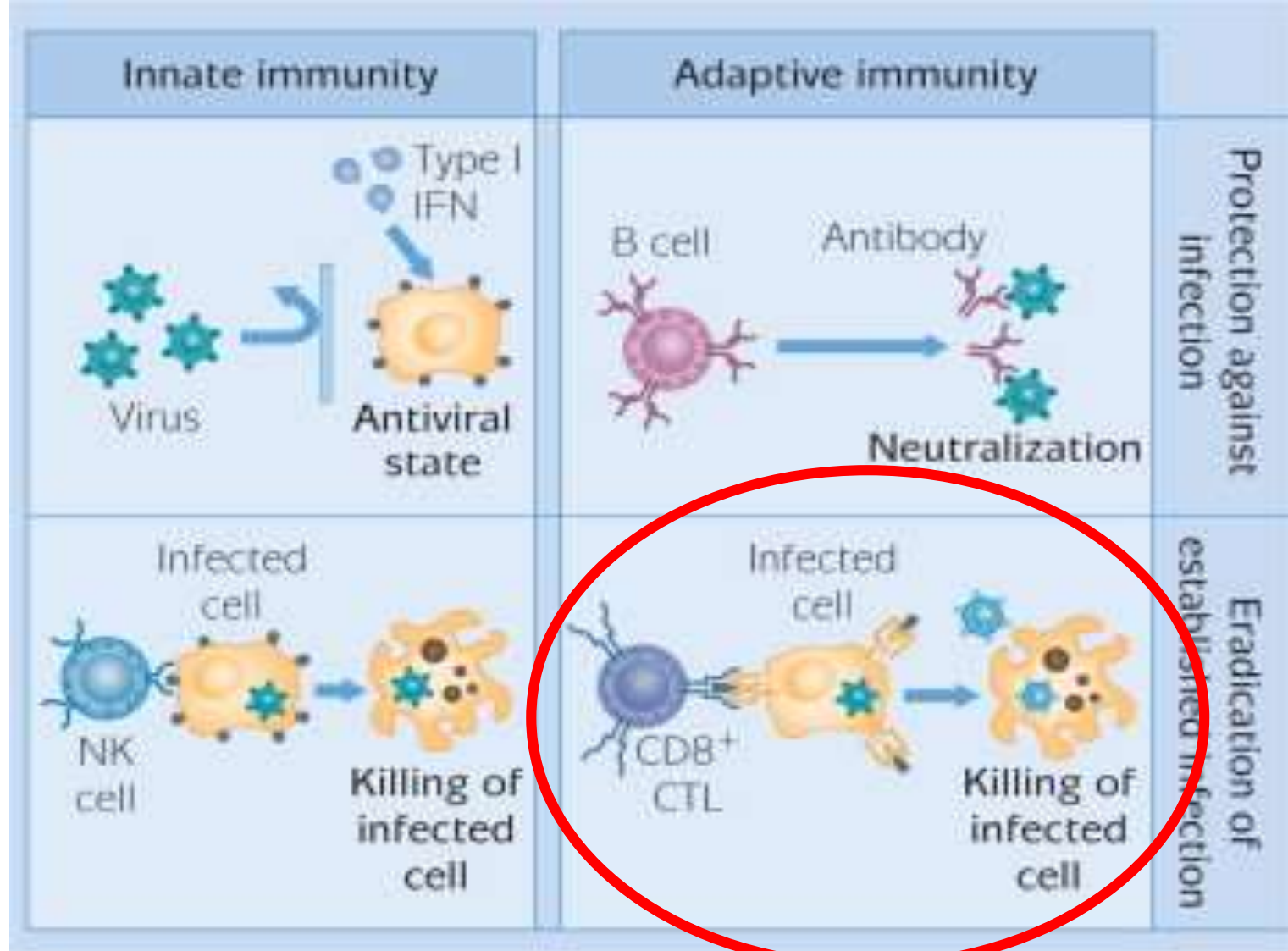


La fonction CTL des lymphocytes T CD8+ est très efficace

mais

présente l'inconvénient de libérer des particules virales matures lors de la lyse des cellules infectées et de détruire des cellules de l'hôte.

Dans le premier cas, les anticorps neutralisants interdisant aux virus ainsi libérés de pénétrer dans de nouvelles cellules.



La perte des cellules infectées est compensée par les capacités de l'hôte à renouveler son patrimoine tissulaire.

4-Échappement des virus aux défenses immunitaires

Les virus ont évolué en développant des mécanismes d'échappement aux défenses immunitaires.

a-La modification des épitopes

La modification d'un acide aminé de l'épitope impliqué dans le contact avec la molécule HLA de classe I va se traduire par une perte d'efficacité de la liaison du fragment antigénique. De même, toute modification affectant les résidus impliqués dans la reconnaissance via le TcR va diminuer de façon dramatique l'activation cellulaire.

D'autres mutations touchant les parties flanquantes de l'épitope vont perturber le découpage de l'antigène par le protéasome.

b-L'infection latente

C'est le cas, notamment, des *Herpesviridae*, des polyomavirus, des papillomavirus, du virus de l'hépatite B, des rétrovirus. Après la primo-infection, le génome viral persiste dans la cellule avec, dans certains cas, intégration dans le génome cellulaire, mais il ne s'exprime pas, ou n'exprime qu'une partie de son information génétique.

Ainsi, il ne produit pas d'antigène et échappe donc aux défenses immunitaires ; de même, il ne se multiplie pas et échappe donc aux antiviraux qui sont essentiellement des inhibiteurs de la multiplication virale.

c-Le sabotage des mécanismes de défense de l'hôte peut être brutal comme dans le cas de l'HIV détruisant les lymphocytes T CD4+. Ailleurs, plus subtil, il repose sur la production de protéines virales altérant ou bloquant les différents mécanismes de défense. C'est le fait des plus gros virus donc des **gros virus à ADN** (poxvirus, adénovirus, herpèsvirus) qui sont suffisamment riches en gènes pour, outre se faire reproduire par la cellule, en consacrer à la production de protéines virales capables de remanier la cellule : il s'agit en particulier de protéines capables d'antagoniser les interférons et autres cytokines antivirales ou le complément, de perturber la présentation des antigènes viraux, de détruire ou bloquer l'expression du CMH-I, d'inhiber l'apoptose, etc.

****Autres mécanismes**

Lors de l'infection des cellules cibles, les virus vont retenir les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (séquestration) à l'intérieur de la cellule ou provoquer la surexpression de la molécule Fas-L, limitant ainsi la reconnaissance par les CTL.

Le mécanisme d'inhibition virale consiste à induire la synthèse d'un ARN de 159 nucléotides (ARN-VA), capable de s'associer à la kinase qui phosphoryle normalement eIF-2 et de bloquer son action. La cellule devient alors permissive pour la synthèse des protéines virales et la multiplication du virus. Une autre protéine de l'adénovirus, E1A, bloque la transcription des gènes antiviraux induits par les interférons de type 1 ou par l'IFN γ .

نَسْأَلُ اللّٰهَ عِزَّ وَعِلْمًا أَن يَعْلَمَنَا
بِمَا يَنْفَعُنَا وَيَنْفَعْنَا بِمَا عَلَّمَنَا

آمِينَ يَا رَبَّ الْعَالَمِينَ