

La République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement supérieure et recherche
scientifique

Centre Universitaire de Mila.

Faculté des Sciences de la Technologie

Département des sciences de la nature et de la vie

L'immunité antivirale

Dr/ Kehili .H

L'année universitaire:

2022/2023

Les Virus: Le mot virus est issu du latin virus, qui signifie « poison ».

Un virus est une entité biologique qui nécessite une cellule hôte, dont il utilise les constituants pour se multiplier.

- **Organisation simple et acellulaire.**
- **Contiennent soit de l'ADN (**Adénovirus**) ou de l'ARN (**Rétrovirus**) mais pas les deux (il existe des exceptions).**
- **Ne peuvent se multiplier et se diviser indépendamment des cellules vivantes.**
- **Ce sont tous des parasites intracellulaires obligatoires**
(parasitant les êtres vivants pluricellulaires (animaux et végétaux) et les unicellulaires (bactéries)).

Structure des virus

Les virus sont composés: d'un acide nucléique (ADN ou ARN) formant son génome + d'une Capside L'ensemble acide nucléique + capsid = Nucléocapside)

Nucléocapside

Composée d'acides nucléiques (ADN ou ARN) maintenus dans une coque protéique nommée capsid.

Capsid

Coque protéique qui entoure le génome viral.

Protège le matériel génétique et favorise son transfert d'une cellule hôte à une autre.

Protomère

Sous-unité protéique qui compose la capsid.

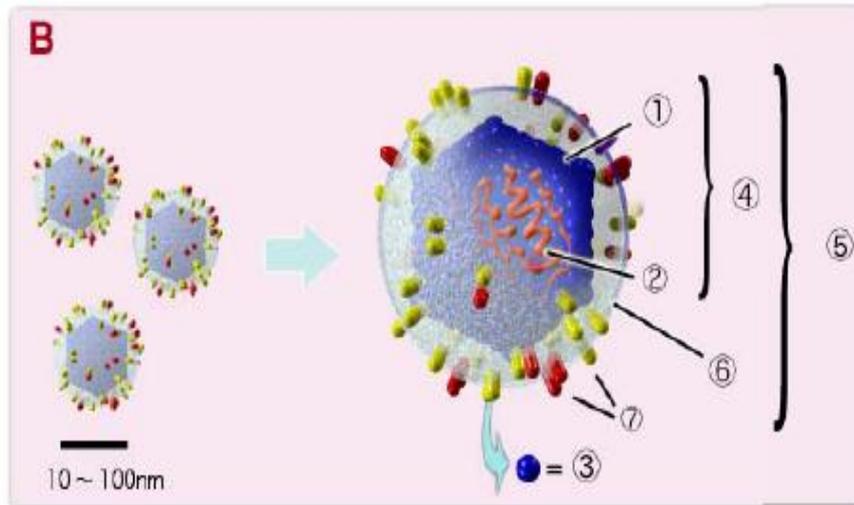
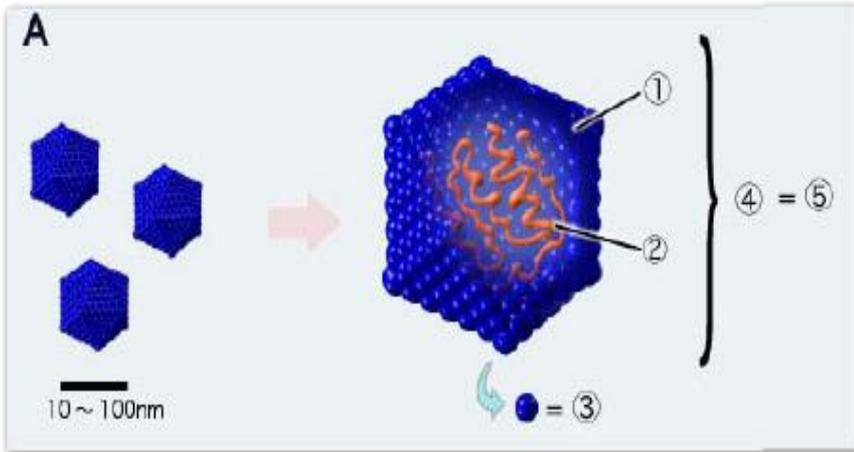
Le capsomère

- est une sous-unité de la capside d'un virus, un revêtement extérieur de protéines dont le rôle est de protéger le matériel génétique.
- Les capsomères s'auto-assemblent pour former la capside.
- Ils sont eux-mêmes composés de protomères.

Une enveloppe

De nombreux virus sont entourés d'une **enveloppe (ou péplos)** qui prend naissance au **cours de la traversée des membranes cellulaires**. Sa constitution est complexe et présente un mélange d'éléments cellulaires et d'éléments d'origine virale. On y trouve des protéines, des glucides et des lipides.

Les virus possédant une enveloppe sont les virus enveloppés. Les virus ne possédant pas d'enveloppe sont les virus nus.



A. virus nu B. Virus enveloppé

1. Capside
2. Acide nucléique
3. Capsomer
4. Nucleocapside
5. Virion
6. Envelope
7. Glycoproteines

Classification des virus

On peut d'abord classé les virus

1° - selon l'organisme parasité :

- les virus des bactéries : (bactériophages ou phages)
- les virus des végétaux
- les virus des animaux

2° - selon leur mode de transmission :

- virus transmis par les voies respiratoires.
- virus transmis par le tractus digestif (les virus entériques)
- virus transmis par les arthropodes : les arbovirus (contraction de arthropode borne virus)

La classification actuelle

Le comité international de la nomenclature des virus a depuis 1976 classé les virus selon les critères suivants :

1. - Le type d'acide nucléique (ADN ou ARN) (+ ou -).
2. - La symétrie de la capsid (icosaédrique ou hélicoïdale).
3. - La présence ou l'absence d'enveloppes.
4. - Le nombre des capsomères.

La reproduction chez les virus

Les virus se multiplient mais ils ne peuvent pas le faire eux-mêmes. Ils doivent prendre le contrôle d'une cellule hôte.

Il y a 5 étapes nécessaires à ce processus :

1 - Attachement :

C'est l'interaction entre le virus et la cellule hôte permettant la fixation du virus à la surface cellulaire.

Elle fait intervenir des molécules à la surface des deux contingents.

A la surface des virus : protéines de la capsid (virus nus) EXP: **Poliovirus**

VP I + glycoprotéines de l'enveloppe (virus enveloppés) EXP: **HIV gp120**

A la surface de la cellule cible: *Récepteurs cellulaires* + glycoprotéines ; protéines ; oligosaccharides

Virus	Cellule / Tissue cible	Récepteur cellulaire (+ corécepteur)
HIV	Lymphocyte T , Macrophage	CD4 (+ CCR5 ou CXCR4)
EBV	Lymphocyte B	CD21 (récepteur du complément)

2- Pénétration : Cette étape nécessite l'énergie et dépend de la température et du pH. Le virus utilise différents mécanismes pour franchir la membrane plasmique

a) Virus enveloppés: fusion des membranes virale et cellulaire

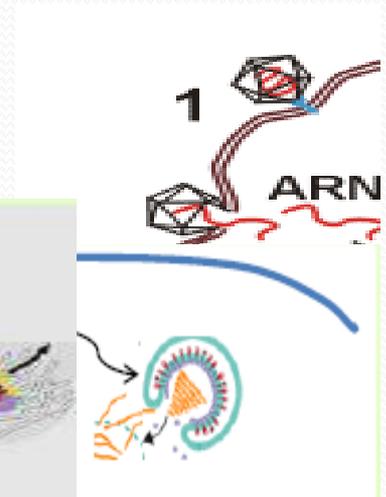
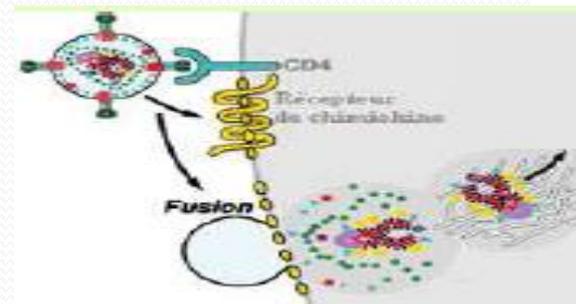
b) Virus nus: endocytose après liaison du virus aux récepteurs cellulaires
pénétration directe dans cellule

3- Décapsidation : Cette étape aboutit à la destruction de la capsidie pour libérer le matériel génétique du virus dans la cellule
Elle peut se faire :

1- immédiatement après attachement : picornavirus

2- dans l'endosome : influenza virus

- dans le cytoplasme : retrovirus



4- Transcription et réplication du génome viral :

C'est le mécanisme par lequel le virus exprime son ARN.

5- Assemblage et libération des virus:

Virus nus

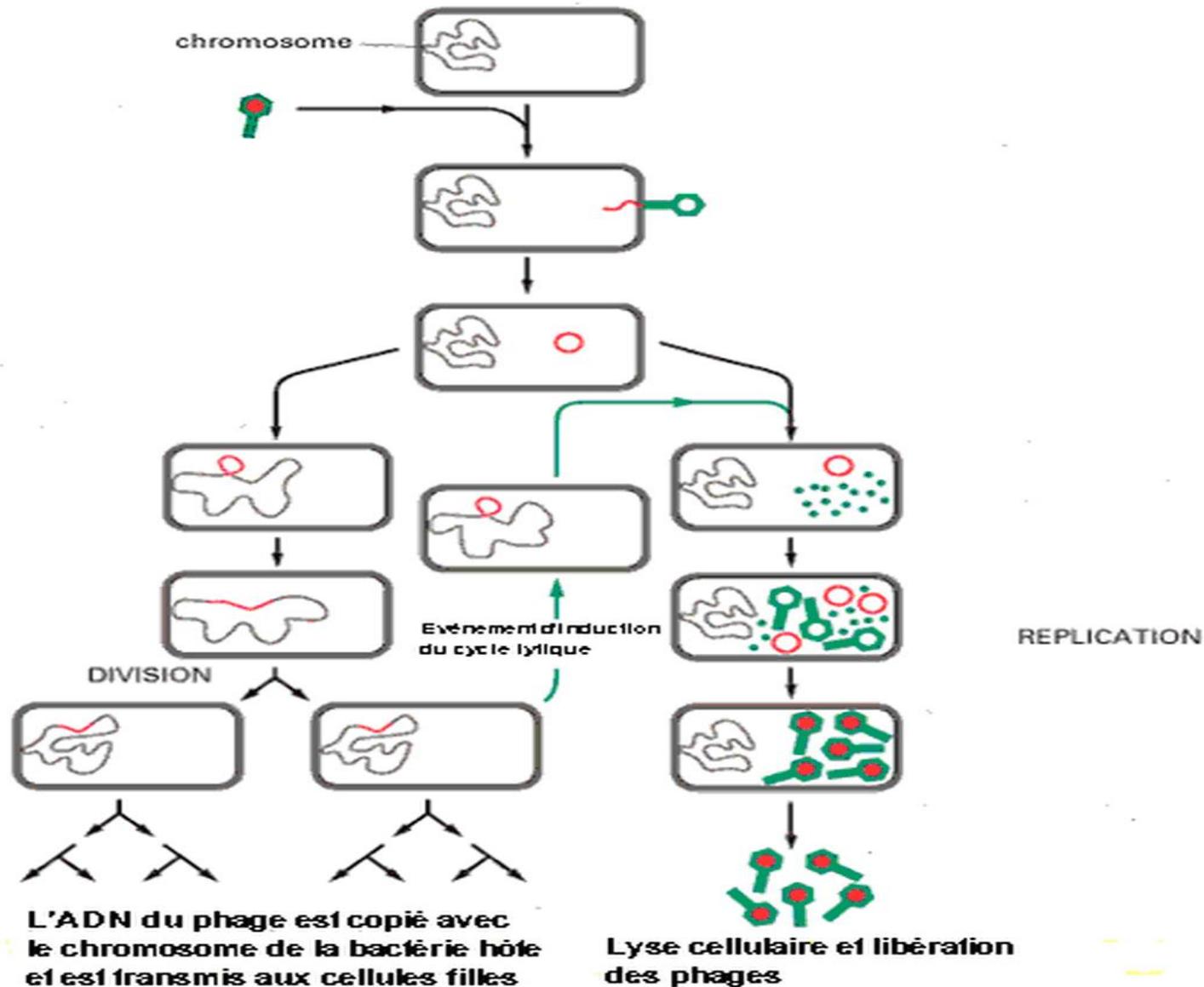
1. D'abord il y'a formation d'une **procapside** qui subit une maturation
2. Une molécule du génome viral y est ensuite empaquetée
3. la libération des particules virales néoformées se fait lors **de la lyse cellulaire**

Virus enveloppés

Même si la capsid est formée dans ce cas , le virion n'est pas infectieux tant qu'il n'est pas entouré d'une enveloppe.

L'acquisition de l'enveloppe virale peut se faire par bourgeonnement à différents niveaux

Cycle lytique et cycle lysogénique



Les différentes interactions virus cellules

1- Interactions productive

Elle correspond au cycle de multiplication complet du virus et à la libération de nouveaux virions par la cellule. La cellule dans laquelle le virus se multiplie est dite **cellule permissive**.

2- Interaction abortive

Le génome viral a pénétré dans la cellule mais ne peut pas s'exprimer normalement car la cellule hôte empêche l'exécution du cycle viral. On parle de **cellules non permissives**.

3- Interactions intégrative

Le génome viral pénètre le noyau de la cellule sans s'exprimer complètement. Dans certaines conditions il y aura activation du cycle productif.

4- Interaction persistante

Bien qu'infectée par le virus la cellule continue à se multiplier normalement tout en produisant des particules virales. Un mécanisme de régulation empêche l'extension des synthèses virales dans la cellule.

4- la transformation cellulaire (Infection ou interaction transformante)

Le génome viral est présent dans la cellule hôte (libre ou intégré à l'ADN). L'expression de certains gènes viraux oncogènes (*v-onc*) donne aux cellules des propriétés de croissance et d'immortalité analogues à celles des cellules cancéreuses.

Le génome viral (sans *v-onc*) peut aussi s'intégrer à proximité d'un gène cellulaire (*c-onc*) et l'activer.

NB: Un virus peut être lytique dans des cellules et oncogène dans d'autres cellules où son génome persiste : c'est le cas des virus HBV, HPV et EBV.

La réponse immunitaire antivirale

Les réponses immunes antivirales sont multiples

1 l'immunité innée

- Inhibiteurs Non spécifiques

Plusieurs inhibiteurs viraux dans fluides corporels et tissus.

* **Inhibiteurs de l'attachement du virus aux cellules**

* **Inhibiteurs éliminant le virus** : exp **Défensines** : induit des pores dans membranes des virus enveloppés.

* **Inhibiteurs de la réplication virale** : exp

Le domaine nucléaire 10 (ND10) : complexe de protéines qui bloquent la réplication du génome viral dans la cellule

* **Inactivation des virus** :

L'acide, la bile, et les enzymes du tractus gastro-intestinal inactivent plusieurs virus

Défense de l'hôte	Temps d'apparition	effecteurs	Cibles
Réponses non spécifiques	Heures	Fièvre Phagocytose Inflammation Activité NK Interféron	Réplication virale Virus Réplication virale Cellules infectées Réplication virale
Immunité à médiation cellulaire	Quelques jours	LTcytotoxiques Macrophages activés Cytokines	Cellules infectées Virus, Cellules infectées Cellules infectées+ immunomodulation
Réponse humorale	Quelques jours	ADCC AC AC + Complément	Cellules infectées Virus, Cellules infectées Virus, Cellules infectées

- Fièvre

- simple augmentation de 37°C à 38°C peut induire une inhibition importante de la réplication virale.
- la fièvre augmente aussi la génération de LT cytotoxiques.

« les virus qui répliquent le mieux au cours de la fièvre sont souvent les plus virulents »

- Inflammation

Les composantes majeures du processus inflammatoire :
altérations circulatoires, œdème et
l'accumulation des leucocytes et des prostaglandines

élévation locale de
température

diminution de la tension en
oxygène

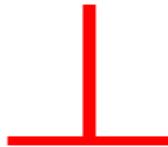
réduction de production
d'ATP.

augmentation de la
glycolyse anaérobie

augmentation du CO₂ et des acides
organiques

réplication virale

diminution du pH dans
tissus

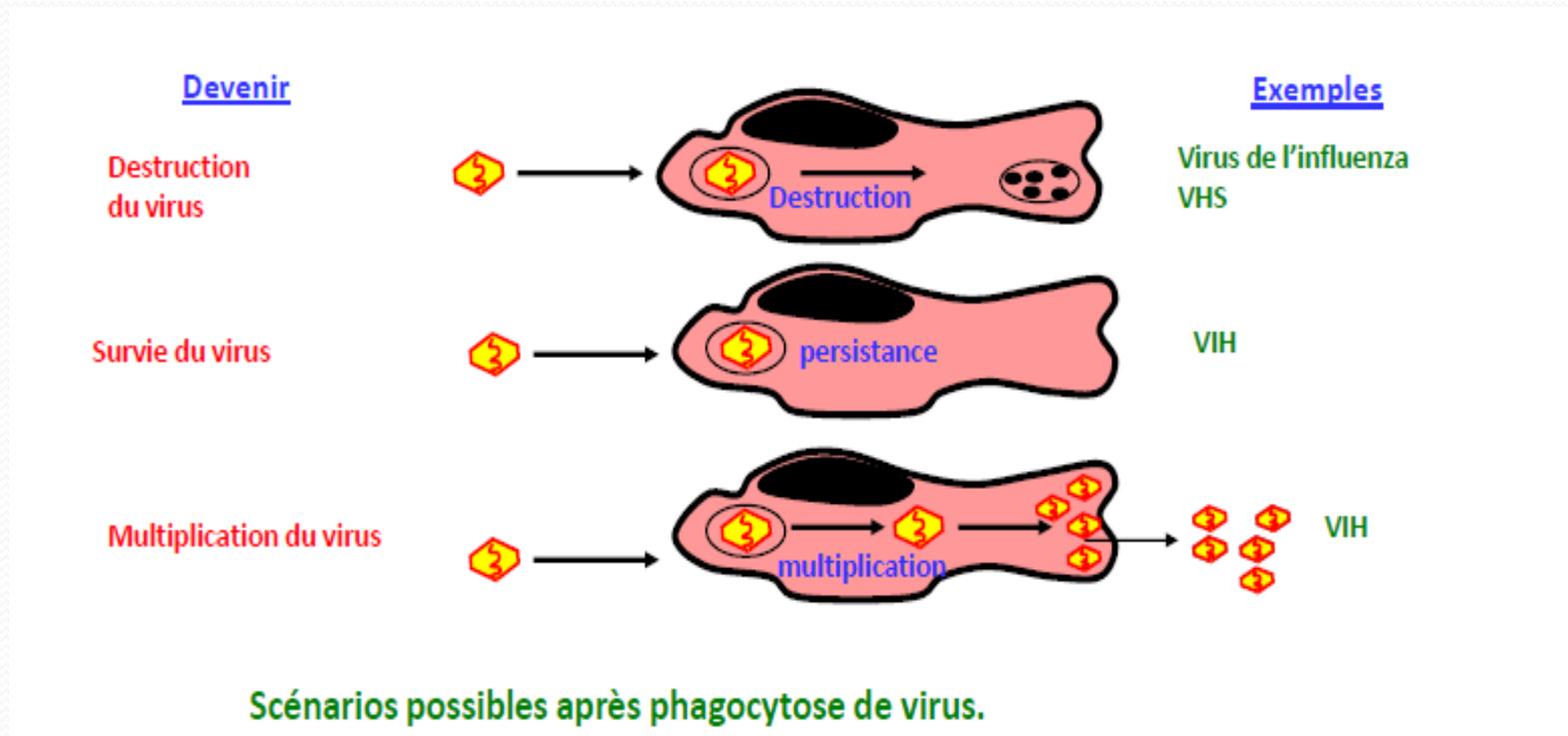


- Phagocytose

- Les macrophages et les granulocytes réduisent la virémie en éliminant les virus par phagocytose.

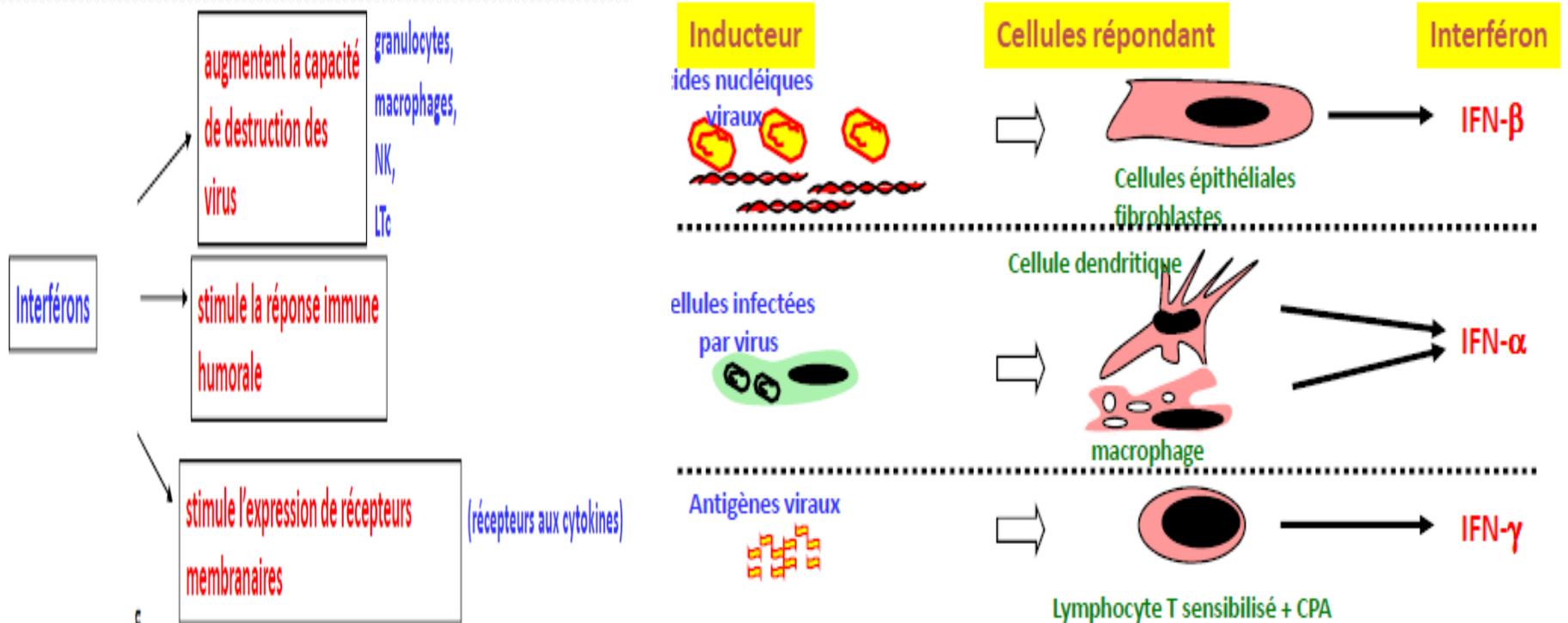
- Certains virus sont phagocytés mais peuvent ne pas être inactives (**VIH dans les macrophages**)

Les macrophages sont plus efficaces contre les virus que les granulocytes.



-Interférons

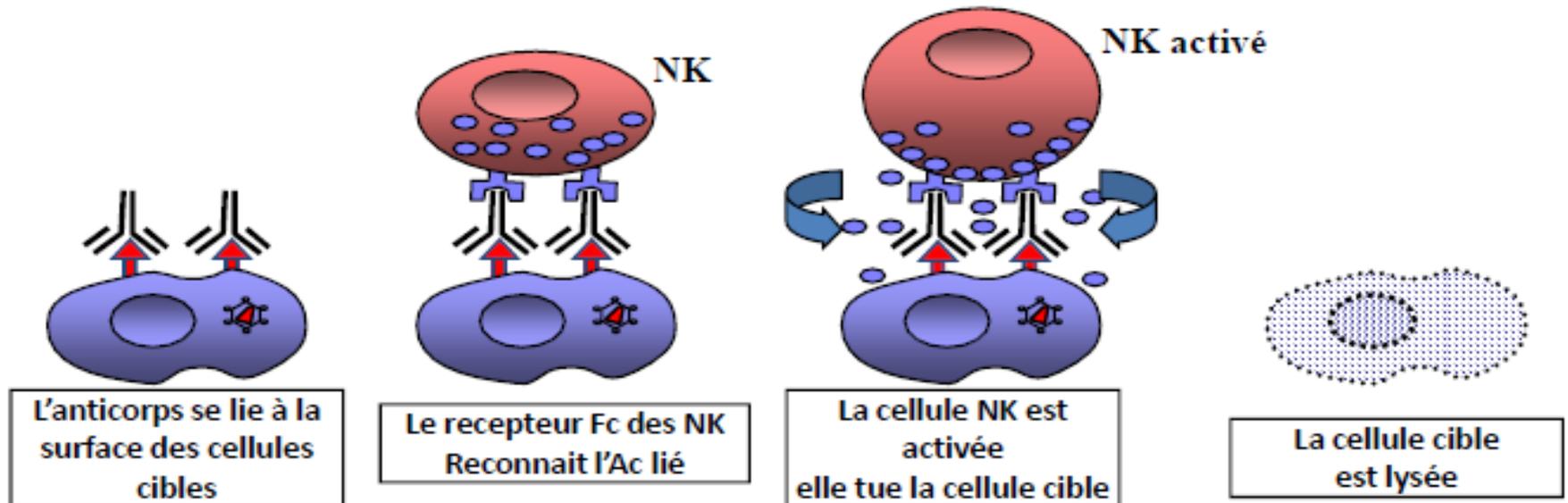
- Cytokines qui réagissent avec les cellules non infectées et les rend résistantes à l'infection.
- Trois types (alpha, beta, et gamma)
- L'interféron n'inactive pas directement les virus. Il prévient la réplication virale dans les cellules de l'entourage en interagissant avec des récepteurs spécifiques à leurs surfaces pour induire l'expression des gènes cellulaires qui codent pour les protéines antivirales



- Les NK

- reconnaissent non spécifiquement des cellules infectées et les lysent, leur activité cytotoxique non spécifique est augmentées par l'IFN- γ et l'IL-2 secrètes par les LT.
- Les NK peuvent produire l'interféron lorsqu'elles sont stimulées par le virus ou par les cellules infectées.

Les cellules NK tuent aussi les cellules infectées par ADCC parcequ'elles expriment les recepteurs au fragment constant des immunoglobulines.



2 Immunité adaptative

1- Immunité humorale:

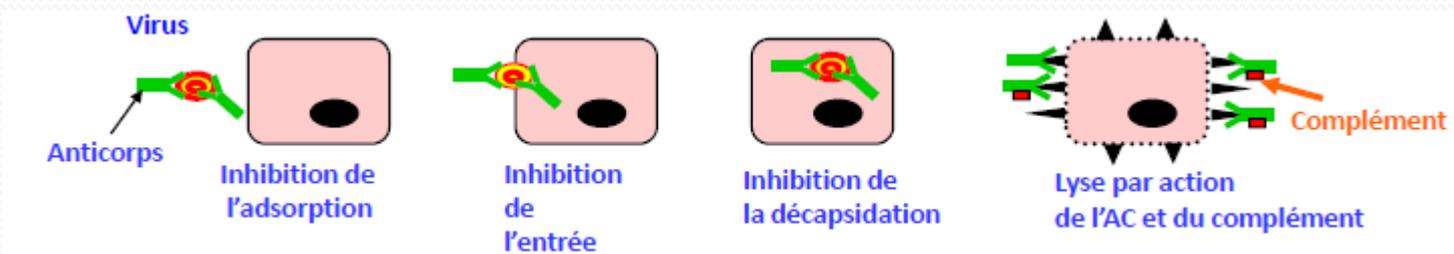
1- Neutralisation des particules virales par agrégation



2- Neutralisation des particules virales amplifiée par le complément



3- Neutralisation de l'infection des cellules par le virus



2 Immunité à médiation cellulaire

Les plus importants sont les LT cytotoxiques qui éliminent les cellules infectées ou transformées par des virus.

Echappement aux défenses immunitaires

Les virus ont évolué en développant de nombreux mécanismes d'échappement aux défenses immunitaires, selon un processus d'adaptation réciproque et coévolution des virus et de leurs hôtes.

Les deux principales stratégies utilisées 'apparentent respectivement au **camouflage et au sabotage.**

1- Camouflage

Le camouflage des virus consiste à ne pas se faire reconnaître du système immunitaire. Trois procédés essentiels sont utilisés :

- **Variabilité génique ou antigénique:** c'est la modification des épitopes par **mutation (ou parfois par recombinaison génétique)**. Cela concerne surtout les virus à ARN, comme les virus de la grippe et le virus de l'hépatite C, car l'ARN polymérase ARN-dépendante qui réplique le génome **n'a pas de mécanisme de correction des erreurs**, d'où la facilité des mutations.

Exp: La transcriptase inverse (ADN polymérase ARN-dépendante) du HIV manque également d'un mécanisme de correction d'erreur.

- **Latence virale:** après la primo-infection, le génome viral persiste dans la cellule, intégré ou non 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. C'est le cas, notamment, des herpès virus, des polyomavirus, des papillomavirus, du virus de l'hépatite B, des rétrovirus. Ces virus latents échappent également aux antiviraux qui sont essentiellement des inhibiteurs de la multiplication virale.

Donc, le virus en phase de latence "survit en faisant le mort" et il est difficile ou impossible de l'éliminer.

- **Perturbation des processus de présentation antigénique:** les herpès virus, en particulier, sont passés maîtres en la matière, inhibant soit
 - le *processing* des antigènes viraux et leur transport à la surface des cellules (infectées ou présentatrices d'antigène).
 - l'expression des molécules du CMH (classe I ou II), dont la Co expression est nécessaire à la bonne reconnaissance de ces antigènes viraux par l'immunité adaptative.

2- Sabotage

Le sabotage des mécanismes de défense de l'hôte consiste à détruire ou perturber directement les acteurs et mécanismes de la réponse immunitaire, innée ou adaptative. **Exp: les herpès virus (et en premier lieu, le CMV) peuvent perturber le fonctionnement des cellules NK, tandis que le HIV va essentiellement toucher les cellules T CD₄⁺.**

A côté de ces effets cellulaires directs, un autre mécanisme important repose sur la production de protéines virales altérant ou bloquant les différents mécanismes de défense.

Ces protéines virales sont, pour une grande part, des homologues de protéines cellulaires de notre système de défense antivirale. Elles viennent sans doute du piratage de gènes cellulaires. Ainsi on parle de **virokines**, analogues de cytokines cellulaires, de **virocepteurs**, analogues des récepteurs de virokines cellulaires.

Enfin, certains virus (adénovirus et herpès virus) sont capables d'inhiber l'apoptose des cellules infectées induites par l'immunité, facilitant ainsi la persistance de l'infection virale.