

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
جامعة 8 ماي 1945 قالمة  
Université 8 Mai 1945 Guelma  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la terre et de l'Univers



## Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie  
Filière : Sciences Biologiques  
Spécialité/Option : Immunologie Appliquée  
Département : Biologie

---

**Thème : Mécanismes de l'immunité antivirale et le développement  
des vaccins antiviraux**

---

Présenté par :

Siouda Abdelhakim  
Kaci Hana  
Lamari Aya

Devant le jury composé de :

Président : Mr. GUEROUI. Y (MCA)

Université de Guelma

Examinatrice : Mme. ABDAOUI. W (MAA)

Université de Guelma

Encadreur : Mr. BOUDEN. I (MCB)

Université de Guelma

**Septembre 2020**



## Remerciement

*Au terme de ce travail ; nos remerciements aillent d'abord à Allah de nous avoir donné la santé, le courage et de la patience pour être ce que nous sommes aujourd'hui et pour mener à terme ce modeste travail.*

*Nous remercions aussi très sincèrement les membres de jury. Le président Mr Gueroui Yacine ainsi que l'examinatrice Mme Abdaoui Wissem d'avoir accepté avec grande sympathie d'examiner ce travail.*

*Nous tenons à exprimer nos remerciements, notre gratitude à notre encadreur ; Mr Bouden Ismail d'avoir encadré ce travail avec beaucoup de compétences, et pour son aide, ses précieuses orientations, ses conseils et sa disponibilité.*

*Nos sincères remerciements et notre profonde gratitude vont chez tous les enseignants de la faculté des sciences de la nature et de la vie de l'Université 8 mai 1945 Quelma et essentiellement ceux qui nous ont formés pendant tout notre cursus ; pour leur qualité d'enseignement qui nous a aidé de réaliser ce travail.*

*Kaci Hana, Lamari Aya et Siouda Abdlehakim*



## Dédicace

*Je dédie ce travail à ma chère mère « Warda » et mon cher père « Noureddine », qui ont toujours été là pour moi, et ils m'ont donné tout ce qu'ils avaient, que dieu les protège.*

*Mon frère « Khalil » et mes sœurs « Youssra », « Khouloud » et « Oumaima ».*

*Je dédie mes deux oncles, ma chère grand-mère pour ses encouragements.*

*À tous mes amis Zinedine, Issam, Amar, Yacine, Imad, Sid-Ali, Djalal, Abdel Rahim, Islam, Lotfi, Achraf, que je les considère toujours comme frères.*

*Je dédie ce mémoire à une personne très spéciale, Je lui souhaite une bonne chance et un bon parcours, je suis toujours là pour lui donner du soutien.*

*Abdelhakim*



## Dédicace

*Je dédie ce modeste travail à :*

*À mes chers parents. Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour dont ils ne cessent de me combler. Que Dieu leur procure bonne santé et longue vie.*

*À ma chère sœur Mouna et ma belle-sœur Amani pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral tout au long de mon parcours universitaire.*

*À mon frère Mohamed qui compte beaucoup pour moi.*

*Un merci particulier à mes trinômes Abdalhakim et Aya pour leur soutien, leur patience et leur compréhension.*

*Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce travail soit réalisé.*

*Merci d'être toujours là pour moi.*

*Hana*



## Dédicace

*Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail de fin  
d'études aux êtres qui me sont les plus chères :*

*À l'homme, ma précieuse offre du dieu qui doit ma vie, ma réussite et tout  
mon respect, mon cher père Ibrahim.*

*À mon adorable mère Shania, la femme qui m'a tout donnée, du soutien,  
du sacrifice, la patience.*

*Je vous remercie pour le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon  
enfance, et merci de m'accompagner toujours pour arriver à mon but. Toutes  
les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut pour exprimer mon respect,  
mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez  
consenti pour mon instruction, mon éducation et mon bien-être.*

*À l'âme de mon grand-père qu'il m'a traité toujours spécial parmi tous ses  
petits-enfants. J'aurais tant aimé que tu sois présent.*

*Que Dieu ait ton âme dans sa sainte miséricorde.*

*À mes chères sœurs : Amel, Nor el houda et Chahinez.*

*À mes adorables nièces : A. el rahmene, Rahaf et Ghofrane.*

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout-  
puissant, vous protège, vous garde, éclairer votre route et vous aider à réaliser à  
votre tour vos vœux les plus chers.*

*Aya*

## Table des matières

|  |    |
|--|----|
| Remerciement   |    |
| Dédicace   |    |
| المخلص   |    |
| Résumé   |    |
| Abstract   |    |
| Liste des abréviations   |    |
| Liste des figures  |    |
| Liste des tableaux   |    |
| Introduction.....  | 1  |
| <i>Chapitre I: Généralités sur les virus</i>                                 |    |
| 1. Découvert des virus.....  | 3  |
| 2. Définition .....  | 4  |
| 3. Classification des virus .....  | 4  |
| 4. Structure des virus.....  | 5  |
| 4.1. Génome .....  | 5  |
| 4.2. Capside .....   | 5  |
| 4.3. Protéine de matrice .....   | 5  |
| 4.4. Enveloppe virale .....  | 6  |
| 4.5. Anti-récepteurs .....   | 6  |
| 5. Multiplication virale.....  | 7  |
| 5.1. Conditions nécessaires à la multiplication d'un virus .....             | 7  |
| 5.2. Etapes de la multiplication d'un virus.....                             | 7  |
| 5.2.1. Attachement .....   | 7  |
| 5.2.2. Décapsidation.....  | 8  |
| 5.2.3. Multiplication.....   | 10 |
| 5.2.5. Libération et maturation .....  | 12 |
| 5.3. Conséquences de la multiplication virale pour la cellule infectée ..... | 13 |
| 6. Pathogénèse des infections virales.....                                   | 14 |
| 6.1. Pénétration du virus dans l'organisme .....                             | 15 |
| 6.1.1. Voie cutanée.....   | 15 |
| 6.1.2. Voie respiratoire.....  | 15 |
| 6.1.3. Voie digestive.....   | 15 |
| 6.1.4. Voie génitale .....   | 16 |
| 6.1.5. Voie transplacentaire .....   | 16 |

|  |    |
|--|----|
| 6.2. Types des infections virales.....       | 16 |
| 6.2.1. Infections aiguës.....                | 16 |
| 6.2.2. Infections virales persistantes ..... | 17 |

### ***Chapitre II: La réponse immunitaire antivirale***

|  |    |
|--|----|
| 1. Introduction .....  | 19 |
| 2. Barrières anatomiques.....  | 19 |
| 2.1 La Peau.....   | 19 |
| 2.2 Muqueuses et les cellules épithéliales.....                      | 19 |
| 3. Immunité innée antivirale .....                                   | 20 |
| 3.1 Bases moléculaires de l'immunité innée.....                      | 20 |
| 3.1.1 Membres de la famille des RLR.....                             | 21 |
| 3.1.2 Membre de la famille des TLR .....                             | 23 |
| 3.2 Effecteurs cellulaires de l'immunité innée.....                  | 25 |
| 3.2.1. Macrophages .....   | 25 |
| 3.2.2 Neutrophiles.....  | 27 |
| 3.2.3 Cellules dendritiques .....                                    | 28 |
| 3.2.4 Complément.....  | 30 |
| 3.2.5 Cellules NK.....   | 31 |
| 3.2.6 Cellules NKT .....   | 33 |
| 4. Immunité adaptative antivirale .....                              | 34 |
| 4.1 Réponse à médiation cellulaire et les lymphocytes T CD 4 .....   | 34 |
| 4.2. Réponse à médiation cellulaire et les lymphocytes T CD 8 .....  | 36 |
| 4.3. Réponse à médiation humorale et les lymphocytes B .....         | 37 |
| 5. Mécanismes d'échappement des virus aux réponses immunitaires..... | 38 |
| 5.1. Stratégie d'échappement au système du complément .....          | 38 |
| 5.2. Altération d'expression des molécules de CMH I.....             | 39 |
| 5.3. Stratégie d'échappement aux interférons .....                   | 39 |

### ***Chapitre III: Vaccination et développement des vaccins***

|  |    |
|--|----|
| 1. Introduction.....                               | 40 |
| 2. Les types de vaccins.....                       | 40 |
| 2.1. Vaccins vivantes atténués .....               | 40 |
| 2.2. Vaccins inactivé tuée .....                   | 41 |
| 2.3. Vaccins constitués de toxines inactivées..... | 41 |
| 2.4. Vaccins sous-unitaires .....                  | 42 |
| 2.5.Selon le principe du vaccin.....               | 42 |
| 3. Voies d'administration .....                    | 43 |
| 3.1. Voie oral.....                                | 43 |

|  |    |
|--|----|
| 3.2. Voie intranasale .....                      | 44 |
| 3.3. Voie intradermique .....                    | 45 |
| 3.4. Voie sous cutanée .....                     | 46 |
| 3.5. Voie intramusculaire.....                   | 47 |
| 4. Notion d'adjuvants .....                      | 48 |
| 4.1. Définition .....                            | 49 |
| 4.2. Types d'adjuvants.....                      | 50 |
| 5. La réponse immunitaire post-vaccinale .....   | 50 |
| 6. Développement des vaccins antiviraux.....     | 51 |
| 6.1. Particules pseudo-virales chimériques ..... | 52 |
| 6.2. Vaccins à ADN.....                          | 53 |
| 6.3. Vaccins à ARN .....                         | 54 |
| Conclusion .....                                 | 56 |
| Références bibliographiques                      |    |

## ملخص

الفيروسات عبارة عن كائنات مجهرية طفيلية يتراوح حجمها ما بين 5 إلى 300 نانومتر بحيث لا يمكنها التكاثر إلا بداخل خلية مضيضة، إذ أنها تستخدم عُضياتها الخلوية وآلياتها في التضاعف مما يؤدي إلى إتلافها، ما ينجم عنه تضرر النسيج الحيوي والذي نعلم انه يتكون من مجموعة كبيرة من الخلايا من نوع معين، فكلما اتلف عدد أكبر من الخلايا كلما تضرر النسيج أكثر فأكثر.

الفيروس مثل كمثل أي كائن غريب عن جسم الإنسان، يسبب اختراقه للحواجز الطبيعية لتنشيط كافة أشكال المناعة والتي تشمل المناعة الفطرية والتكيفية. إن تعاون الخلايا المناعية فيما بينها من خلال الإفرازات والمستقبلات الخلوية وأيضاً الأجسام المضادة غالباً ما يقضي على الفيروس. ومع ذلك، في بعض حالات، تستخدم الفيروسات آليات للهروب من الجهاز المناعي. بالإضافة إلى قدرتها على التكاثر بسرعة، قد تخلق هذه الأخيرة صعوبات في القضاء عليها، ما ينجم عنه ظهور الأمراض، التي قد تكون معدية في بعض الأحيان، فتتحول من خلالها إلى جوائح وبائية تتسبب في وفاة الملايين.

وبالتالي فإن تطوير اللقاحات الفعالة كان واحداً من أكثر الاختراعات نجاحاً في المجال الطبي الذي خدم البشرية. إذ إن إدخال مولدات الضد المعطلة والغير مسببة للأمراض في جسم الإنسان يعزز قدرة الجهاز المناعي في التعامل مع مولدات الضد الغير معطلة دون إظهار أعراض المرض ذاته، إضافة إلى ذلك فإنها تعطي ذاكرة مناعية محصنة تجعل من الممكن القضاء على نفس مولد الضد أثناء التعرض له في وقت لاحق وخلال وقت أقل.

**الكلمات المفتاحية:** فيروسات، مناعة ضد الفيروسات، مناعة، لقاحات.

## Résumé

Les virus sont des microorganismes parasites d'une taille allant de 5 à 300 nanomètres et d'une structure assez simple qu'ils ne peuvent se reproduire qu'à l'intérieur d'une cellule hôte, où ils utilisent ses organites cellulaires et sa machinerie de reproduction, induisant des infections de gravité distincte conduisant par la suite à la destruction de la cellule cible.

Comme tous les corps étrangers de l'organisme humain, l'entrée d'un virus active toutes sortes d'immunité, y compris l'immunité innée et adaptative. La coopération des cellules immunitaires entre elles par le biais de sécrétions, de récepteurs cellulaires et d'anticorps expulsent souvent le virus. Cependant, dans de nombreux cas, le virus utilise des mécanismes pour s'échapper au système immunitaire. Ainsi, sa capacité à se multiplier rapidement crée des difficultés pour l'éliminer, ce qui conduit à l'apparition de maladies, parfois contagieuses d'où elles deviennent des pandémies qui vont causer des millions de décès.

Par conséquent, le développement des vaccins a été l'une des inventions les plus réussies dans le domaine médicale qui ont servi l'humanité. L'introduction des formes non pathogènes dans le corps humain renforce le pouvoir d'élimination de l'agent pathogène par le système immunitaire sans l'apparition de la maladie elle-même, ainsi elles donnent une mémoire immunitaire qui permet d'éliminer l'agent infectieux lors d'une exposition par le même germe.

**Mots clés:** immunité, virus, immunité antiviral, vaccins.

## **Abstract**

Viruses are parasitic microorganisms ranging in size from 5 to 300 nanometers, which can only reproduce within a host cell, where they use these cell's organelles and their reproductive machinery. Like all foreign bodies of the human organism, the entry of a virus activates all kinds of immunity, including innate and adaptive immunity. The cooperation of the immune cells between them through secretions, cell receptors and antibodies often expel the virus. However, in many cases, the virus uses mechanisms to escape the immune system. Thus, its ability to multiply rapidly creates difficulties in eliminating it, which leads to the appearance of diseases, sometimes contagious, from which they become pandemics that will cause millions of deaths. Therefore, the development of effective vaccines has been one of the most successful inventions in the medical field that have served humanity. The introduction of non-pathogenic forms into the human body enhances the ability of the pathogen to be eliminated by the immune system without the onset of the disease itself. Thereby, they give an immune memory that makes it possible to eliminate the infectious agent during exposure by the same germ and in a short time.

**Keywords:** immunity, viruses, antiviral immunity, vaccines.

## Liste des abréviations

- **5'ppp** : 5'triphosphate
- **Ac** : Anticorps
- **ADCC** : Antibody-Dependent Cell Cytotoxicity
- **ADN** : Acide Désoxyribonucléique
- **ADNp** : Acide Désoxyribonucléique Plasmidique
- **Ag** : Antigène
- **ARN** : Acide Ribonucléique
- **ARNdb** : Acide Ribonucléique Double Brin
- **ARNm** : Acide Ribonucléique Messager
- **ARNr** : Acide Ribonucléique Ribosomique
- **ARNsb** : Acide ribonucléique Simple Brin
- **ARNt** : Acide Ribonucléique de Transfert
- **BCG** : Bacille Calmette et Guérin
- **BCR** : Récepteur de Cellule B (B Cell Receptor)
- **BES** : Système d'Expression de Baculovirus
- **C3** : Composant 3 du complément
- **C3b** : Grand fragment du Composant 3 du complément
- **C5a** : Petit fragment du Composant 5 du complément
- **CAM** : Complexe d'Attaque Membranaire
- **CAR** : Coxsackievirus and Adenovirus Receptor
- **CARD** : Domaines d'Activation et de Recrutement des Caspases (Caspase activation and recruitment domains)
- **CCL** : C-C chemokine ligand
- **CCR5** : C-C chimiokine type 5
- **CD-80** : Cluster of Differentiation (80)
- **CMH** : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
- **CMV** : Cytomegalovirus
- **COVID-19** : Coronavirus Disease 2019
- **CPA** : Cellule Présentatrice d'Antigène
- **CpG** : Cytosine-phosphate-guanine
- **CR** : Récepteur du Complément
- **CTD** : C-Terminal Domain (Domaine C-Terminal)
- **CXCL** : chemokine C-X-C ligand
- **CXCR4** : C-X-C chemokine Receptor type 4
- **DC** : Cellule dendritique (Dendritic cell)
- **DCIR** : Dendritic cell immunoreceptor
- **DVG** : Defective Viral Genomes
- **FasL** : Fas ligand
- **Fc** : Fragment constant
- **GM-CSF** : Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor
- **HBV** : Hepatitis B Virus
- **HPV** : Human Papillomavirus
- **HSV** : Virus Herpes Simplex
- **HTLV** : Human T-cell Lymphotropic Virus
- **ID** : Intradermique
- **IFN $\gamma$**  : Interferon-gamma
- **IKK $\epsilon$**  : I $\kappa$ B kinase  $\epsilon$
- **IL** : Interleukine
- **IM** : IntraMusculaire
- **IPS-1** : Stimulateur Promoteur IFN- $\beta$  1
- **IRF** : Facteur de Régulation d'IFN
- **LB** : Lymphocyte B
- **LGP-2** : Laboratoire de génétique et physiologie 2.
- **LTc** : Lymphocyte T Cytotoxique
- **MALT** : Mucosa-Associated Lymphatic Tissue
- **MASP** : MBL-Activated Serine Proteases
- **MAVS** : Protéine de Signalisation Antivirale Mitochondriale (Mitochondrial Antiviral Signaling protein)
- **MBL** : *Mannane Binding Lectin*
- **RIG-1** : Gène 1 Inductible par l'acide Rétinoïque (Retinoic acid-Inducible Gene I)
- **RLR** : RIG-like Receptor
- **SARS-COV 2** : Severe Acute Respiratory Syndrome-Corona Virus 2
- **SC** : Sous Cutanée
- **T CD 8** : Lymphocyte T porteur du marqueur membranaire CD8 (T cytotoxique)
- **T CD4** : Lymphocyte porteur du marqueur membranaire CD4 (T auxiliaire)
- **TBK-1** : Tank Binding Kinase-1
- **TcR** : Récepteur de Cellule T (T cell receptor)
- **TH1 /TH2** : Lymphocyte T auxiliaires de type 1 ou 2
- **TIR** : Toll Interleukine-1 Receptor
- **TLR** : Toll-like Receptor
- **TNF $\alpha$**  : Tumor Necrosis Factors-alpha
- **TRAM** : Toll Like Receptor Adaptor Molecule 2 (Molécule d'adaptateur de Récepteur de type péage 2)

- **TIRF** : Toll/IL-1R domain-containing adaptor-inducing IFN- $\beta$
- **ULBPs** : UL16 binding protein 1
- **VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine
- **VZV**: Varicella-Zoster Virus

## Liste des figures

|  |    |
|--|----|
| <b>Figure 1</b> : Différence structurale entre un virus enveloppé et un autre nu.....                                    | 6  |
| <b>Figure 2</b> : Stratégies de décapsidation des virus. ....  | 9  |
| <b>Figure 3</b> : Stratégie de décapsidation des adénovirus. ....  | 10 |
| <b>Figure 4</b> : Schéma général de la réplication d'un virus à ADN. ....  | 11 |
| <b>Figure 5</b> : Réplication des virus à ARN double brin.....   | 12 |
| <b>Figure 6</b> : Cycle de vie d'un rétrovirus. ....   | 13 |
| <b>Figure 7</b> : Libération et la maturation de virion de VIH. ....   | 14 |
| <b>Figure 8</b> : Barrière cellulaires protectrice du corps humain. ....   | 20 |
| <b>Figure 9</b> : Structure de domaine et signalisation par les membres de la famille RLR. ....                          | 22 |
| <b>Figure 10</b> : Mécanisme déclencheur des réponses immunitaires antivirales . ....                                    | 23 |
| <b>Figure 11</b> : Structure des TLR.....  | 24 |
| <b>Figure 12</b> : Cascade de signalisation productrice d'IFN par la voie des TLR.....                                   | 25 |
| <b>Figure 13</b> : Rôle de macrophage dans l'immunité innée et adaptative antivirale. ....                               | 26 |
| <b>Figure 14</b> : Transdifférenciation du neutrophile en cellule présentatrice d'antigène . ....                        | 28 |
| <b>Figure 15</b> : Fonctions immunostimulatrices des pDC activés.....  | 29 |
| <b>Figure 16</b> : Activation de la phagocytose via les protéines du complément.....                                     | 30 |
| <b>Figure 17</b> : Mécanisme possible par lequel les cellules NK reconnaissent les cellules infectées par le virus. .... | 32 |
| <b>Figure 18</b> : Sous-types de cellules NKT et leur d'activation. ....   | 34 |
| <b>Figure 19</b> : Rôle de lymphocyte T CD 4 dans la modulation de la réponse antivirale                                 | 35 |
| <b>Figure 20</b> : Mécanismes effecteurs lytiques et non lytiques des lymphocytes T CD8.                                 | 36 |
| <b>Figure 21</b> : Fonction effectrice des anticorps lors d'une infection. ....  | 37 |
| <b>Figure 23</b> : Tissu lymphoïde pharyngé de l'anneau de Waldeyer.....   | 45 |
| <b>Figure 24</b> : Administration par voie intradermique. ....   | 46 |

|   |    |
|---|----|
| <b>Figure 25:</b> Injections sous-cutanées sont administrées dans le tissu adipeux sous le derme et au-dessus du tissu musculaire. .... | 47 |
| <b>Figure 26:</b> Injections intramusculaires sont administrées dans les tissus musculaires. ....                                       | 47 |
| <b>Figure 27:</b> Muscle vastuslateralis de la cuisse supérieure utilisé pour les injections intramusculaires. ....                     | 48 |
| <b>Figure 28 :</b> Vaccins à ADN induisent des réponses immunitaires adaptatives .....  | 54 |

## Liste des tableaux

**Tableau 1** : Classification des virus selon les deux critères.....4

**Tableau 2** : Modes d'action de certains adjuvants courants .....49

# *Introduction*

## **Introduction**

L'homme vit dans un environnement très hostile, rempli par de multiples agents infectieux variés susceptibles de provoquer des graves dommages et altérer la vitalité de l'organisme ou pratiquement toutes les parties du corps humain, de la tête (méningite virale et encéphalite) à la plante des pieds (verruques plantaires) sont exposées au risque d'infection. Plus de 90 % de toutes les maladies humaines peuvent être causées par des infections virales (**Leonard, 2009**).

Un virus est un agent infectieux submicroscopique qui ne se reproduit qu'à l'intérieur des cellules vivantes. Les cellules humaines sont souvent un refuge de reproduction pour de nombreux virus, causant des dommages et des troubles tissulaires qui conduisent à des maladies et des infections parfois fatales, rendant l'intervention du système immunitaire une nécessité absolue.

On peut affirmer de façon convaincante que le système immunitaire a évolué en réponse à l'assaut continu des virus au cours de millions d'années. Il comprend un système d'alerte rapide hautement efficace qui reconnaît les corps étrangers et déclenche une série de réponses dont le but est d'inactiver ou de tuer l'envahisseur, parfois au prix de dommages aux tissus hôtes (**Rouse et Sehrawat, 2010**), afin que l'infection soit éliminée et que la fonction tissulaire puisse être rétablie à la normale.

Si les défenses immunitaires étaient complètement efficaces, on s'attendrait à ce que les infections virales cessent rapidement avant que beaucoup de dommages aient été causés. Mais ces défenses immunitaires ne sont pas impeccables. Le taux d'évolution rapide des virus, en particulier, permet de s'assurer qu'ils ont l'aptitude à avoir quelques pas d'avance dans la bataille stratégique entre l'envahisseur et l'hôte. Ils exploitent les faiblesses des défenses de l'hôte, fuyant souvent, évitant, ou en fait subvertissant les forces antivirales. On résulte que si les virus surmontent aux défenses immunitaires, ils provoquent de multiples complications voire même l'écroulement et la mort de l'individu.

La vaccination est l'un des grands progrès de la santé publique. D'après **OMS (2009)** chaque année, les vaccins permettent de prévenir plus de 2.5 million de décès dans le monde, deux millions de décès d'enfants supplémentaires pourraient être évités

grâce à l'immunisation par les vaccins existants. Donc les programmes vaccinaux jouent un rôle important, sur le plan collectif pour réduire le risque de contamination d'une large population, et sur le plan individuel pour la protection de chaque personne vaccinée.

L'impact des infections virales sur la santé publique depuis l'antiquité et le rôle du système immunitaire humain face à ce défi nous ont amené à s'intéresser à ce thème. Pour répondre à cette problématique, il nous faudra :

- ✓ Étudier le concept des virus et leurs stratégies d'envahir l'organisme hôte.
- ✓ Expliquer les mécanismes de défenses immunitaires et les stratégies d'échappement des virus.
- ✓ Clarifier le rôle des vaccins dans la prévention contre les infections virales.

*Chapitre I : Généralités sur  
les virus*

## 1. Découvert des virus

Grâce aux énormes progrès qui ont été présentés au cours de la révolution microbiologique à la fin du 19<sup>e</sup> siècle, ces derniers ont permis un entendement considérable dans le domaine virologique et principalement dans les infections virales et leur prévention.

De nombreux chercheurs ont contribué par différentes études dans le développement de cette discipline scientifique, Dmitri Ivanovsky a démontré en 1892 qu'un extrait des feuilles de tabac infectées reste contaminant même après une ultrafiltration à travers le système de chamberland, qu'est basé sur le principe d'élimination des agents micrométriques, et pour la première fois, il apporta la preuve qu'un agent pathogène plus petit que toutes les bactéries connues était responsable de la maladie de mosaïque de plantes du tabac où son contagiosité avait été démontré en 1886 par Adolph Mayer (**Mammette, 2002**).

Six années plus tard, Martinus Willem Beijerinck marquera que le principe filtrant des plantes contaminées du tabac pénétrait lentement dans la couche de gel d'agar. Il en conclut que l'agent infectieux, c'est un « contagium vivum fluidum » (**Beijerinck, 1942**). La même année, une observation similaire a également été faite pour un virus animal où Loeffler et frosch, soit parvenus qu'un agent filtrable été la cause de la fièvre aphteuse chez les vaches (**Tenney, 2017**).

Au début de 20<sup>e</sup> siècle, d'autres agents infectieux filtrants ont été découverts. Ellerman et Bang en 1908 et Rous en 1911 ont signalé que la transmission de la leucémie chez les poulets avait pu par un extrait filtrable. C'est alors les premières indications que certains virus peuvent provoquer le cancer (**Dimmock, 2016**). Suite aux modulations reconnues dans ce domaine et surtout l'invention du microscope électronique à partir de 1939 ce qui a facilité la tâche pour mieux identifier la taille et la structure de ces agents infectieux ultrafiltrables. Par conséquent, ce qui a permis l'évolution d'une nouvelle science, la virologie.

## 2. Définition

Les virus sont les plus petits agents infectieux (allant d'environ 20 à 300 nm de diamètre) avec une structure très simple se résumant à deux ou trois éléments. Le virus ne contient qu'un seul type d'acide nucléique (ARN ou ADN) comme génome. Il se reproduit uniquement à partir de son matériel génétique et il est incapable de se diviser et croître d'une façon autonome parce que son génome n'a aucune information pour la synthèse d'enzymes du métabolisme intermédiaire donc c'est un parasite absolu de la cellule hôte (Riedel, 2019).

## 3. Classification des virus

Le système de classification universel des virus est fondé sur la nature et la structure du génome viral, la symétrie de la capsid (tubulaire ou icosaédrique) et la présence ou non d'une enveloppe glycoprotéique. Classement simplifié des virus selon le premier et le troisième critères (**tableau 1**).

**Tableau 1: Classification des virus selon les deux critères (Huraux, 2008).**

| Virus à ADN  |  | Virus à ARN  |   |
|--|--|--|---|
| Nus  | Enveloppés   | Nus  | Enveloppés  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>* Adénovirus</li> <li>* Papillomavirus</li> <li>* Polyomavirus</li> <li>* Parvovirus</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>* Herpès simplex virus 1 et 2</li> <li>* Virus varicelle-zona</li> <li>* Cytomégalovirus</li> <li>* Virus Epstein-Barr</li> <li>* Herpèsvirus humains 6, 7 et 8</li> <li>* Hépadnavirus</li> <li>* Virus de l'hépatite</li> <li>* Poxvirus</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>* Picornavirus</li> <li>* Poliovirus</li> <li>* Cocksackievirus</li> <li>* Echovirus</li> <li>* Virus de l'hépatite A et E</li> <li>* Calicivirus</li> <li>* Rotavirus</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>* Orthomyxovirus</li> <li>* Filovirus</li> <li>* Virus grippaux A, B, C</li> <li>* Paramyxovirus</li> <li>* Virus parainfluenza 1 à 4</li> <li>* Virus des oreillons</li> <li>* Virus de la rougeole</li> <li>* Virus respiratoire syncytial</li> <li>* Coronavirus</li> <li>* Rhabdovirus</li> <li>* Virus de la rage</li> <li>* Togavirus</li> <li>* Virus de la rubéole</li> <li>* Virus de l'hépatite C et D</li> <li>* Arénavirus</li> <li>* Virus de la chorioméningite lymphocytaire</li> <li>* Virus de la fièvre de Lassa</li> <li>* Virus Marburg</li> <li>* Virus Ebola</li> <li>* Hantavirus</li> <li>* Rétrovirus</li> <li>* HTLV-1 et 2</li> <li>* VIH-1 et 2</li> </ul> |

## 4. Structure des virus

### 4.1. Génome

Le génome viral contient la totalité de l'information génétique de la particule virale. Il est de taille réduite avec une très faible capacité de codage, allant de quelques gènes pour les virus les plus petits (Entérovirus, Parvovirus) à quelque centaine pour les virus les plus gros (Poxvirus, Herpesvirus). Il est constitué soit d'acide ribonucléique soit désoxyribonucléique, bicaténaire ou monocaténaire, linéaire ou circulaire, segmenté ou non segmenté pourtant l'information génétique qui va être exprimé à l'intérieur de la cellule hôte. Généralement, les virus à ARN se répliquent d'une façon moins fidèle que pour les virus à ADN (Mammette, 2002).

### 4.2. Capside

La capside est une couche des protéines polymérisées qui englobe l'acide nucléique formant une nucléocapside organisée en plusieurs types de symétrie :

- ❖ Symétrie cubique/polyédrique : forme icosaèdre à 20 faces triangulaires équilatérales et 12 sommets (ex : Poliovirus).
- ❖ Symétrie hélicoïdale : la nucléocapside a la forme d'une hélice ou un tube enroulé en peloton (ex : Filovirus).
- ❖ Symétrie mixte : où la tête est icosaédrique et la queue à symétrie hélicoïdale (ex : les bactériophages).
- ❖ Symétrie complexe : la symétrie est non déterminée (ex : Poxvirus).

La capside a un rôle important dans la protection du génome contre le milieu extérieur, elle assure l'attachement des virus nus sur la cellule cible et elle représente le siège de différentes protéines antigéniques virales.

### 4.3. Protéine de matrice

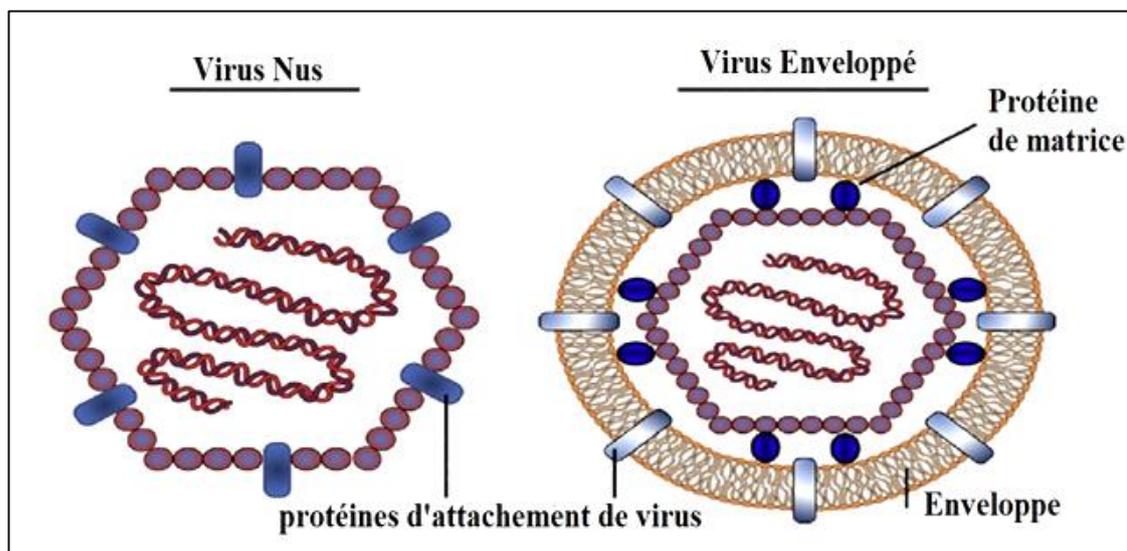
Certains virus possèdent des protéines de matrice associées à la surface interne lipidique de l'enveloppe virale. Elle est produite par le gène virale '**Gag**'. Dans les virions matures, les protéines de la matrice forment des trimères qui vont subir des modifications post-traductionnelles qui permettent par la suite la liaison à l'enveloppe via un domaine d'ancrage transmembranaire et joueraient ainsi un rôle probablement lors du bourgeonnement viral.

#### 4.4. Enveloppe virale

Enveloppe ou péplos présent chez certains virus, il est dérivé de diverses membranes : soit de la cellule hôte soit des membranes intracellulaires lors de phénomènes de bourgeonnement (Des organites : du noyau ou encore du réticulum endoplasmique). Cette enveloppe est hérissée de glycoprotéines appelées spicules codés par le génome viral, ces derniers sont souvent glycosylés et elles sont responsables de trois caractéristiques :

- ❖ Reconnaissance des récepteurs cellulaires qui permet par la suite l'attachement du virus sur la cellule hôte.
- ❖ Fusion avec la membrane cellulaire de l'hôte.
- ❖ Antigénicité des spicules.

Les virus enveloppés à titre général sont fragiles et moins résistants dans le milieu extérieur que les virus nus (**Figure 1**), donc ils ne peuvent être transmis qu'en contact direct, à l'exception des virus enveloppés résistants comme l'hépatite B et l'hépatite C.



**Figure 1** : Différence structurale entre un virus enveloppé et un autre nu (Louten et Reynolds, 2016).

#### 4.5. Anti-récepteurs

Les anti-récepteurs sont les déterminants de la reconnaissance spécifique virus-cellule hôte chez les virus enveloppés. Ces spicules vont reconnaître la cellule et interagissent avec ces récepteurs pour la fusion des deux membranes et l'intégration du virus à l'intérieur de la cellule hôte.

## 5. Multiplication virale

### 5.1. Conditions nécessaires à la multiplication d'un virus

Par contre la plupart des bactéries, un virus est un parasite obligatoire, il est incapable de synthétiser un autre virus par lui-même. Pour se multiplier un virus n'a que son génome. Il lui faut mettre son génome dans un environnement où il peut combler ses manques [1]. Le génome virale (ADN ou ARN) comprend l'information génétique ce qu'on appelle un plan de travail d'un virus. Ainsi, la multiplication virale est souvent dépendante d'une source d'énergie consommable, des enzymes qui ont pour un rôle d'accélérer les assemblages biologiques. Aussi, elle nécessite une réserve des matières premières (petites molécules, acides aminés, acides gras, molécules organiques simples, sels minéraux) ces qui n'existent qu'à l'intérieur d'une cellule hôte.

### 5.2. Etapes de la multiplication d'un virus

Avant d'examiner les étapes de la multiplication des virus en détail, il convient de rappeler que la synthèse des protéines virales qui est effectuée par la machinerie cellulaire pour la synthèse des protéines, est l'événement clé de la réplication virale.

#### 5.2.1. Attachement

La fixation d'un virus sur la cellule hôte est effectuée par une interaction spécifique entre une protéine de surface virale et un récepteur cellulaire, elle se fait donc entre des protéines de la capsid pour les virus nus et par des glycoprotéines du péplos pour les virus enveloppés avec des récepteurs cellulaires de diverse nature. La majorité des récepteurs cellulaires sont souvent glycoconjugués (glycoprotéines, glycolipides), ou des carbohydrates peuvent également servir de récepteurs aux virus. Cependant, à l'origine, ces récepteurs cellulaires sont impliqués dans la reconnaissance cellule-cellule, le transport des ions, la liaison avec la matrice extracellulaire (Helenius, 2007).

Certains virus utilisent l'acide sialique comme un récepteur pour l'entrée, c'est dans le cas du virus d'influenza (Kazuya *et al.*, 2013) d'autres ont besoin de co-récepteurs. Par exemple, le VIH utilise des récepteurs de chimiokines ; le CCR5 ou le CXCR4, comme co-récepteur pour une entrée efficace (Murphy *et al.*, 2000).

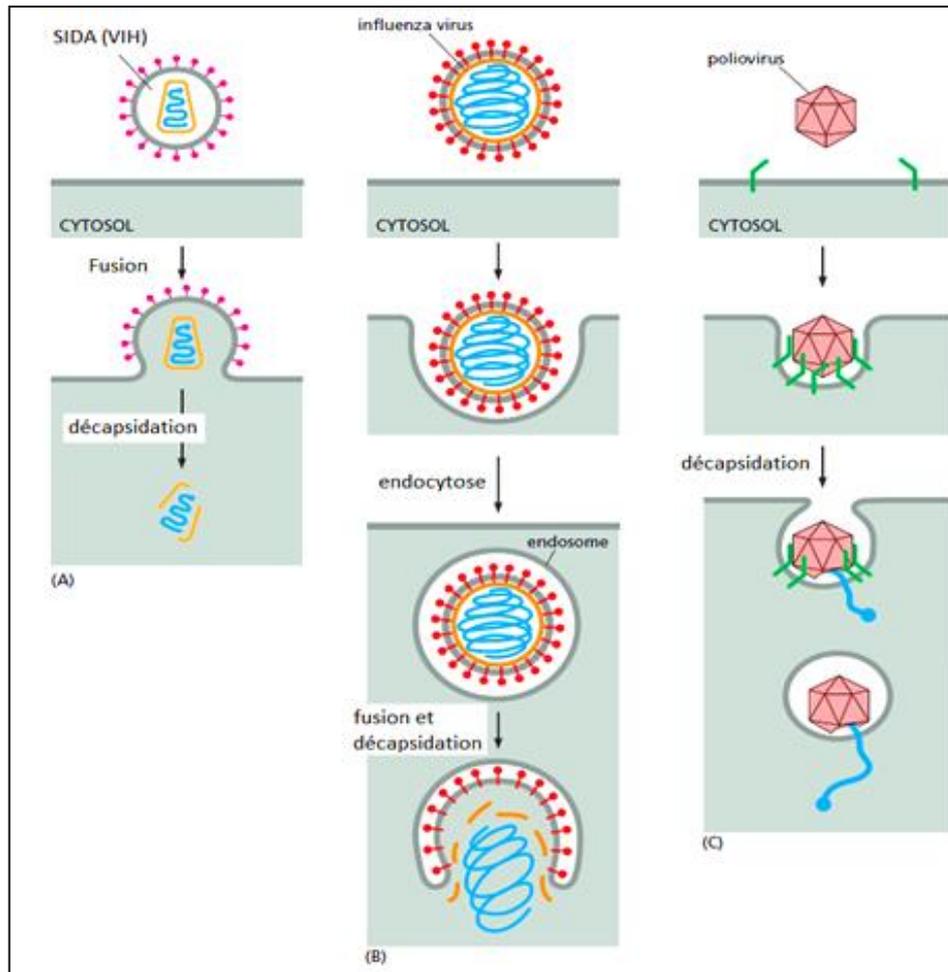
### 5.2.2. Décapsidation

Après la reconnaissance et l'attachement à la surface de la cellule hôte, les étapes suivantes typiques d'un virion sont d'entrer dans la cellule hôte et de libérer son génome d'acide nucléique de sa couche protéique protectrice ou de son enveloppe lipidique (**Bruce et al., 1983**). Ces virus habituellement introduisent leurs contenus dans la cellule par fusion membranaire, soit à la surface cellulaire, soit après leur introduction dans la cellule, dans des vésicules endocytaires (**Dimmock et al., 2016**). La liaison entre les protéines virales de fixation avec les récepteurs cellulaires cibles rapproche les bicouches lipidiques de l'enveloppe virale et de la membrane hôte (**Harrison, 2008**).

❖ Pour les virus enveloppés, tels que le VIH, fusionnent à un pH neutre au niveau de la membrane plasmique, la liaison aux récepteurs déclenche généralement un changement conformationnel de la protéine d'enveloppe virale pour exposer un peptide de fusion qui est normalement enfoui (**Figure 2.A**) (**Wyatt et al., 1998**).

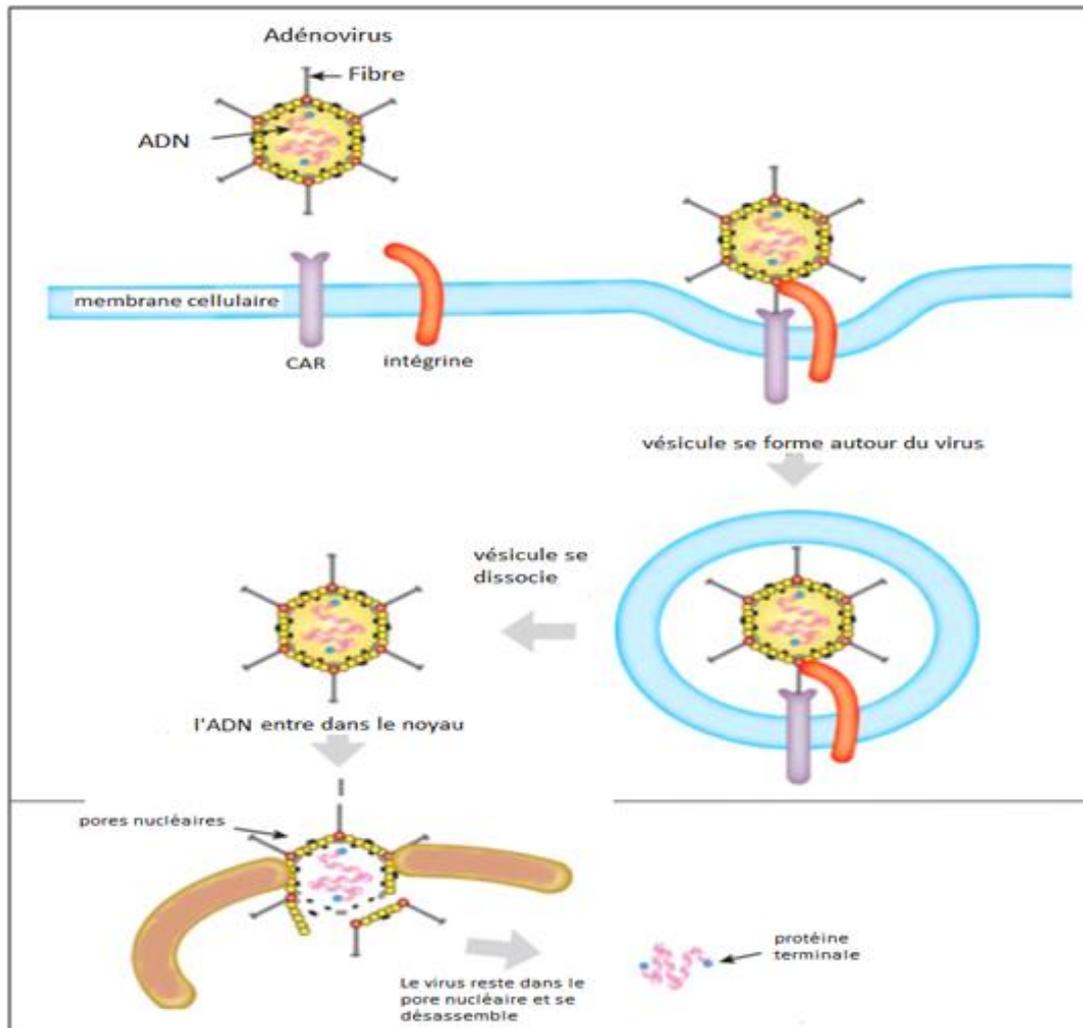
❖ D'autres virus enveloppés comme l'influenza, ne fusionnent avec une membrane cellulaire hôte qu'après une endocytose, dans ce cas, c'est souvent l'environnement acide dans l'endosome précoce qui déclenche le changement conformationnel d'une protéine de surface virale qui expose le peptide de fusion (**Figure 2.B**). Le H<sup>+</sup> pompé dans l'endosome précoce pénètre dans la particule virale de l'influenza par un canal ionique et déclenche le déballage de l'ARN viral, qui est directement libéré dans le cytosol lorsque le virus fusionne avec la membrane endosomale (**Bruce et al., 2008**).

❖ Le poliovirus utilise une autre stratégie. La liaison du poliovirus à son récepteur déclenche à la fois une endocytose et un changement conformationnel de la particule virale. Le changement de conformation expose une formation des pores. Le génome viral pénètre alors dans le cytoplasme par ces derniers. L'injection du génome à travers la membrane cellulaire se produit très précocement lors de la formation de l'endosome laissant la capsidite soit dans l'endosome, soit à la surface de la cellule (**Figure 2.C**) (**Chan et al., 1970**).



**Figure 2:** Stratégies de décapsidation des virus (Bruce *et al.*, 2008).

❖ L'adénovirus utilise une autre stratégie. L'entrée des particules virales commence par l'interaction du virus avec deux récepteurs de cellules hôtes, les CAR (Bewley *et al.*, 1999) et les  $\alpha$ -intégrines (Wickham *et al.*, 1993). Ces interactions déclenchent la libération de fibres à la surface de la cellule hôte, ce qui est la première étape de la décapsidation de l'adénovirus (Greber *et al.*, 1993). L'interaction virale avec les intégrines conduit à la libération de la protéine lytique VI, c'est une étape nécessaire pour l'échappement des adénovirus aux endosomes (Figure 3) (Wiethoff *et al.*, 2005). Après une fuite endosomale, le transport des virions d'adénovirus partiellement décapsidés vers le complexe de pores nucléaires doit avoir lieu pour la livraison du génome viral au noyau de la cellule hôte (Trotman *et al.*, 2001).



**Figure 3:** Stratégie de décapsidation des adénovirus [2].

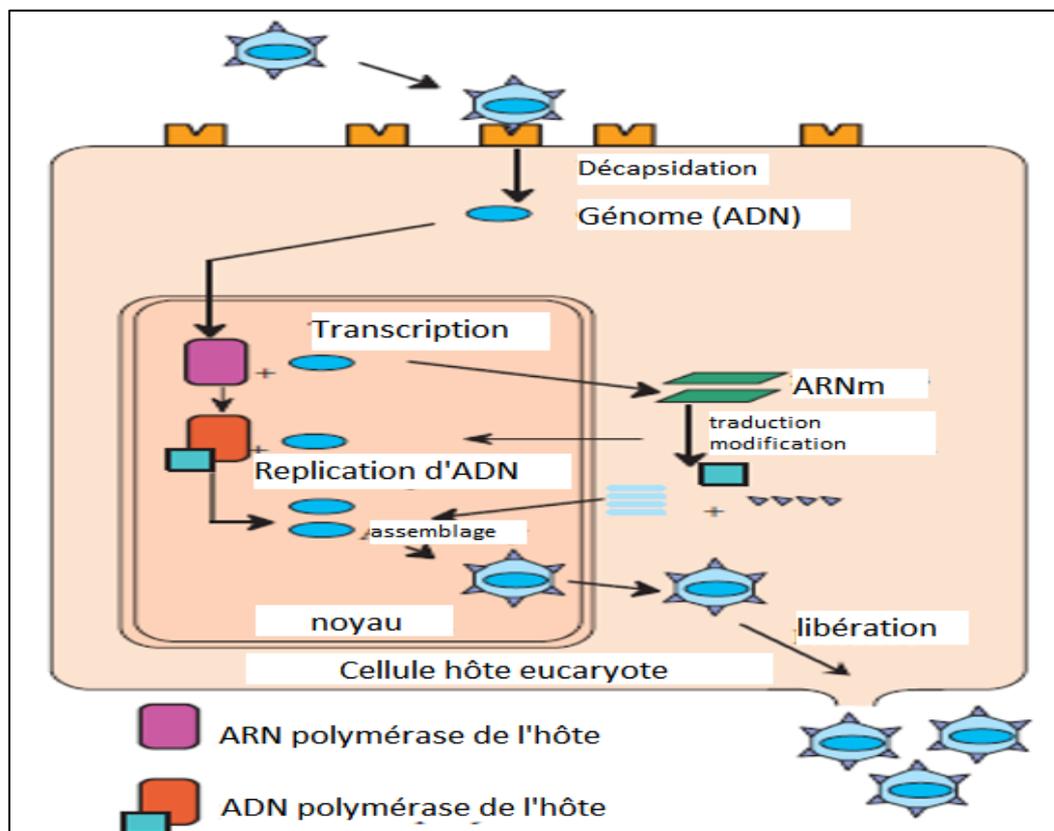
### 5.2.3. Multiplication

L'expression du génome du virus au sein de la cellule hôte, est une étape très importante pour qu'il assure sa multiplication, pour la synthèse de toutes ses particules protéiques structurales et non structurales interviennent dans ce processus et même dans la formation des nouveaux agents viraux.

#### A) Virus à ADN

Après l'attachement du virus à ADN au récepteur de la cellule hôte et la pénétration du son génome à l'intérieur de noyau cellulaire pour son intégration avec le matériel génétique de la cellule, le premier événement dans le processus de la réplication virale est la transcription précoce d'un ARNm à partir du ADN virale sous l'action de ARN polymérase II de la cellule hôte. Ensuite, ces ARNm viraux sont traduits au niveau

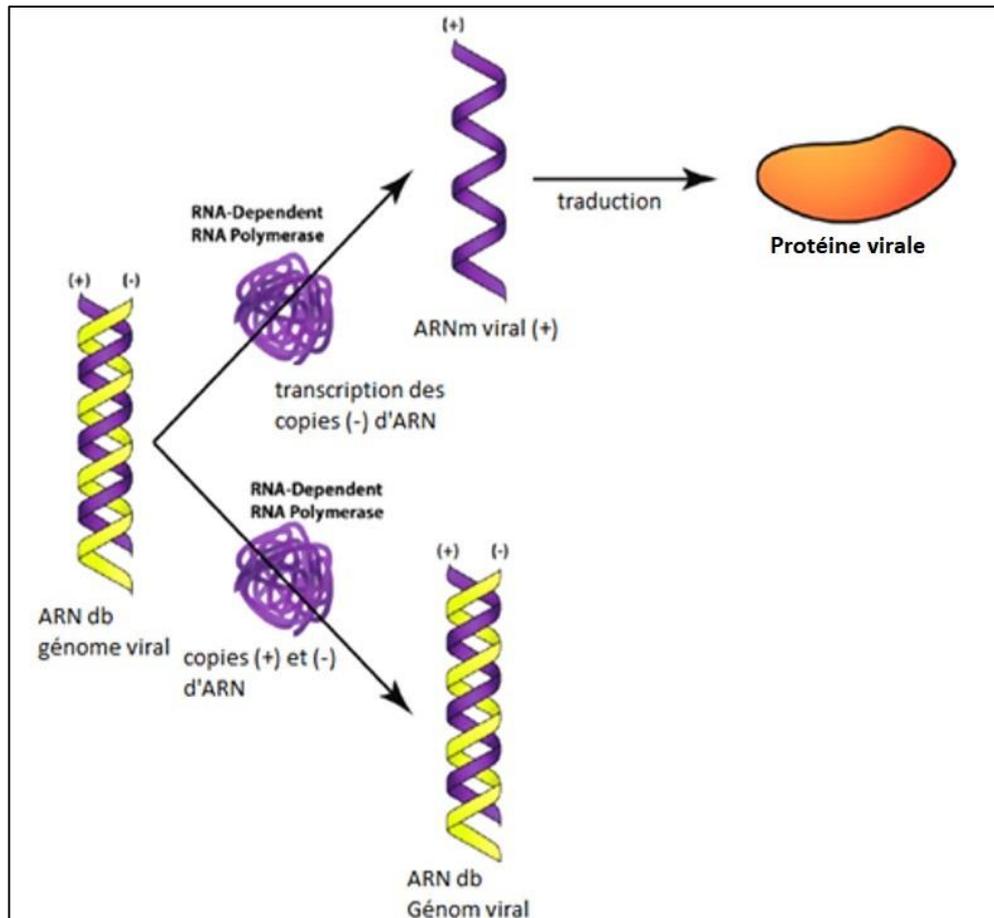
de cytoplasme par les ribosomes de la cellule en protéines virales qui sont nécessaires à la réplication de l'ADN du virus. Puis ces protéines sont transportées vers le noyau (**Figure 4**). Après l'étape de la réplication du ADN viral par l'ADN polymérase III, les particules du virus de la progéniture sont assemblées et finalement libérées de la cellule (**James et al., 2008**).



**Figure 4** : Schéma général de la réplication d'un virus à ADN (**Mims et al., 1993**).

## B) Virus à ARN

Les rotavirus sont les virus à ARN à double brin les mieux étudiés, leurs génomes n'entrent habituellement pas dans le noyau d'une cellule infectée. Tous les virus à ARN doivent synthétiser leur propre polymérase d'ARN dépendante de l'ARN pour transcrire l'ARNm viral. Les virus de l'ARN double brin contiennent un Rdrp (ARN polymérase ARN-dépendante) qui est transporté dans la cellule. Seul un des deux brins d'ARN du génome du rotavirus, le brin négatif, est utilisé comme modèle par le Rdrp pour transcrire l'ARNm. L'ARNm viral est traduit par les ribosomes de l'hôte pour produire des protéines virales (**Figure 5**). Chaque segment du génome est transcrit en ARNm monocistronique (**Louten et al., 2016**).



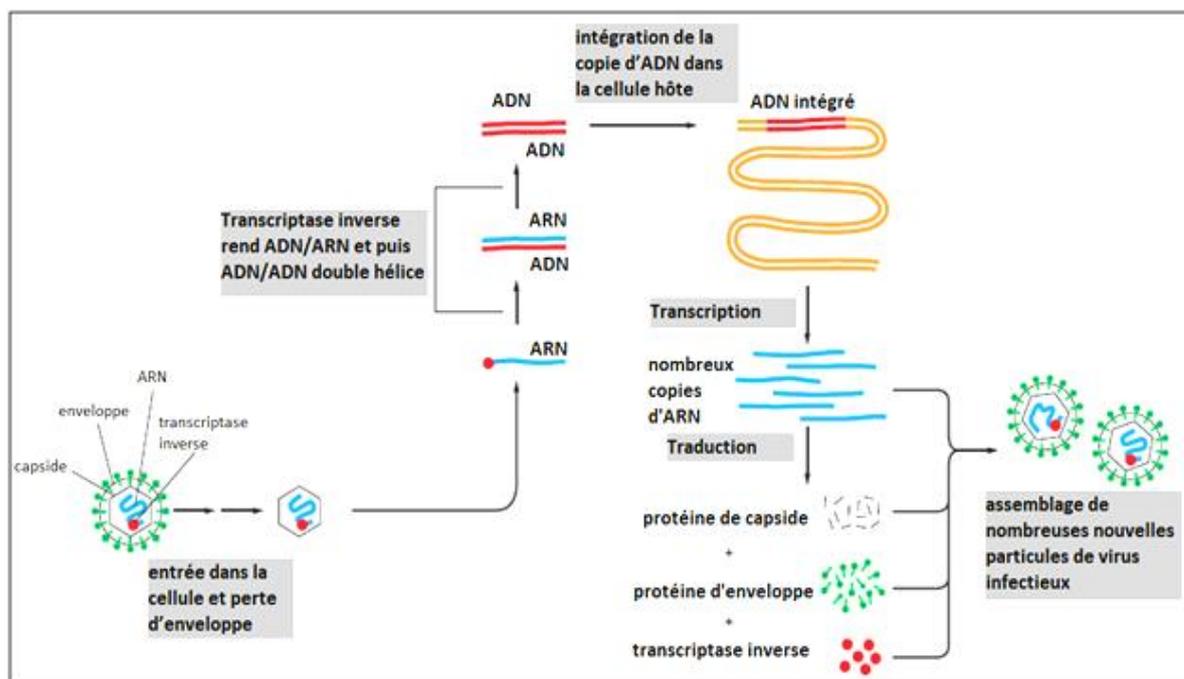
**Figure 5:** Réplication des virus à ARN double brin (Linda, 2020).

### C) Rétrovirus

Le génome du rétrovirus se compose d'une molécule d'ARN qui va être transcrite à l'intérieur d'une cellule infectée, l'enzyme transcriptase inverse fait d'abord une copie d'ADN de la molécule virale d'ARN, puis un deuxième brin d'ADN, générant une copie double brin d'ADN du génome d'ARN. L'intégration de cette double hélice d'ADN dans le chromosome hôte est alors catalysée par une enzyme d'intégrase (**Figure 6**). Cette intégration est nécessaire pour la synthèse de nouvelles molécules d'ARN virales par l'ARN polymérase de la cellule hôte (**Raidel et al., 2019**).

#### 5.2.5. Libération et maturation

Les étapes finales du cycle de réplication d'un virus sont la maturation et la libération des virions dans l'environnement extracellulaire, où ils peuvent poursuivre le cycle d'infection avec de nouvelles cellules. La libération peut se produire de plusieurs manières différentes, en fonction du virus. Ceux qu'ils obtiennent leur enveloppe de la membrane cellulaire comme le VIH, s'assemble sur la couche intérieure de la cellule



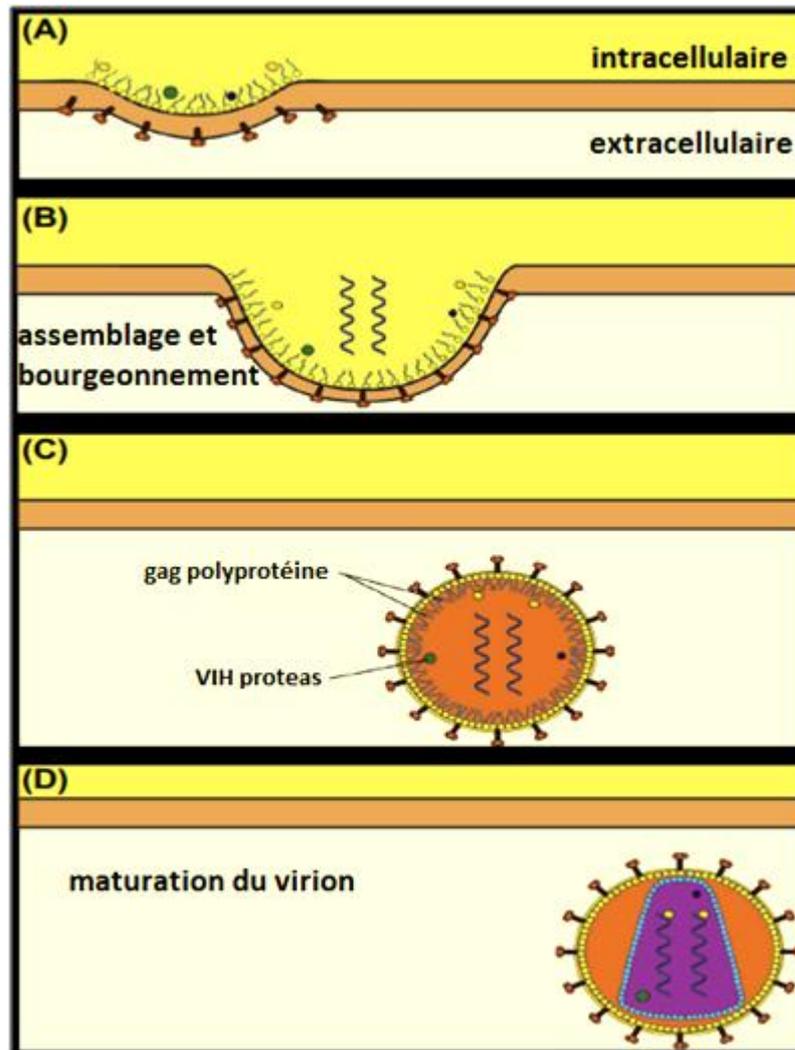
**Figure 6:** Cycle de vie d'un rétrovirus (Raidel *et al.*, 2019).

(**Figure 7.A**), en intégrant ses protéines d'enveloppe dans la membrane. Ces protéines virales provoquent la courbure de la membrane plasmique autour de la capsid (**Figure 7.B**). Cela se poursuit jusqu'à ce que la membrane soit complètement enroulée autour du virus (**Figure 7.C**) (Louten, 2016). Notamment, la particule du noyau du VIH est composée de protéines codées par le gène **GAG**. Ce gène est traduit en une polyprotéine qui va être clivée par une protéase virale permet la séparation de la capsid et les protéines matricielles du VIH (Kramer *et al.*, 1986) pour compléter l'architecture mature finale du virus (**Figure 7.D**).

### 5.3. Conséquences de la multiplication virale pour la cellule infectée

Dans la plupart des cas, les virus entraînent la destruction de la cellule infectée, On parle alors d'infection "lytique". Une étude récente des mécanismes de mort cellulaire a montré que le stress endoplasmique du réticulum contribue directement à l'activation des protéines de signalisation qui modulent l'excitotoxicité, augmentent la production intracellulaire de calcium, et augmenter les dommages cellulaires (Blázquez *et al.*, 2014).

L'infection peut être persistante lorsque la cellule survit à l'infection produit par le virus. Ce type d'infection est bien connu dans le cas de certains virus enveloppés tel que les rétrovirus capables de bourgeonner sans entraîner la lyse cellulaire [3].



**Figure 7:** Libération et la maturation de virion de VIH (Louten *et al.*, 2016).

Une troisième éventualité est que l'infection peut être abortive si le génome viral après avoir été introduit dans la cellule, ne peut s'y répliquer vu de l'absence d'un facteur spécifique ou si la réaction cellulaire est précoce et qui prévient ainsi la réplication du virus [3].

## 6. Pathogénèse des infections virales

La pathogénèse virale est le mécanisme de déclenchement d'un processus pathologique lors d'une infection virale, elle est affectée principalement par des multiples facteurs qu'ils sont liés soit au virus (quantité de virus, organes ou cellules cibles, cytopathogénicité) (Mammette, 2002), soit liés à l'hôte infecté par exemple la physiologie de l'organisme, l'aptitude du système immunitaire.

## 6.1. Pénétration du virus dans l'organisme

Généralement un virus particulier n'infecte qu'un tissu spécifique, par exemple ; les rhinovirus n'introduit que dans le tractus respiratoire supérieur (**Laura, 2018**). Ce choix tissulaire lié essentiellement à la complémentarité des récepteurs membranaires du virus avec ceux de la cible. Ainsi, lié à la voie d'entrée du virus dans l'organisme, qui dispose plusieurs orifices d'entrée.

### 6.1.1. Voie cutanée

La peau présente le plus grand organe du corps humain. Elle est relativement imperméable à l'entrée des virus (**David et al., 1994**) car elle se compose de plusieurs couches superficielles. L'épiderme assure l'imperméabilité et la résistance de la peau, parce que sa couche cornée se forme par des cellules mortes où le virus ne peut pas multiplier.

Néanmoins, certains virus peuvent franchir cette barrière dans le cas d'une blessure cutanée comme poxvirus, papillomavirus, HSV, d'autres sont soit introduits par une piqûre d'un arthropode vecteur (arbovirus) ou par un animal infecté (le virus de la rage) après une morsure, griffure ou léchage d'une peau lésée (**Florence et al., 2013**). D'autres virus peuvent être injectés lors d'une transfusion sanguine contaminée ou par des manipulations qui impliquent des aiguilles contaminées (virus de l'hépatite B, VIH) (**Stefan et al., 2019**).

### 6.1.2. Voie respiratoire

Les voies respiratoires que ce soit supérieurs ou l'inférieur, sont habituellement les sites d'entrées les plus ciblés par les virus respiratoires. Ces virus se propagent lors d'inhalation des sécrétions contaminées soit être des aérosols (le virus de la rougeole, le virus VZV) ou des gouttelettes (l'adénovirus, la grippe, le rhinovirus...) en raison d'éternuements et de toux (**Cody, 2014**).

### 6.1.3. Voie digestive

Le tractus gastro-intestinal est un environnement difficile pour la multiplication de la plupart des virus car, il est armé par des mesures défensives. Le tube digestif est protégé contre les virus par un épithélium de plusieurs couches cellulaires. De plus, la cavité buccale est baignée de salive, qui contient plusieurs médiateurs immunitaires qui peuvent détruire les virus (**Norkin, 2010**). Mais il existe des virus résistants à ce milieu et qu'ils déclenchent des infections de tractus gastro-intestinal chez l'homme comme le rotavirus, adénovirus, poliovirus (**Stefan et al., 2019**). Ils sont ingérés pendant la

consommation des aliments ou des eaux contaminés par une variété de ces particules virales.

#### 6.1.4. Voie génitale

Le tractus génito-urinaire est protégé contre les agents pathogènes par le mucus et par le faible pH du vagin (**Burelle et al., 2017**). **Neal Nattanson et al (2007)** ont démontré que, les virus responsables des infections génitales peuvent envahir ces organes génitaux à l'occasion d'un rapport sexuel, tels que le virus HSV et HPV qui sont capables de provoquer des lésions dans le tractus génital. En revanche, certains virus comme le HBV, VIH peuvent franchir directement les muqueuses, sans d'être multiplier dans les cellules épithéliales et ensuite ils vont avoir lieu dans la circulation sanguine.

#### 6.1.5. Voie transplacentaire

La majorité des pathologies déclenchées pendant la gestation n'affectent pas sur le fœtus humain, mais il existe des infections virales prénatales suscitent par certains virus ; CMV, rubéole, VZV. Ils pourraient être transmis par la voie hématogène et franchissent le placenta pour qu'ils passent à la circulation fœtale. Le développement des infections virales chez le fœtus via cette voie, entraînent la mort et l'avortement fœtale ou la survie de fœtus avec des malformations congénitales et d'autres complications (**Stefan et al., 2019**).

### 6.2. Types des infections virales

Selon l'étendue d'évolution de la multiplication virale dans l'organisme et l'aptitude de l'hôte pour éliminer les agents viraux. Les infections virales sont divisées en deux classes, les infections persistantes et les infections aiguës.

#### 6.2.1. Infections aiguës

L'exposition initiale de l'organisme humain à un agent viral, elle aboutit généralement au développement d'une infection primaire, après la multiplication du virus pour qu'il augmente en nombre. Une telle infection est contrôlée par une réponse immunitaire adéquate qui va permettre alors la suppression du virus et la mise en lieu d'une immunité protectrice contre une seconde infection. En considérant les processus de diffusion du virus dans l'organisme, on distinguera des infections aiguës localisées et des infections aiguës généralisées (**Mammette, 2002**).

### A) Infections aiguës localisées

Les infections aiguës localisées se manifestent par la multiplication virale au niveau de l'orifice de pénétration d'un virus dans l'hôte, où le tissu cible se trouve. Ce type d'infection se caractérise par une période d'incubation courte, de l'ordre de deux jours (**Huraux et al. 2008**).

### B) Infections aiguës généralisées

Après la pénétration de virus et la prolifération dans le site d'entrée, certains virus se diffusent via la circulation sanguine ou lymphatique, et même par la voie neuronale afin d'établir des nouveaux foyers infectieux dans d'autres tissus. En générale, ces infections ont une durée d'incubation plus longue que celles des infections localisées, selon le virus en cause, elle peut arriver jusqu'à deux semaines ou plus (**Mammette, 2002**).

## 6.2.2. Infections virales persistantes

Lors des infections persistantes, la phase aiguë ne permet pas d'éradiquer le virus, même si elle limite sa multiplication (**Vincent, 1999**), le virus persiste pendant une longue durée soit intact, soit sous la forme d'une composante virale (le génome) (**Warren, 2014**). Ce type d'infection génère par diverses stratégies sont exercées par les virus, notamment la résistance aux défenses immunitaires (**Baron, 1996**). Aussi une étude d'une équipe (**Jie xu et al., 2017**) a constaté que les produits d'une infection virale appelées DVG facilite le mécanisme de la persistance virale par l'activation d'une voie moléculaire qui maintient les cellules infectées en vie. Parmi les infections persistantes, on distingue celles qui sont latentes de celles qui sont chroniques.

### A) Infections latentes

Malgré la multiplication virale est endiguée par le système immunitaire lors de la primo-infection, mais des virus peuvent persister dans l'organisme en absence de leur réplication active. Ces infections demeurant asymptomatique pendant longtemps et ne se traduisant par des symptômes qu'après une période de latence nettement supérieure à la période d'incubation habituelle dans la maladie considérée. Le génome viral qui porte l'information requise pour la naissance des nouvelles particules virales, il s'intègre avec

le génome cellulaire et sous l'influence de différents facteurs physiologiques ou d'un affaiblissement du système immunitaire, qui vont stimuler la réactivation du virus donc un nouveau cycle de réplication virale sera déclencher (**Vicent, 1999**).

### **B) Infections chroniques**

Les infections virales chroniques représente un défi clinique majeur et se caractérisent par la présence permanente de particules virales infectieuses durant une longue durée dans un tissu vivant, et même dans la circulation sanguine, en raison de la continuité de la multiplication virale dans l'organisme afin de passer vers toutes parties de corps, malgré l'utilisation des thérapies innovantes qui peuvent seulement contrôler, mais pas éliminer l'agent pathogène. (**Nicolas *et al.*, 1996**).

*Chapitre II: La réponse  
immunitaire antivirale*

## 1. Introduction

Lors d'une infection virale, un ensemble des événements sont générés par le système immunitaire, qui ils tentent de l'éliminer et de protéger spécifiquement contre le virus en cause. Ces événements de défenses sont regroupés en deux grandes catégories de réponses immunitaires innées et adaptatives. L'activation des fonctions du système immunitaire et la durée et l'ampleur de la réponse immunitaire dépendent de la façon par laquelle le virus interagit avec les cellules hôtes (**Klimpel, 1996**).

## 2. Barrières anatomiques

### 2.1. La Peau

Des barrières anatomiques aux virus qui existent à la surface et à l'intérieur du corps. Elle représente une couche de kératinocytes morts et toutes les cellules vivantes qui peuvent manquer de récepteurs viraux résistent à la pénétration du virus et ne permettent pas la réplication de ce germe, mais cette barrière est facilement franchie lors d'une piqûre d'animaux ou d'insectes, traumatismes mineurs (**Dianzani et Baron, 1996**).

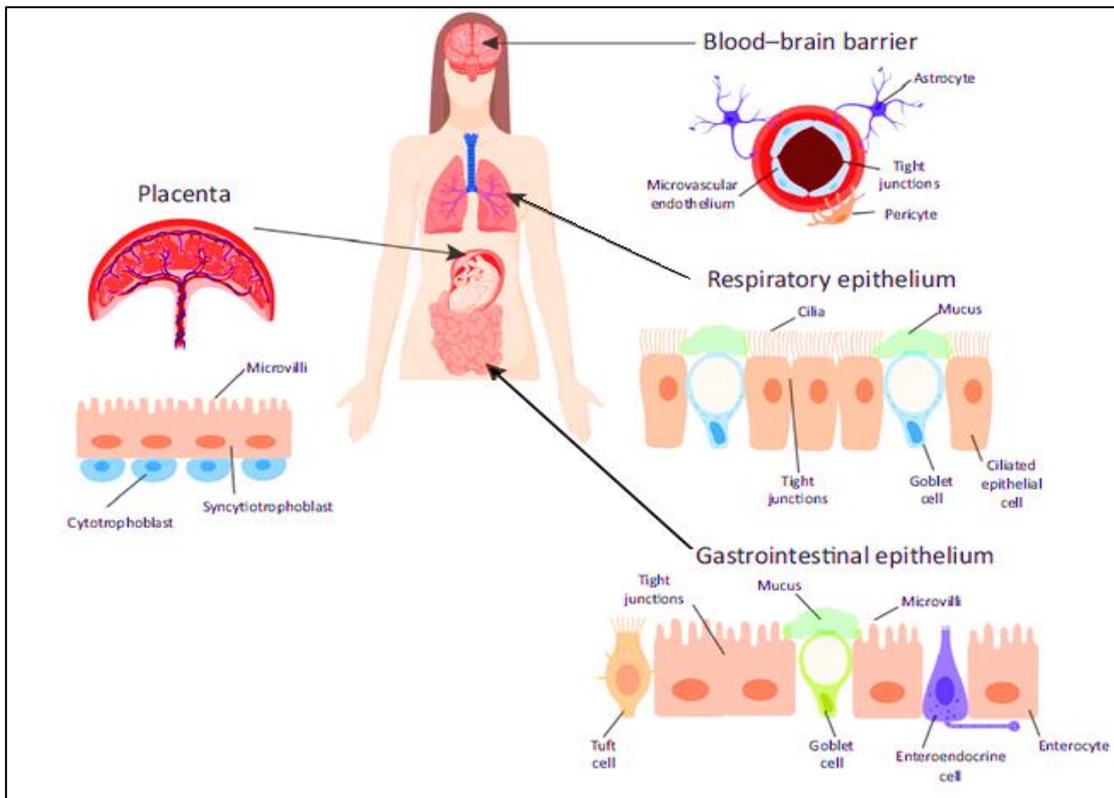
### 2.2. Muqueuses et les cellules épithéliales

Les cellules épithéliales qui tapissent le système gastro-intestinal, génito-urinaire, respiratoire et le placenta (**Figure 8**), agir comme barrières physiques pour bloquer l'infection microbienne en utilisant des effecteurs immunitaires (**Ryu et al., 2010**).

Un certain nombre d'inhibiteurs viraux se produisent naturellement dans la plupart des fluides corporels et des tissus. Ils varient chimiquement (lipides, polysaccharides, protéines, lipoprotéines et glycoprotéines) et dans le degré d'inhibition virale et les types de virus affectés (**Dianzani et Baron, 1996**).

Les épithéliums de barrière en particulier les cellules épithéliales des voies respiratoires sont les principales cibles des agents pathogènes inhalés (**Sajjan, 2013**) mais elles sont équipées d'une variété de défense innée et de glycoprotéines de la surface extracellulaire, le principal effecteur antimicrobien dans l'épithélium des voies aériennes est la mucine. Les mucines sont les principaux composants glycoprotéiques du mucus, leur présence au niveau de la surface épithéliale des voies

respiratoires est nécessaire pour empêcher l'accumulation de particules endogènes et étrangères, et défendre contre l'invasion des pathogènes (Ryu *et al.*, 2010).



**Figure 8:** Barrière cellulaire protectrice du corps humain (Wells et Coyne, 2018).

### 3. Immunité innée antivirale

La réponse immunitaire innée représente la première ligne de défense chez l'individu et elle fournit immédiatement un ensemble des molécules de surface et soluble (RLR, TLR, complément) et des cellules (macrophages, neutrophiles, cellules dendritiques, cellules NK) qui existent dans l'organisme dès la naissance. Elles interagissent avec les agents viraux intrusifs et les éliminent sans véritable spécificité, et stimulent l'initiation des réactions de l'immunité adaptative.

#### 3.1. Bases moléculaires de l'immunité innée

L'immunité innée est pilotée par des récepteurs de reconnaissance de forme (PRR) qui protègent l'hôte contre les agents pathogènes envahissants (Sahoo, 2020). Les cellules ont besoin d'une détection de haute sensibilité des molécules de non-soi afin de lutter contre les agents pathogènes. Significative à des fins médicales, en

particulier pour le traitement de nouveaux agents pathogènes émergents (**Jiang, 2019**). Deux voies sont responsables de la détection des virus via la reconnaissance de leurs acides nucléiques ; la voie des RLR et la voie des TLR.

### 3.1.1. Membres de la famille des RLR

#### ❖ RIG-1

Il contient un domaine ARN hélicase et deux domaines CARD N-terminaux (**Figure 9**) qui relaient le signal à l'adaptateur de signalisation en aval MAVS pour activer la réponse d'IFN (**Hartmann, 2017**). La surexpression du domaine N-terminal CARD active constitutivement la production d'IFN même sans une infection virale.

#### ❖ MDA-5

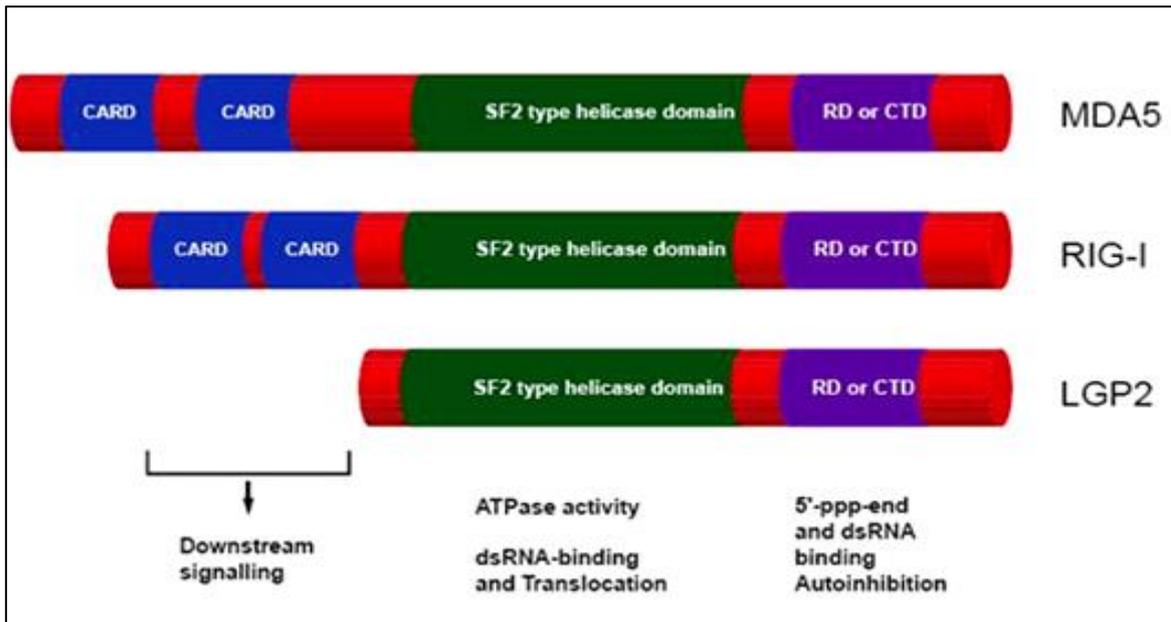
Il partage la structure de domaine globale de RIG-I avec des CARD en tandem fusionnés à des régions d'hélicase et CTD homologues (**Figure 9**) et on pense qu'il signale par l'intermédiaire d'un système IPS-1/MAVS-dépendant de la CARD similaire pour activer l'expression du gène antiviral. Une carence en MDA5 chez la souris a créé un défaut de réponse au poly (I : C) et une plus grande sensibilité à certains virus à ARN simple brin (**Rodriguez et al., 2014**).

#### ❖ LGP-2

Il partage la conservation de séquence avec les autres RLR dans le domaine de l'hélicase et l'extrémité C, mais n'a pas entièrement de région CARD (**Figure 9**). Le LGP2 est présent à de faibles niveaux dans la cellule non infectée, mais s'accumule en réponse à une infection virale ou à des médiateurs antiviraux, y compris le poly (I : C) et les IFN (**Rodriguez et al., 2014**).

### A) Détection des acides nucléiques viraux

La caractérisation des motifs PAMP qui sont reconnus par les RLR pour déclencher une signalisation immunitaire innée. RIG-1 a été initialement décrit pour se lier à l'ARN virale contenant un motif 5'ppp était nécessaire pour la reconnaissance par le RIG-1. Cette interaction fournit un moyen par lequel RIG-1 peut faire la distinction entre les ARN de l'hôte et du virus car les ARNm de l'hôte sont plafonnés à leurs extrémités 5' tandis que les ARNt matures manquent de 5'ppp et les ARNr sont couverts sous forme de ribonucléoprotéines, empêchant ainsi la reconnaissance de 5'ppp par RIG-1 (**Ramos et Gale, 2011**).

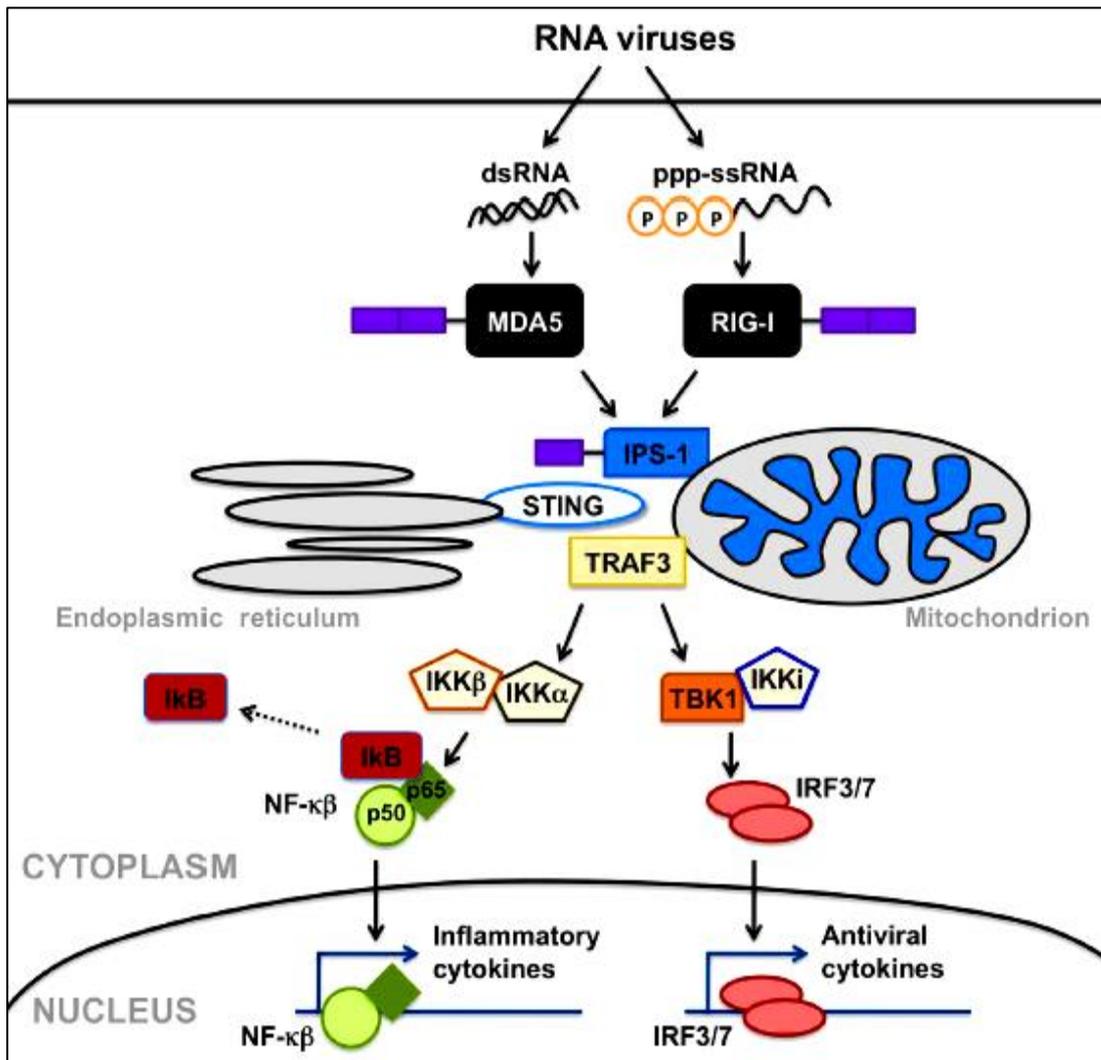


**Figure 9:** Structure de domaine et signalisation par les membres de la famille RLR (Schmidt *et al.*, 2012)

Également, MDA5 se lie à un long ARNsb. On pense que LGP2 module la signalisation RIG-I et MDA5 au lieu d'initier la signalisation elle-même (Bottermann et James 2018).

### B) Transduction du signal médiée par RLR

La reconnaissance du génome viral par les deux RLR (MAD-5 et RIG-1) active la molécule adaptatrice IPS-1 (Figure 10), cette dernière contient un domaine CARD dans la partie N-terminal qui interagit homotypiquement avec les domaines CARD de deux récepteurs RIG-1 et MDA-5, ce qui conduit à l'activation du domaine catalytique C-terminal de la molécule IPS-1, activant par la suite les deux kinases IKK $\epsilon$  et TBK-1 qui sont responsables de la phosphorylation des facteurs de transcription IRF3 et IRF7 ainsi que NF- $\kappa$ B (Martin et Decroly, 2018). Ces facteurs de transcription migrent dans le noyau pour interagir avec le promoteur de nombreux gènes codant des facteurs antiviraux qui sont les interférons ( $\alpha/\beta$ ).



**Figure 10:** Mécanisme déclencheur des réponses immunitaires antivirales (Samantha et Marriott, 2012).

### 3.1.2. Membre de la famille des TLR

À ce jour, 10 TLR ont été identifiés chez l'homme, TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 et TLR6 sont situés sur la membrane plasmique (Figure 11) tandis que TLR3, TLR7, TLR8 et TLR9 sont endosomiques. Tous les TLR partagent une architecture commune composée de répétitions extracellulaires riches en leucine impliquées dans la reconnaissance des anti-récepteurs viraux, un domaine transmembranaire et une portion cytoplasmique de type TIR qui est responsable de la transduction des signaux vers le noyau, en activant des molécules de signalisation intracellulaire (Thompson *et al.*, 2011).

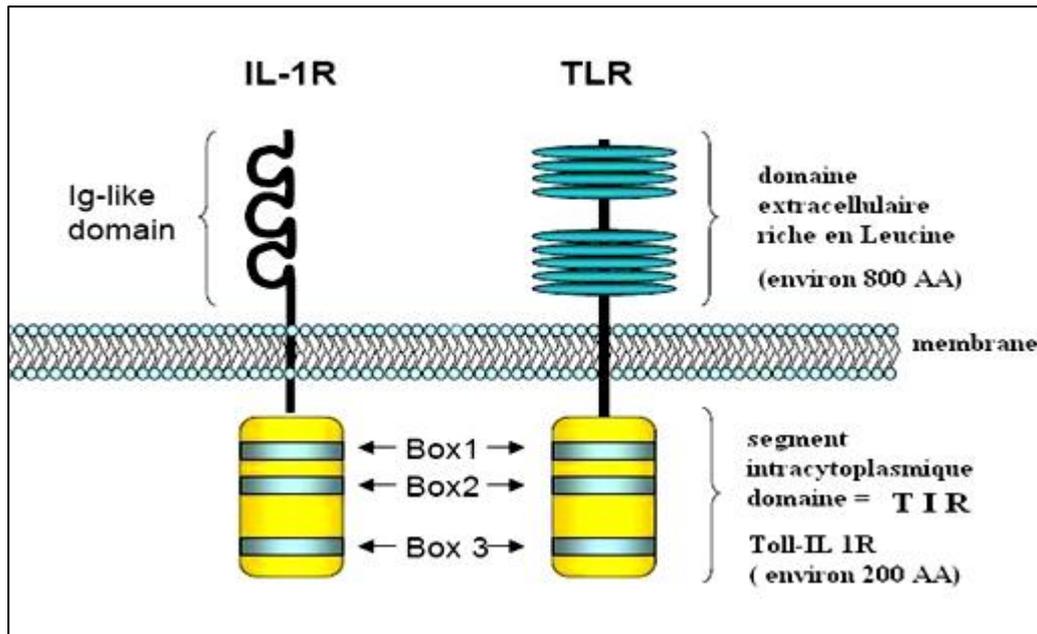


Figure 11: Structure des TLR [4].

### A) Détection des acides nucléiques viraux

Chaque TLR se lie à un ensemble unique de ligands (PAMP) afin d'activer les voies de signalisation. Le TLR3 se lie à ARNdb, TLR4 en plus de son rôle dans l'immunité antibactérienne, il peut également être activé par des protéines d'origine virale. Il est capable de reconnaître les composants de la paroi cellulaire des virus (**Abdul-Cader *et al.*, 2016**) tandis que, le récepteur TLR7 détecte les oligonucléotides d'ARNsb contenant des séquences riches en guanosine et en uridine. Le TLR9 détecte l'ADN double brin non méthylé au niveau des séquences CpG (**Georgel et Bahram, 2006**).

### B) Transduction du signal

Bien que les TLR utilisent des processus de détection différents, ils partagent avec les RLR les mécanismes de transduction du signal (**Martin et Decroly, 2018**). Lors de la reconnaissance du ligand, TLR2 avec TLR6 ou TLR1 et TLR4 recrute une protéine adaptatrice supplémentaire, MAL, pour lier le domaine TIR à MyD88. Tous les TLR recrutent MyD88. A l'exception TLR4 recrute également la protéine adaptatrice TRIF, tout comme TLR3. Pour activer la voie dépendante de TRIF, TLR4 nécessite l'adaptateur de pontage TRAM. Les cascades d'activations dépendantes de MyD88 et TRIF conduisant à l'activation de plusieurs facteurs de transcription, notamment NF- $\kappa$ B, IRF3 et IRF7. NF- $\kappa$ B régule transcriptionnellement l'expression

des cytokines et chimiokines inflammatoires tandis que l'IRF3 et l'IRF7 contrôlent la transcription des gènes IFN de type I et de type III (Figure 12).

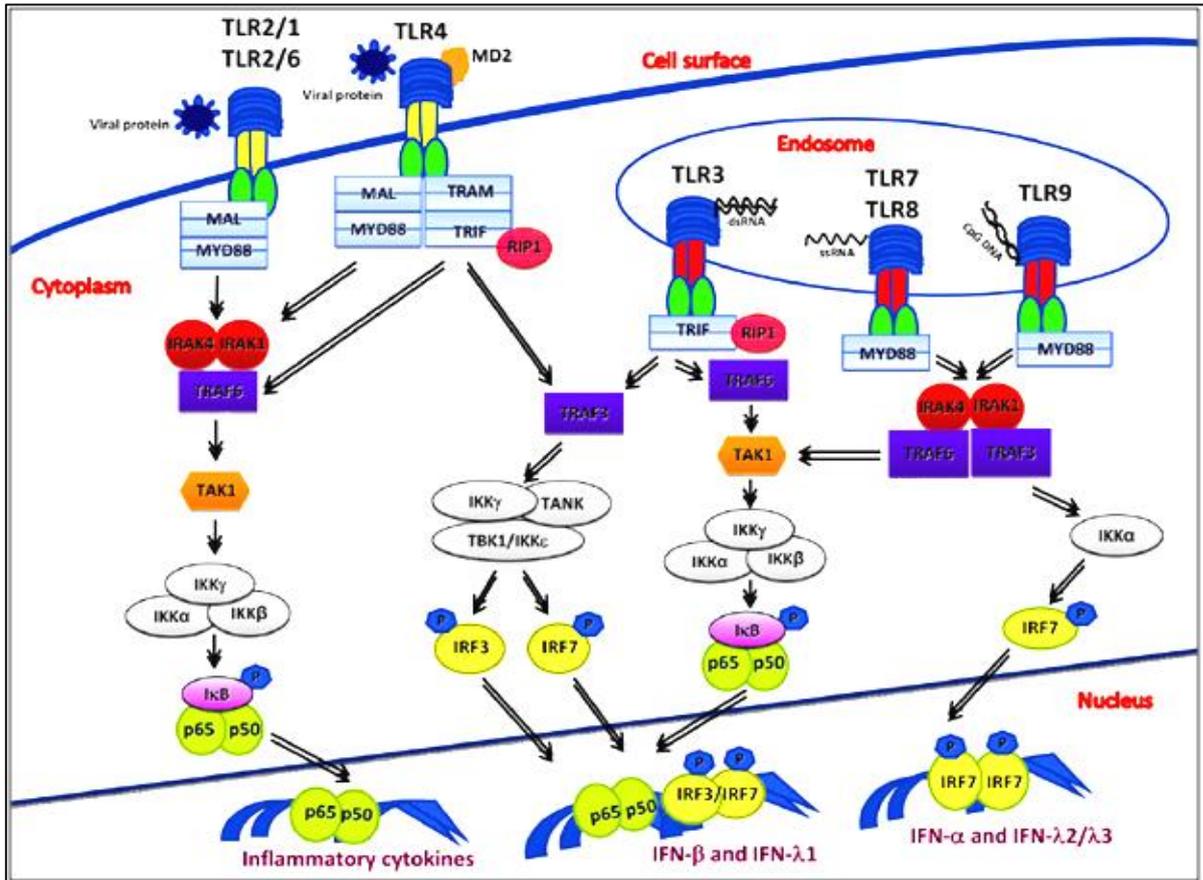


Figure 12: Cascade de signalisation productrice d'IFN par la voie des TLR (Lester et Li, 2014).

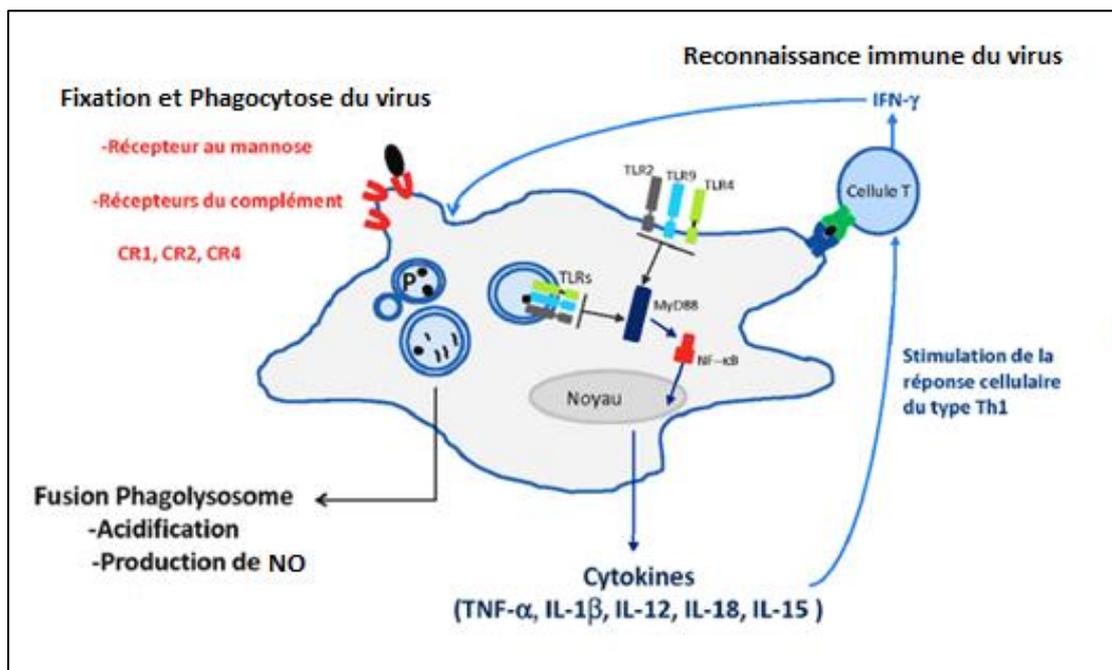
### 3.2. Effecteurs cellulaires de l'immunité innée

#### 3.2.1. Macrophages

Les macrophages représentent les premiers acteurs de la défense naturelle de l'hôte contre les agents pathogènes. En présence des virus, ces cellules sont capables de polariser vers le phénotype M1 influencé par un environnement cytokinique notamment les cytokines de type Th1 (TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ ) et GM-CSF ou par la reconnaissance des déterminants viraux via les récepteurs PRR exprimés à la surface, principalement les TLR, ils déclenchent différents processus intracellulaires qui induisent l'acquisition de ce profil fonctionnel spécialisé.

Les macrophages M1 activés ont des caractéristiques fonctionnelles contribuant à la réponse immune aux agents viraux et jouent un rôle fondamental dans le contrôle des infections en éliminant directement les pathogènes et en sécrétant des cytokines capables de bloquer le cycle réplicatif du virus et activer la réponse immune

innée et adaptative (Anna *et al*, 2011). L'activation des macrophages M1 entraîne l'induction de l'expression des cytokines telles que IL-12 qui provoque l'induction d'un signal fort pour le développement d'une réponse Th1 (Figure 13). Également, les macrophages M1 sont importants producteurs des chimiokines essentiellement de type CC (CCL2, CCL3, 4, 5, 6) qui sont nécessaires au recrutement des cellules Th1, lymphocytes cytotoxiques, les cellules NK au foyer infectieux (Amandine, 2009). Encore, elles ont la capacité de produire les intermédiaires réactifs de l'oxygène et du monoxyde d'azote qui agissent sur l'élimination des agents viraux phagocytés.



**Figure 13:** Rôle de macrophage dans l'immunité innée et adaptative antivirale (Haoue et Essafi, 2012).

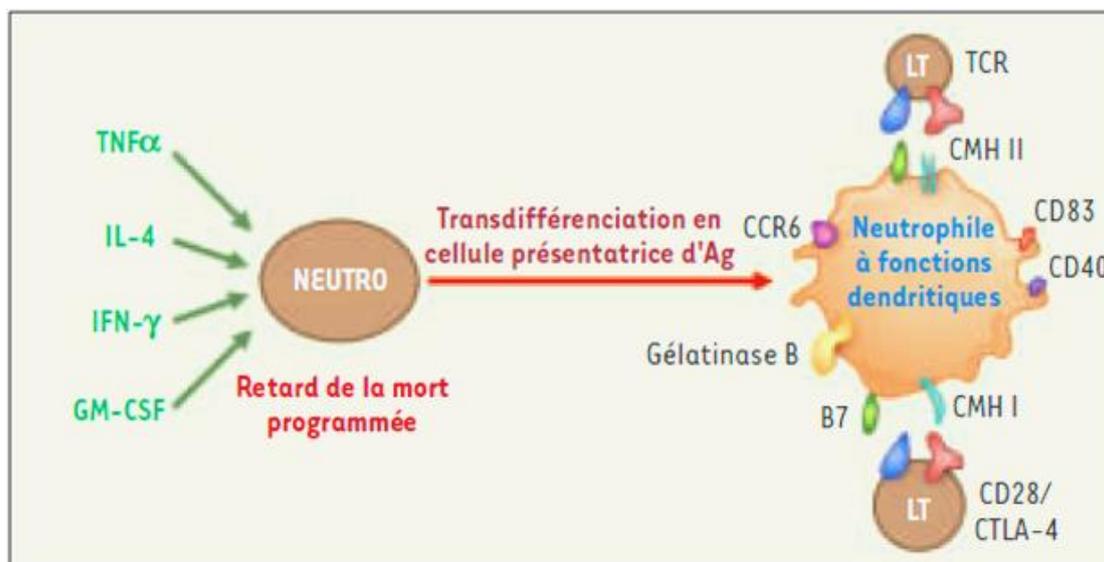
En règle générale, il est admis qu'immédiatement après la reconnaissance du virus, les macrophages de polarisation M1 endocytent les agents pathogènes envahisseurs et augmentent l'expression des CMH et les molécules de co-stimulation (CD80, CD86), en présentant des peptides viraux via la molécules de CMH classe I aux lymphocytes T CD8 pour stimuler leur prolifération en cellules cytotoxiques (Chiraz *et al.*, 2018 ; Charlotte, 2016).

### 3.2.2. Neutrophiles

Les neutrophiles sont la première population de cellules immunitaires recrutées aux sites d'infection pour contribuer à la protection de l'hôte contre les virus (**Victor et al., 2018**). Par l'action des signaux appropriés, comme les cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL-1, IL-6), les chimiokines (CXCL1, CXCL2 et CXCL8), le composant du complément C5a et leucotriène B4, ils migrent vers le tissu affecté pour exercer de multiples mécanismes pour l'élimination des virus (**Ioanna et al., 2015**). Les PNN participent dans l'immunité antivirale par l'ingestion des agents viraux, où leur dégradation intracellulaire dépend de la fusion des granules du neutrophile (azurophiles, les granules spécifiques) avec le phagolysosome.

Les neutrophiles sécrètent de multiples substances capables d'éliminer directement ou de manière indirecte les pathogènes (**Demaret, 2016**). La libération des agents antimicrobiens ( $\alpha$ -défensine, cathelicidines) dans le milieu extracellulaire, le cathelicidine a la capacité de neutraliser plusieurs souches virales et de perturber leurs membranes, pour prévenir globalement la propagation virale (**Ioanna et al., 2015**) et  $\alpha$ -défensine entraîne l'éclatement de la cible. De plus, les PNN activés possèdent le pouvoir de la sécrétion des cytokines (IL-8, TNF  $-\alpha$ ) pour le recrutement des autres neutrophiles et les cellules dendritiques au foyer infectieux, en activant la réponse immunitaire.

Par ailleurs, la stimulation de neutrophiles par différentes cytokines, telles que GM-CSF, TNF- $\alpha$ , IL-4 et IFN- $\gamma$ , va permettre, d'une part, le retard de la mort programmée de neutrophiles et d'autre part, la transdifférenciation de neutrophiles en cellules présentatrices d'Ag (**Figure 14**). Alors ces dernières sont capables d'activer directement les lymphocytes T via l'interaction du TCR avec le CMH et les molécules de co-stimulation. De plus, elles peuvent exprimer et sécréter de la gélatinase B, important pour la migration des lymphocytes, il les aide à entrer et à sortir des circulations sanguines et lymphatiques (**Chakravarti et al., 2007**).



**Figure 14:** Transdifférenciation d'un neutrophile en cellule présentatrice d'antigène (Chakravarti *et al.*, 2007).

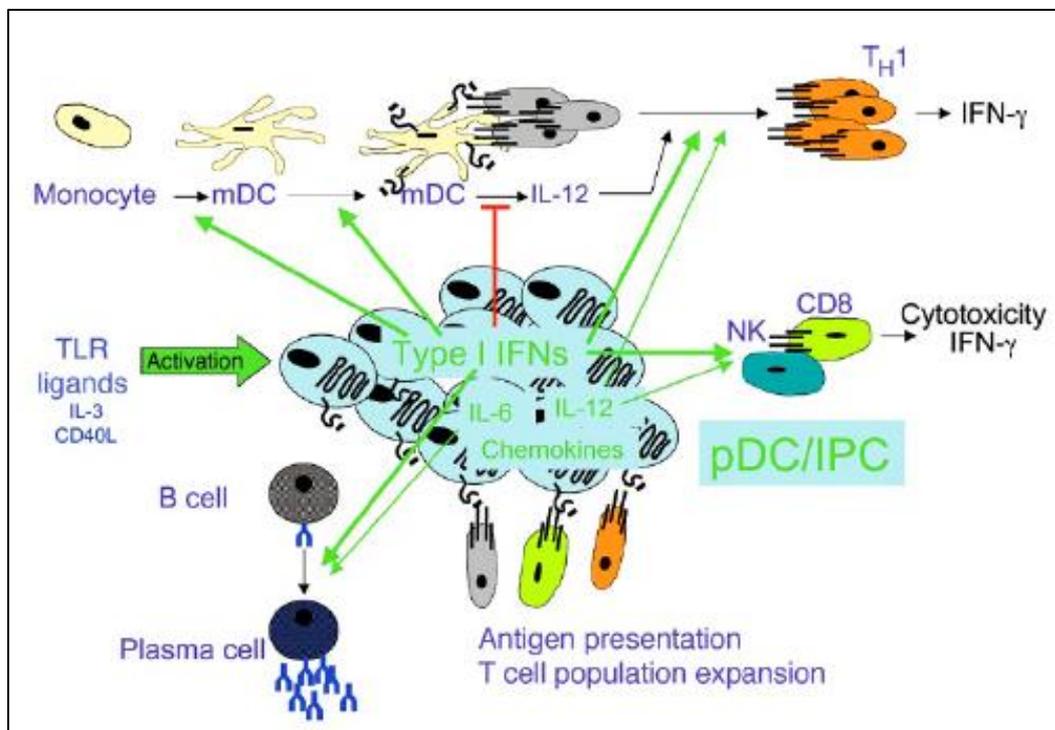
### 3.2.3. Cellules dendritiques

Les cellules dendritiques orchestrent à la fois la réponse immunitaire innée et adaptative lors d'une stimulation virale, par sa présentation de l'antigène des agents infectieux aux cellules immunitaires et sa sécrétion des cytokines. Il existe plusieurs types des DC spécialisées qui diffèrent par leurs localisations, leurs marqueurs de surface et leurs rôles dans le système immunitaire. Principalement le type des cellules dendritiques plasmocytoïdes qui jouent un rôle essentiel dans les défenses contre les virus (Jérémy, 2012). Les pDC ont naissance dans la moelle osseuse et après leur migration, elles résident dans les tissus lymphoïdes (thymus, les ganglions lymphatiques, rat, MALT et abonde d'autres tissus de l'organisme (la peau où elles portent l'appellation de cellules de Langerhans) mais y sont peu fréquentes dans la circulation sanguine.

Les pDC ont été définis par leur capacité à répondre aux virus, cette fonction provient de la démonstration que les pDC expriment de récepteurs TLR dans leurs endosomes, y compris TLR7 et TLR9, spécialisés dans la reconnaissance des génomes viraux où la détection des séquences d'ADN viral qui possèdent le motif CpG est médiée par TLR9, alors que les ARN monocaténaire viraux sont les ligands spécifiques pour les TLR7 (Reizis, 2018 ; Colonna *et al.*, 2004). Des signaux libérés par ces TLR vont affecter l'activation de facteur de transcription NF- $\kappa$ B, par

l'intermédiaire de la protéine adaptatrice Myd88 qui participe dans cette voie de signalisation.

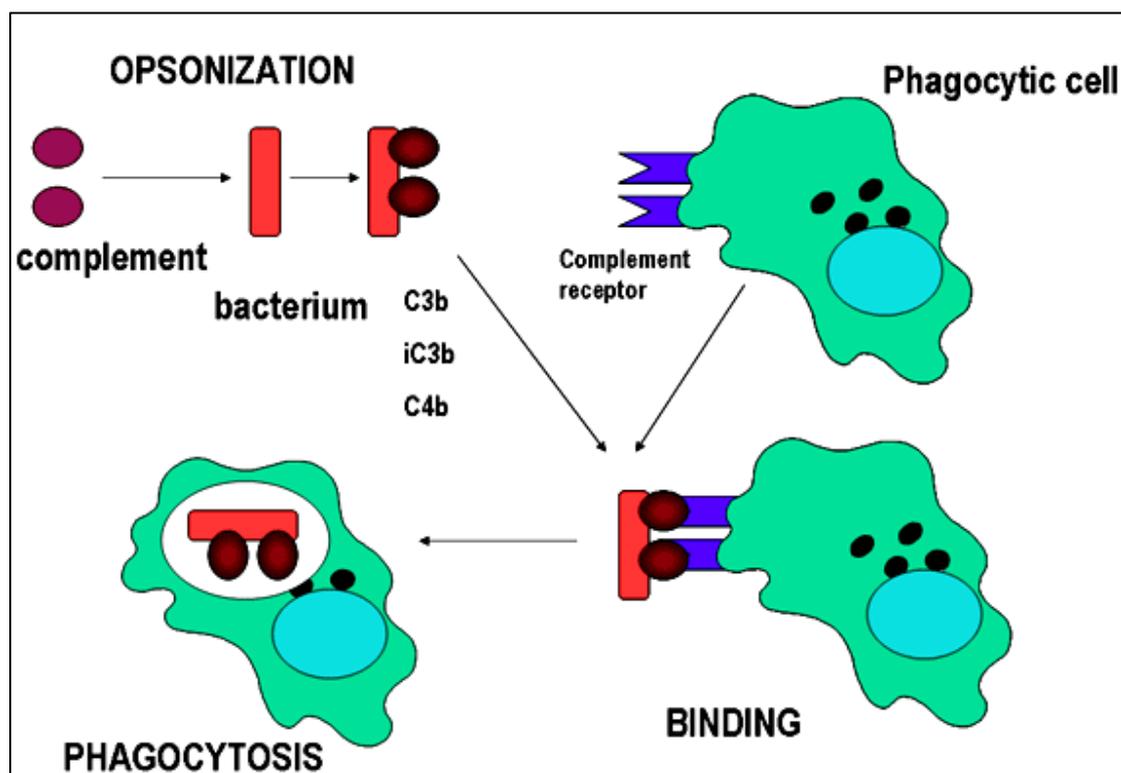
De toute évidence, la pDC activée produit des grandes quantités d'IFN de type I, des cytokines pro-inflammatoires (comme IL-6 et TNF- $\alpha$ ) où l'IFN de type I non seulement inhibe directement la réplication virale (Tang *et al.*, 2010) mais, joue aussi un rôle dans l'induction de l'activité cytotoxique des cellules NK en présence de IL-12, il intervient en association avec IL-6 dans la stimulation de la différenciation des LB en plasmocytes et l'orientation des LT naïve vers la voie TH1. D'un autre côté, les pDC sont des CPA qui peuvent capter des antigènes viraux via le récepteur DCIR dans leurs endosomes de recyclage, les peptides vont être charger sur les molécules CMH I, ce qui permet une présentation antigénique aux cellules TCD8, de cette façon les pDC contribuent également à des réponses adaptatives en présence d'une infection virale (Figure 15) (Swiecki *et al.*, 2015).



**Figure 15:** Fonctions immunostimulatrices des pDC activés (Marco *et al.*, 2004).

### 3.2.4. Complément

Le système du complément est un effecteur important dans les défenses naturelles contre les virus intrusifs, soit par la virolyse et la destruction des virus enveloppés, ou les cellules infectées par un virus, ceci est médié par la formation de CAM au niveau de leur membrane, soit indirectement par l'opsonisation des virus pour leur capture par les cellules phagocytaires (macrophages, neutrophiles) (**Figure 16**) dotées de récepteurs (CR) appropriés aux protéines du complément notamment C3b et C5a qui activent l'ingestion des agents viraux recouvrant par les fragments de complément.



**Figure 16:** Activation de la phagocytose via les protéines du complément [5].

Lors de la réponse non spécifique antivirale, le processus d'activation du complément est déclenché par deux voies distinctes ; la voie alterne ou la voie de lectine. En générale, la voie alterne du complément est principalement activée par un clivage spontané du composant C3, le fragment C3b qui est lié avec les protéines ou les polysaccharides de la cible, capable de fixer le fragment B, une fois que le facteur B associé au C3b, il peut alors se cliver par le facteur D en Bb et Ba. Le fragment Bb

reste associé au C3b générant le C3 convertase de la voie alterne (Joshua *et al.*, 2006).

Il conduit au clivage du C3, ensuite, la liaison du C3b à la membrane de la cellule cible permet la formation du complexe C3b-Bb-C3b qui est le C5 convertase de la voie alterne. Ce dernier peut cliver le C5 en C5a et C5b, le fragment C5b participe à l'assemblage d'autres composants du complément C6 jusqu'au C9 forment le CAM qui conduit directement à la neutralisation de l'agent ciblé ou la cellule infectée par un virus.

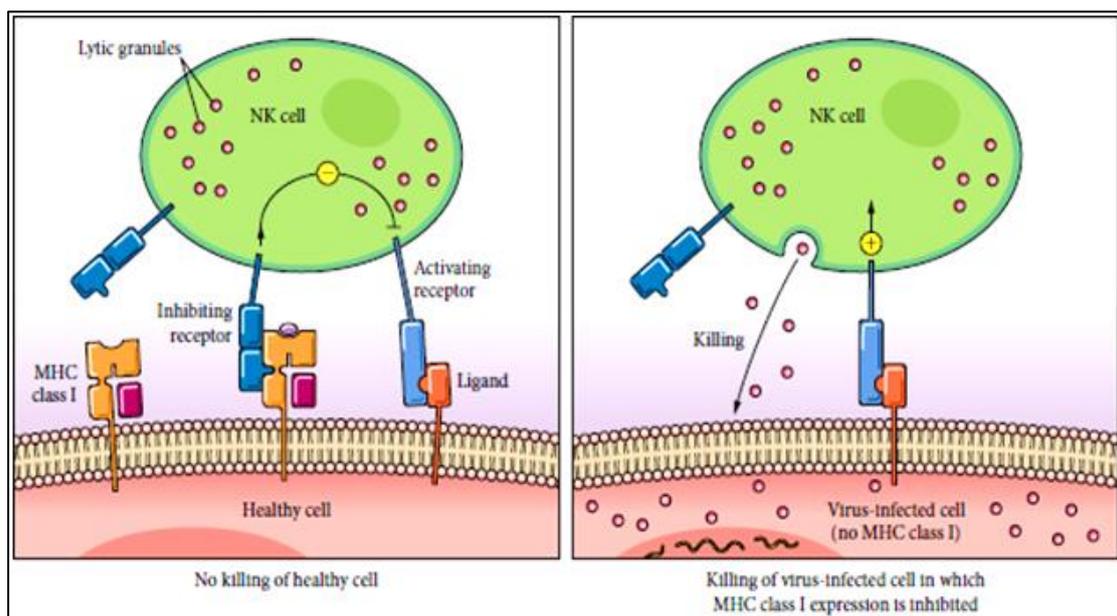
Alors que la cascade d'activation de la voie de lectine est initiée lorsque la molécule MBL s'associe au type de glucides appropriés à la surface de la cible, une fois elle est activée, elle recrute le MASP1 et MASP2, conduit leur fixation. Ces composants enzymatiques clivent le C4 et C2 en C4a, C4b et C2a, C2b, l'assemblage de C4b et C2a forme le C3 convertase, qui va recruter et cliver le C3. L'association du C3b au complexe forme le C5 convertase qui est constitué de (C4bC2aC3b) et qui recrute le composant C5, induisant son clivage en C5a et C5b où le C5b se lie aux C6 et C7, ils se fixent à la membrane à travers le C7 subit un changement structurel, puis le C8 activé s'associe au complexe jusqu'à le C9 polymérisé se lie formant un canal au niveau de la membrane.

### 3.2.5. Cellules NK

Les cellules tueuses naturelles sont des grands lymphocytes granuleux. Elles occupent plusieurs localisations avec des fréquences différentes y compris des tissus lymphoïdes (la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques, amygdales) et non lymphoïdes (l'intestin grêle, le foie, les poumons, le derme). La cellule NK fait partie de la population des lymphocytes, car elle découle à partir du même progéniteur lymphoïde des lymphocytes T et B au niveau des niches de la moelle osseuse lors de la présence des conditions qui restreignent le développement des autres lymphocytes et elle continue sa maturation dans le même organe lymphoïde sous la stimulation de l'IL-15 et IL-2. Phénotypiquement se caractérise par l'expression à sa surface d'une variété de marqueurs spécifiques tels que le CD 16 et CD 56, mais elle manque de CD3 (le récepteur de l'antigène des lymphocytes T et B).

Un large éventail des cellules NK humaines expriment le CD 56 à une faible densité, elles possèdent une faible capacité de prolifération et de nombreux granules les rendant fortement cytotoxiques, mais produisent peu de cytokines après une activation. Inversement, 10% des cellules NK expriment fortement le marqueur CD 56<sup>+++</sup> sont hyper-réactives et elles ont un fort potentiel prolifératif, produisant de grandes quantités de cytokines et des chimiokines, mais elles sont moins cytotoxiques que les NK CD56 (Petitdemange, 2014).

Ce type des lymphocytes contribue spontanément à l'immunité innée pour lutter contre les infections et la limitation de la charge virale présente dans l'organisme par la lyse de la cellule infectée et la production des cytokines et chimiokines, après une reconnaissance innée et la distinction entre une cellule infectée et une autre saine à travers les récepteurs (NKR). La cellule NK se particularise par des récepteurs inhibiteurs et activateurs chacun subdivise en deux grands types ; les récepteurs de la famille des immunoglobulines (Ig) et les récepteurs de la famille des lectines de type C. Le mécanisme fonctionnel antiviral de la cellule NK dépend de totalité des signaux soit activateurs ou inhibiteurs délivrant par des multiples NKR de la surface (Figure 17).



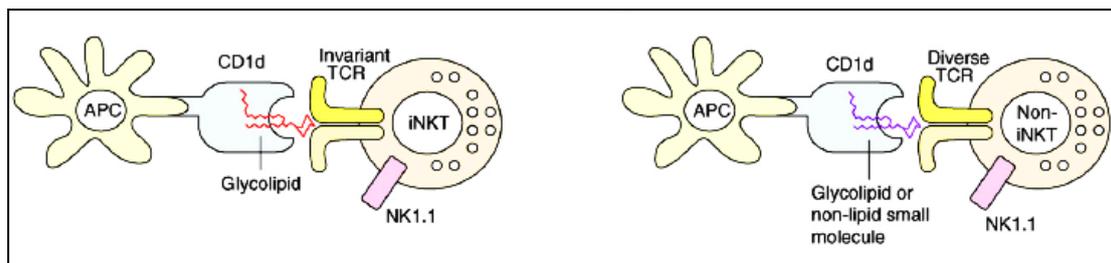
**Figure 17:** Mécanisme possible par lequel les cellules NK reconnaissent les cellules infectées par le virus (Norkin, 2010).

NKG2D est un récepteurs activateurs appartient à la famille des lectines de type C, favorise l'activation des cellules NK en reconnaissant les protéines virales (MIC A et MIC B, ULBPs) surexprimées au surface durant l'infection par le virus de cytomégalo virus et l'adénovirus (**Brandstadter et al., 2011**). Un signal activateur se transmet lors de l'association entre les ligands et NKG2D, qui entraîne la sécrétion des cytokines et la lyse de la cellule cible. En revanche, les cellules NK sont activées en réponse à l'interféron de type I (INF-  $\alpha/\beta$ ) ou aux cytokines IL-12, IL-18 qui sont produits par les macrophages et les cellules dendritiques lors d'une infection virale. Cette activation conduit à l'expression de gènes codant pour certaines des cytokines pro-inflammatoires et immunorégulatrices (INF $\gamma$ , IL-10, TGF- $\beta$ ) et des chimiokines (CCL-2) qui sont cruciaux pour le contrôle de certaines infections virales et le développement de la réponse immunitaire adaptative (**Janeway et al., 2009**). Les cellules NK peuvent également détecter et éliminer les cellules cibles opsonisées par un Ac à travers le mécanisme d'ADCC, via le CD16 qu'est le récepteur pour le fragment Fc de l'isotype IgG (**Farges et al., 2015**) qu'il induit l'exocytose de leurs granules cytotoxiques renferment de la perforine et des granzymes.

### 3.2.6. Cellules NKT

Les cellules NKT sont des sous-ensembles des lymphocytes T, présentées chez l'homme en faible pourcentage dans le sang et les tissus périphériques (**Torina et al., 2018**). Dans le thymus, une cellule NKT mature exprime à la fois les récepteurs (TcR  $\alpha\beta$ ) des cellules T et les marqueurs des cellules NK (**Marlowe et al., 2009**). En effet, les cellules NKT subdivisent en deux types selon la diversité du TcR ; les NKT invariantes sont le type I qui se caractérisent par un répertoire de récepteur TcR très restreint et elles expriment la chaîne  $\alpha$  (V $\alpha$ 24/J $\alpha$ 18) associée avec la chaîne  $\beta$  (V $\beta$  11). Les cellules NKT de type II sont également appelées les cellules non iNKT expriment la chaîne  $\alpha$  du TcR avec un répertoire plus diversifié (**Kaer, 2007**).

Au cours des différentes infections virales, la cellule NKT s'active après la reconnaissance par son TcR  $\alpha\beta$  des glycolipides dérivés des agents viraux qu'ils sont présentés à la surface des cellules CPAs via la molécule CD1d (**Figure 18**).



**Figure 18** : Sous-type de cellules NKT et leur activation (**Kaer, 2007**).

De plus, des cytokines pro-inflammatoires telles que (IL-12) sécrétés par les cellules CPA's activées, peuvent influencer indirectement sur l'activation de la cellule NKT indépendamment du TcR. Une fois elle est activée, elle va contribuer à la réponse antivirale par la régulation et la polarisation de la réponse immunitaire innée et adaptative, notamment en activant de nombreux types cellulaires parmi lesquels les cellules NK, les DC, les lymphocytes B à travers la sécrétion massive et rapides des cytokines notamment (INF- $\gamma$ ). Les cellules NKT sont capables de produire à la fois des cytokines de type Th1 et Th2 afin d'orienter la réponse immune adaptative vers un profil Th1 ou Th2 (**Christelle, 2006**).

#### 4. Immunité adaptative antivirale

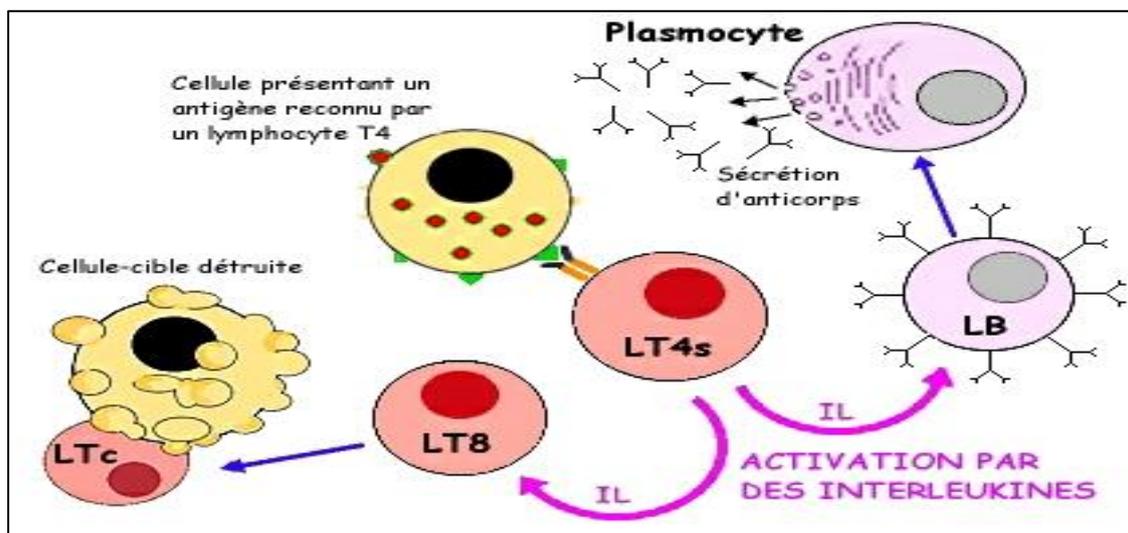
Les acteurs du système immunitaire inné sont importants pour la suppression des infections virales. Cependant, dans certains cas, ces infections peuvent se progresser à un état complexe lorsque la réponse innée est insuffisante. Alors, le système immunitaire adaptatif (T CD4+, TCD8+, LB) est activé d'une part pour l'élimination de ces infections virales et d'une autre part, la mise en place d'une mémoire immunologique pour répondre plus rapidement et plus efficacement à une réinfection ultérieure.

##### 4.1. Réponse à médiation cellulaire et les lymphocytes T CD 4

Les cellules T CD4 jouent un rôle important, souvent central dans la réponse immunitaire aux infections virales. Elles fournissent à la fois une aide pour permettre aux cellules B de générer des anticorps neutralisants efficaces, ainsi que, de promouvoir le développement des réponses cytotoxiques des cellules T CD8 spécifiques aux virus (**Figure 19**) (**Jennifer et al., 2016**).

L'activation des cellules T CD4 naïve nécessite la reconnaissance d'un peptide antigénique virale particulier présenté par les cellules CPA via la molécule CMH classe II, ce complexe est reconnu par le TCR en association avec le co-récepteur CD4 qui amplifie le signal intracellulaire généré par le TCR. Des autres interactions moléculaires sont indispensables pour l'activation de T CD4, entre le B7 et CD28 exprimé à la surface de la cellule T CD4 et une liaison du CD40 avec son ligand.

L'activation des T CD4 suivie par un processus sécrétoire d'une série des cytokines qu'orientent leur prolifération et différenciation en cellules effectrices (TH1, TH2). Les cellules TH1 sont capables de sécréter un spectre de cytokines comprenant IFN- $\gamma$  et TNF- $\beta$ . L'IFN- $\gamma$  fournit une stimulation positive pour générer plus de cellules TH1 lorsque des nouvelles cellules T CD4 naïves interagissent avec les cellules CPA. En effet, l'IFN- $\gamma$  qui est sécrété par TH1 stimule la suractivation des macrophages et la cellule TH1 fournisse en plus une aide spécifique aux lymphocytes T CD8 à travers l'effet d'IL-12 (Dimmock *et al.*, 2016 ; Chakrabati, 2012). TNF- $\beta$  permet la suppression des macrophages infectés qui sont incapables de s'activer. Les cellules TH2 sécrètent IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 pour stimuler la différenciation des cellules LB afin de produire des Ig (Navaro et Perez-Ruiz, 2011).



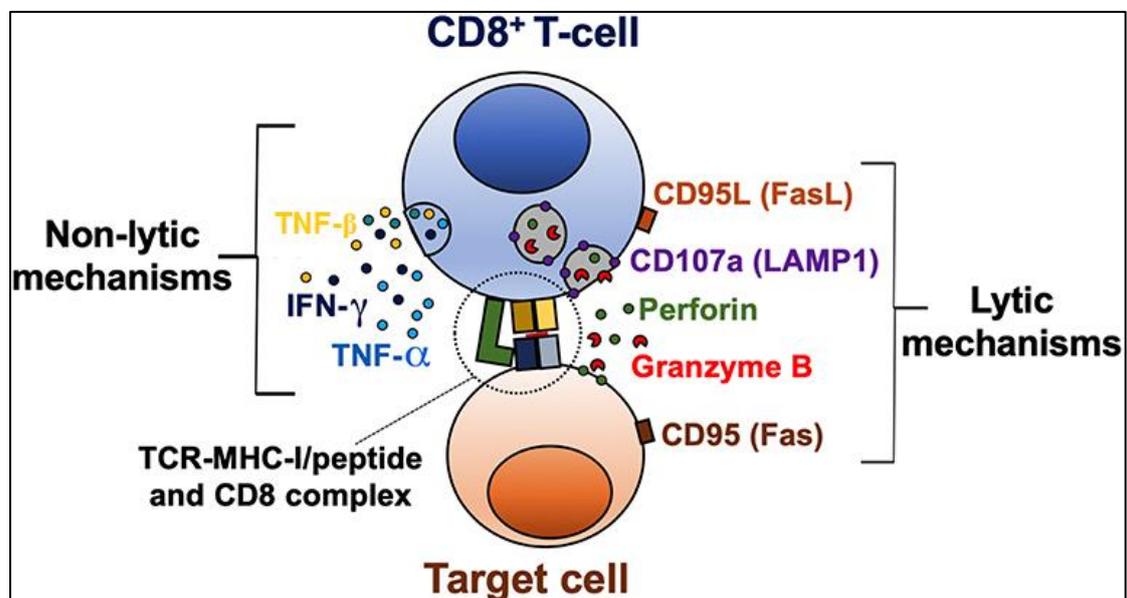
**Figure 19** : Rôle de lymphocyte T CD 4 dans la modulation de la réponse antivirale [6].

#### 4.2. Réponse à médiation cellulaire et les lymphocytes T CD 8

Les lymphocytes T CD8 constituent une population puissante dans les défenses adaptative de l'hôte contre les virus. Elles contribuent à la suppression spécifique et directe des cellules infectées par leurs effets cytotoxiques. Après un mécanisme d'activation et différenciation en cellule T cytotoxique ainsi que des lymphocytes mémoires qui se divisent en deux populations, suivant leur localisation : les LT CD8+ résidant dans les tissus périphériques sont dit «effecteurs» et les LT «centraux » sont présents au niveau des organes lymphoïdes (Sallusto *et al.*, 1999).

Le potentiel cytolytique des cellules T cytotoxiques se produit par de multiples mécanismes (Figure 20) ; l'exocytose du contenu de leurs granules dans l'interface entre la cellule effectrice et la cible, elles libèrent la perforine qui crée des pores à la membrane de la cible permettant la pénétration des granzymes vont fragmenter l'ADN et induisent l'apoptose de la cellule infectée.

L'apoptose se produit également lorsque le ligand FasL s'exprime sur la membrane de la cellule T cytotoxique, interagit avec son récepteur Fas à la surface de la cible, ce qui déclenche une cascade d'événements qui mènent à la mort cellulaire programmée (Navarro et Perez-Ruiz, 2011). Les lymphocytes T CD8 secrètent des cytokines comme  $\text{INF}\gamma$  et la  $\text{TNF}\alpha$  et  $\beta$ , qui ont une action cytotoxique où l' $\text{INF}\gamma$  inhibe directement la réplication virale et  $\text{TNF}\alpha$  et  $\beta$  qui sont des médiateurs de cytotoxicité (Guipouy, 2017).

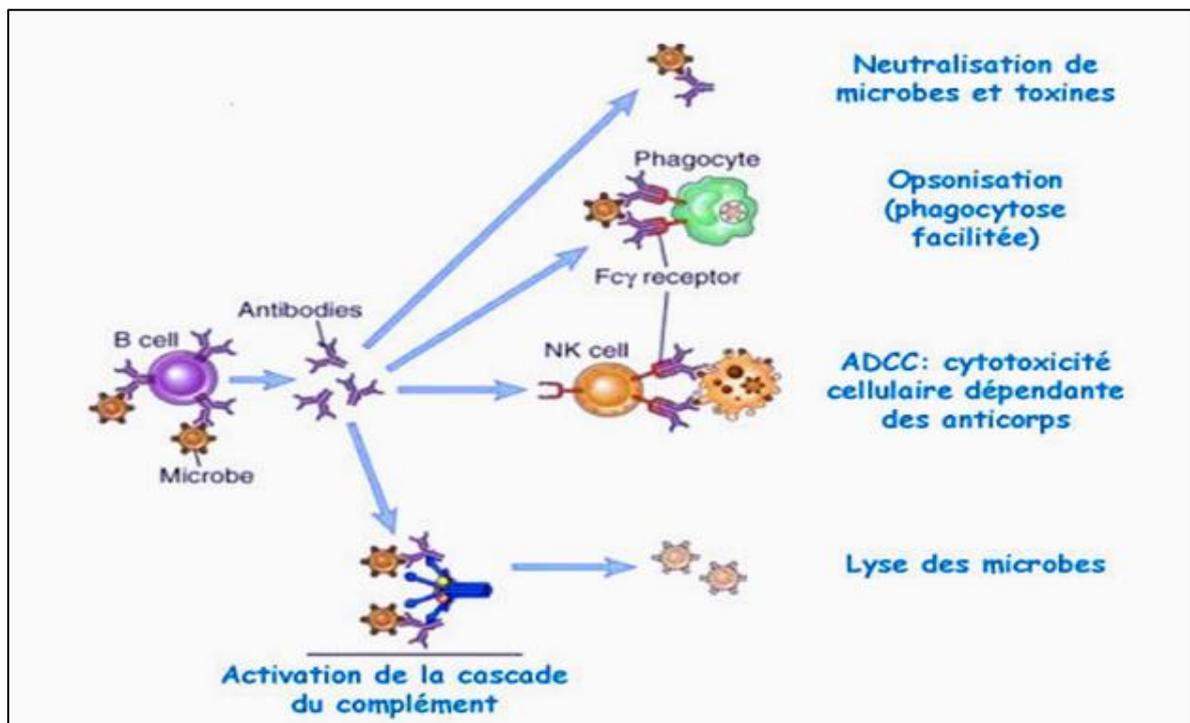


**Figure 18:** Mécanismes effecteurs lytiques et non lytiques des lymphocytes T CD8 (Federico *et al.*, 2019).

### 4.3. Réponse à médiation humorale et les lymphocytes B

Lorsqu'un BCR à la surface d'une cellule B reconnaît et se lie avec son épitope, le lymphocyte B migre vers le ganglion lymphatique le plus proche où il subit l'expansion clonale et la différenciation en plasmocytes productrices des immunoglobulines et en cellules B mémoires à long terme. Ces processus sont favorisés par l'action des cytokines sécrétées par les cellules TH2 (IL-4, IL-5, IL-6) et l'implication de cellules dendritiques folliculaires qui lui présente l'antigène (Dimmock *et al.*, 2016).

Les anticorps sécrétés contribuent à l'immunité antivirale par différentes stratégies (Figure 21); le blocage de l'entrée viral par la liaison aux structures de reconnaissance des virus, habituellement des glycoprotéines situées à l'enveloppe ou des protéines de capsid qui interagissent avec les cellules cibles, empêchant la fixation du virus et inhibant l'infection de l'hôte (El Kenttani *et al.*, 2018 ; Navarro et Perez-Ruiz, 2011).



**Figure 19:** Fonction effectrice des anticorps lors d'une infection (Abul *et al.*, 2018).

Ainsi, lors des infections virales, les anticorps se lient à des agents pathogènes et favorisent leur endocytose par le fait de la fixation du complexe immun au récepteur de la partie Fc de l'anticorps, disposé à la surface de la cellule phagocytaire. Le complexe Ac-Ag provoque également la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) dont les cellules NK tuent la cellule cible associée avec des Ac. Encore, une autre stratégie par laquelle l'Ac combatte l'infectiosité du virus, où les régions constantes des Ac activent la voie classique du complément dans le but de formation du CAM à la surface de la cellule qui présente les déterminants antigéniques viraux liés avec l'Ac spécifique.

## **5. Mécanismes d'échappement des virus aux réponses immunitaires**

Malgré la capacité de système immunitaire à établir des différents mécanismes innés et spécifiques contre les infections virales et permet le plus souvent d'éliminer le virus de l'organisme. Par ailleurs, un certain nombre de virus ont développé des stratégies leur permettant de persister chez l'individu ou de le réinfecter en dépit du développement de la réponse immunitaire (Segondy, 1996).

### **5.1. Stratégie d'échappement au système du complément**

Plusieurs virus enveloppés peuvent interférer la fonction du complément par de multiples stratégies et principalement via l'utilisation des protéines régulatrices soit par le recrutement des RCA soluble, tels que le facteur H qui empêche la fixation de composant Bb au C3, il va perturber la formation de C3 convertase donc le blocage de la cascade d'activation du complément, soit par la synthèse de protéines homologues de RCA humains, celles-ci sont exprimées en tant que des protéines solubles et membranaires (CD59 et CD55), d'une part les CD59 sont capables de bloquer l'oligomérisation des composants C9 du complément, empêchant la formation du MAC. D'autre part, les CD55 favorisent la dissociation rapide des enzymes actives. Les virus ont également la capacité de moduler les protéines du complément à leur bénéfice. Certains entre eux peuvent réguler à la hausse le volume de production de protéines de régulation du complément, et d'autres virus ont la capacité de diminuer voire même inhiber complètement la synthèse de ces protéines (Agrawal et al., 2017).

## **5.2. Altération d'expression des molécules de CMH I**

Certains virus sont capables de se prémunir contre la reconnaissance par les cellules TCD8 ou de la retarder par la diminution de l'expression et le dysfonctionnement de la protéine TAP, via la synthèse des protéines telles que ICP47, interfère les mécanismes de présentation antigénique par la molécule CMH classe I. Elle peut inhiber la translocation des peptides viraux dans le RE en s'associant avec les transporteurs TAP et principalement la sous-unité TAP2, cette association se fait au niveau du site d'interaction avec les peptides et déstabilise l'hétérodimère TAP1/TAP2, ce complexe est nécessaire pour la délivrance des protéines cytosoliques dans le RE afin de se lient avec la molécule CMH I. Celui-ci est un des mécanismes par lequel les virus empêchent la présentation des peptides viraux aux acteurs de l'immunité spécifique (**Guillet, 2000**).

## **5.3. Stratégie d'échappement aux interférons**

Comme la détection des génomes viraux est l'étape clé de l'initiation de la cascade de la synthèse des INF par la cellule infectée. Cependant, les virus ont développé des stratégies pour prévenir la reconnaissance cytoplasmique de leurs acides nucléiques viraux, où certains virus à ARN ont adopté des mécanismes pour modifier le 5'ppp de leurs génomes, en coiffant et méthylant leur extrémité 5', imitant les ARNm de la cellule infectée. Donc ils empêchent par la suite l'association des capteurs cellulaires des acides nucléiques et principalement les RIG-1 à son ligand spécifique, le 5'ppp. Conduisant au blocage de la synthèse des INF par la cellule (**Adolfo, 2017**).

***Chapitre III: vaccination et  
développement des vaccins***

## 1. Introduction

Les vaccins sont définis comme des préparations immunogènes d'un agent pathogène qui provoquent une réponse immunitaire sans causer de la maladie. Historiquement, la vaccination a probablement eu le plus grand impact sur la santé humaine de toute technique d'intervention médicale. L'immunisation est la seule solution rentable qui peut arrêter et même éradiquer les maladies infectieuses. La vaccinologie peut être retracée à l'ancien chinois au XVIème siècle (**Berche, 2007**), qui a protégé contre la variole par le processus de variolation, dans lequel de petites quantités de croûtes d'une lésion d'une personne infectée ont été inoculés par voie intranasale (**Fenner et al., 1988**). La vaccinologie moderne a commencé comme un effort scientifique approprié par les découvertes d'Edward Jenner en 1801, que la variole pustules préviendrait l'infection par la variole. Son travail a été le premier à être évalué scientifiquement et a établi la base scientifique pour l'utilisation d'un agent pathogène connexe moins virulent pour engendrer des réponses immunitaires qui sont croisées contre le pathogène plus virulent (**John et al., 2012**). Les travaux et les découvertes de Jenner ont été inexploités pendant près d'un siècle jusqu'à ce que Louis Pasteur démontre que les poulets pouvaient être protégés du choléra par inoculation avec des bactéries atténuées. Des expériences similaires ont également montré que les moutons pouvaient être protégés contre le charbon. Ce concept d'affaiblir un agent pathogène pour invoquer le système immunitaire pour produire une réponse constitue la base de l'immunité obtenue par le vaccin antituberculeux (BCG), administré pour la première fois en 1921 et encore largement utilisé aujourd'hui.

## 2. Types des vaccins

La classification des vaccins se divise en deux catégories ; quand cela vient au principe de la vaccination, on peut les classer en vaccins thérapeutiques et vaccins préventifs. Cependant, lorsqu'il s'agit du type d'agent vaccinal, on peut les classer en deux grandes classes ; les vaccins vivants mais atténués et les vaccins inactivés. Les vaccins sous-unitaires et les anatoxines on peut les classer comme vaccins inactivés.

### 2.1. Vaccins vivants atténués

Depuis plus d'un siècle, les vaccins vivants atténués contre les maladies humaines comptent parmi les interventions les plus rentables de l'histoire médicale. Ils ont été utilisés avec succès contre une gamme d'infections virales humaines. Leur utilisation a éradiqué la variole en 1980, la poliomyélite est en voie d'éradication mondiale et la rougeole a été contrôlée dans la plupart des régions du monde (**Minor, 2015**). Aujourd'hui, des vaccins vivants atténués peuvent être obtenus au moyen de stratégies moléculaires supplémentaires comme le réassortiment (virus de la grippe et le rotavirus) (**Clark et al., 2006**), la mutation ou la suppression de gènes viraux (le virus de la dengue) (**Men et al., 1996**). Une préoccupation liée aux vaccins vivants atténués est la possibilité de réversion vers une forme virulente, et l'apparition de la maladie à minima avec des pseudo-symptômes en raison de leur pouvoir immunogène qui est très élevé.

### 2.2. Vaccins inactivés

Les vaccins inactivés contre le poliovirus, le virus de la grippe, le virus de l'hépatite A et le virus de la rage sont des exemples de vaccins inactivés efficaces. Pour préparer un tel vaccin, les particules virulentes du virus (le cas des vaccins viraux) sont isolées et inactivées par des procédés chimiques ou physiques (**Rodrigues et al., 2015**). Ces traitements éliminent l'infectiosité du virus, mais pas son antigénicité (c'est-à-dire la capacité d'induire la réponse immunitaire désirée). Les méthodes courantes pour inactiver les virions comprennent le traitement au formaldéhyde ou l'extraction de particules virales enveloppées à l'aide de détergents non ioniques. Ces vaccins sont sans aucun danger pour les personnes immunodéficientes, car les virus traités ne peuvent pas se reproduire. Toutefois, l'immunisation par des vaccins inactivés nécessite souvent l'administration de doses multiples, car la première dose est généralement insuffisante pour produire une réponse protectrice (**Jane et al., 2015**).

### 2.3. Vaccins constitués de toxines inactivées

Les agents vaccinaux peuvent être produits uniquement à partir des toxines inactivées (anatoxines) si les symptômes de la maladie sont dus à travers des toxines intactes produites seulement par des bactéries. L'anatoxine est une toxine inactivée (habituellement une exotoxine) dont la toxicité a été supprimée par un traitement

chimique (formol) ou thermique, tandis que l'immunogénicité est maintenue. Ces toxoïdes sont largement utilisés dans la production de vaccins, les plus importants étant les toxoïdes de la diphtérie et du tétanos, qui sont souvent administrés dans un vaccin combiné [7].

#### **2.4. Vaccins sous-unitaires**

Les vaccins viraux sous-unitaires sont un autre développement de vaccins viraux inactivés, un vaccin peut consister uniquement d'un sous-ensemble de protéines virales les plus immunogènes (le cas des vaccins viraux), comme le vaccin contre l'hépatite B qui est très efficace (**Rodrigues et al., 2015**). Les vaccins formulés avec des composants purifiés de virus, plutôt que les particules intactes, sont appelés vaccins sous-unitaires. Pour déterminer quelles protéines virales inclure dans un vaccin, on sélectionne celles qui sont reconnues par les anticorps et les lymphocytes T cytotoxiques, cette sélection peut être déterminée en évaluant les réponses immunitaires des personnes qui se sont rétablies de la maladie (**Jane et al., 2015**), après l'isolement et l'introduction du gène qui code pour cette protéine d'intérêt dans un système d'expression (bactérie, levure) afin d'obtenir des grandes quantités de ces particules, suivi par un mécanisme de purification et formulation.

#### **2.5. Selon le principe du vaccin**

Le vaccin thérapeutique, c'est un vaccin avec un principe curatif qui s'introduit chez une personne séropositive, dont l'objectif est la guérison du malade. Il contient des facteurs qui vont aider rapidement le système immunitaire afin de réduire la charge virale présente dans l'organisme lors d'une infection virale, empêchant le développement des graves complications. Alors que les vaccins de type préventif sont destinés aux personnes en bonne santé pour prévenir leur contamination et la survenue d'une pathologie, ils sont généralement sous forme des vaccins vivants atténués ou des vaccins inactivés [8]. L'objectif de la vaccination par ce type des vaccins est de déclencher une réponse immunitaire spécifique et la mise en place des cellules mémoires qui reconnaissent et éliminent immédiatement l'agent étranger s'il infecte la personne par la suite.

### 3. Voies d'administration

La voie d'administration influe sur la localisation du vaccin qui a un impact sur l'amorçage des cellules immunitaires ainsi que les réponses immunitaires locales et systémiques. Les approches conventionnelles de vaccination comprennent l'administration à travers les muqueuses et par voie parentérale, et le choix d'une stratégie par rapport à l'autre dépend du type de vaccin et de l'immunité protectrice nécessaires pour vaincre la maladie en fonction de la voie d'infection et de transmission (**Zhang et al., 2015**).

L'administration des vaccins par injections traditionnelles (à travers les trois voies ; IM, ID, SC) entraîne une bonne immunité systémique, mais souvent ne provoque pas des réponses immunitaires au niveau des muqueuses. Cependant, l'injection intraveineuse n'est généralement pas utilisée pour la vaccination, car elle entraîne toujours une réponse immunitaire relativement faible par rapport aux autres voies d'injection (**Schellekens, 2002**) et peut également causer une anaphylaxie, y compris une réaction allergique et une toxicité. D'après **François Denis (2007)**, la voie intramusculaire est classique et la plus utilisée avec la voie sous-cutanée, la voie intradermique n'est préconisée que pour certains vaccins, elle est de réalisation plus délicate, ainsi, les vaccins muqueux sont administrés essentiellement par voie nasale ou orale, ils offrent l'avantage singulier d'induire une réponse immunitaire protectrice à la fois systémique et par transsudation des immunoglobulines à travers les muqueuses, porte d'entrée de la plupart des agents pathogènes bactériens et viraux.

#### 3.1. Voie oral

La vaccination par voie muqueuse est plus acceptable de la part du public par rapport aux vaccins injectables qui non seulement causent de la douleur, mais nécessitent souvent l'aide d'un professionnel médical.

La plupart des agents pathogènes pénètrent dans l'organisme à travers les muqueuses des voies respiratoires, digestives et génitales, donc il est plus favorable de générer une immunité muqueuse où l'infection et la transmission se produisent. Dans l'intestin, le système immunitaire a développé des mécanismes pour prévenir la colonisation microbienne, il s'agit notamment de l'expression des sécrétions muqueuses, comme les peptides antimicrobiens et les acides gastriques, qui créent un environnement inhospitalier pour les microorganismes non commensaux. Ainsi, les

cellules épithéliales expriment les cils pour dissuader l'attachement à l'agent pathogène et l'expulser physiquement du corps de l'hôte.

Pour maintenir l'homéostasie à la surface des muqueuses, le système immunitaire a développé deux stratégies : l'exclusion physique des agents pathogènes par la présence d'IgA sécrétées pour limiter le contact épithélial et l'invasion par les microorganismes, et mécanismes immunosuppresseurs pour prévenir les dommages contre les antigènes inoffensifs médiés par des réponses pro-inflammatoires trop exubérantes (Mowat *et al.*, 2004), le deuxième mécanisme, appelé « tolérance orale », dépend principalement sur le développement de cellules T régulatrices (Ishikawa *et al.*, 2008).

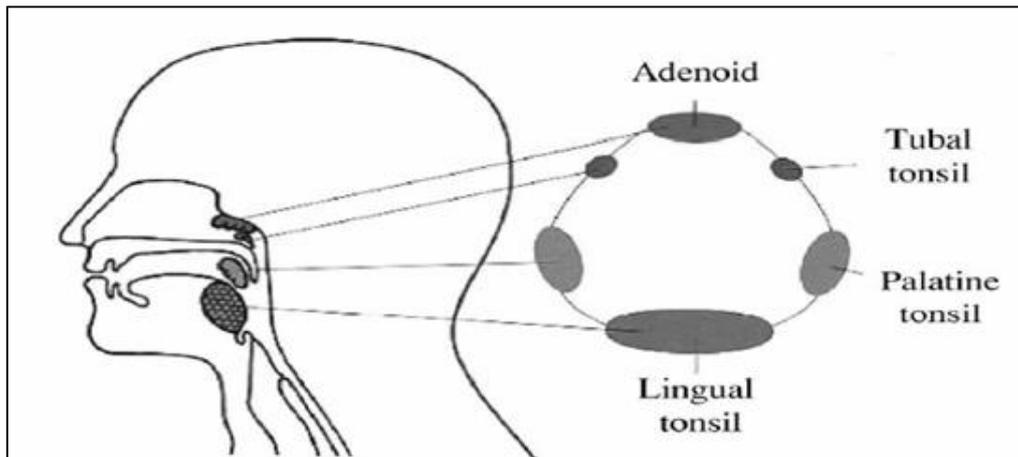
L'infection par le virus de la polio se produit dans la muqueuse intestinale, et le vaccin oral vivant atténué induit des anticorps qui empêchent l'attachement du virus à l'épithélium intestinal, et donc l'infection et la transmission. L'un des premiers vaccins muqueux approuvés, c'était le vaccin antipoliomyélitique oral vivant atténué mis au point par Albert Sabin a généré des réponses immunitaires protectrices semblables au vaccin antipoliomyélitique inactivé injectable qu'a été développé précédemment par Jonas Salk (Ehrenfeld *et al.*, 2009).

### 3.2. Voie intranasale

La vaccination par voie intranasale est révélée efficace pour protéger contre la grippe depuis les années 1940 (Sano *et al.*, 2018). Selon Stanley Davis (2001), la voie nasale offre des occasions importantes pour la vaccination, en particulier pour la prophylaxie des maladies respiratoires. L'administration d'un antigène vaccinal à la surface de la muqueuse peut aboutir à des résultats différents, dont la dose, l'utilisation d'un adjuvant, la fréquence d'administration et les antécédents génétiques de l'hôte sont des facteurs contributifs.

Les structures lymphoïdes des voies respiratoires chez l'homme connues sous le nom d'anneau de Waldeyer (qui comprend les amygdales) (Davis, 2001) (Figure 23), où se déclenche des réponses immunitaires humorales et cellulaires après immunisation intranasale. L'antigène vaccinal est transmis aux cellules lymphoïdes sous-jacentes dans la sous-muqueuse où la présentation de cet antigène a lieu, il en résulte l'activation de cellules T qui aident les cellules B à se développer en cellules

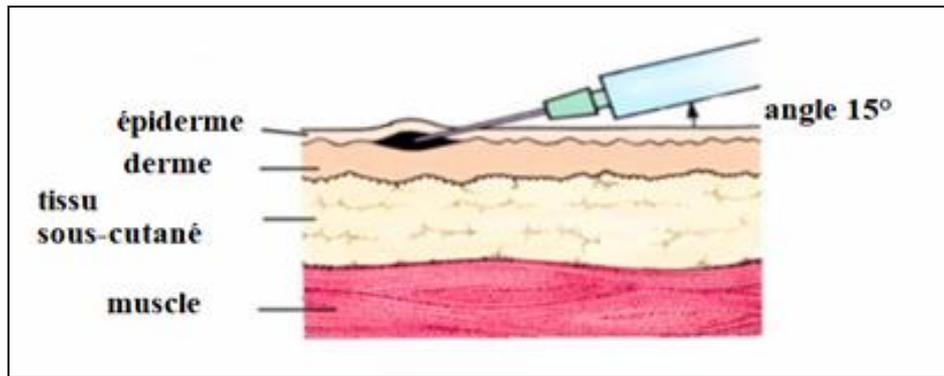
plasmatiques qui produisent notamment des IgA dimériques qui deviendront des IgA sécrétoires (Kurono *et al.*, 1999).



**Figure 20:** Tissu lymphoïde pharyngé de l'anneau de Waldeyer (Perry *et al.*, 1998).

### 3.3. Voie intradermique

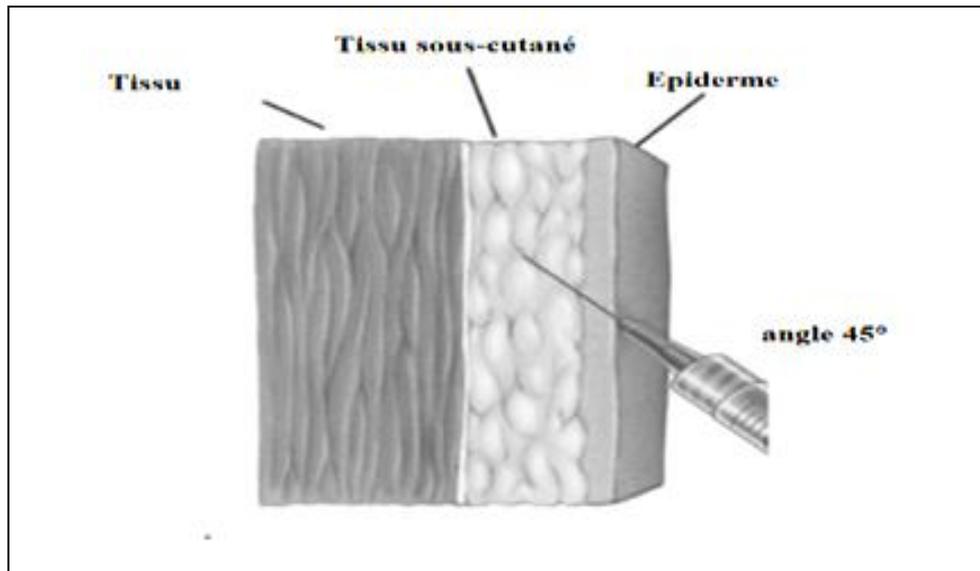
La plupart des vaccins sont administrés par voie parentérale, malgré l'inconvénient d'induire rarement une immunité muqueuse détectable. L'administration du vaccin par voie parentérale comprend généralement trois voies principales ; inoculation IM, SC et ID. L'immunogénicité relative des vaccins par ces trois voies (IM, SC et ID) peut varier, des facteurs externes pourraient influencer le résultat, comme le sexe des vaccinés (Frosner *et al.*, 2009) et le type d'adjuvant utilisé. En général, l'immunisation par voie intradermique génère des réponses immunitaires plus importantes que l'injection par voie intramusculaire. On peut supposer que cela s'explique par le fait que le derme contient davantage de cellules dendritiques, ce qui facilite la capture des antigènes, et que l'inflammation locale induit la maturation des cellules dendritiques et leur migration dans les ganglions lymphatiques (Bonnotte *et al.*, 2003). Cependant, un défi majeur de l'administration par voie intradermique est le placement correct de l'aiguille dans la couche supérieure de la peau (Figure 24). Une autre option consiste à utiliser des dispositifs d'administration intradermique pour permettre une administration plus précise (Zehring *et al.*, 2013).



**Figure 21:** Administration par voie intradermique [9].

### 3.4. Voie sous cutanée

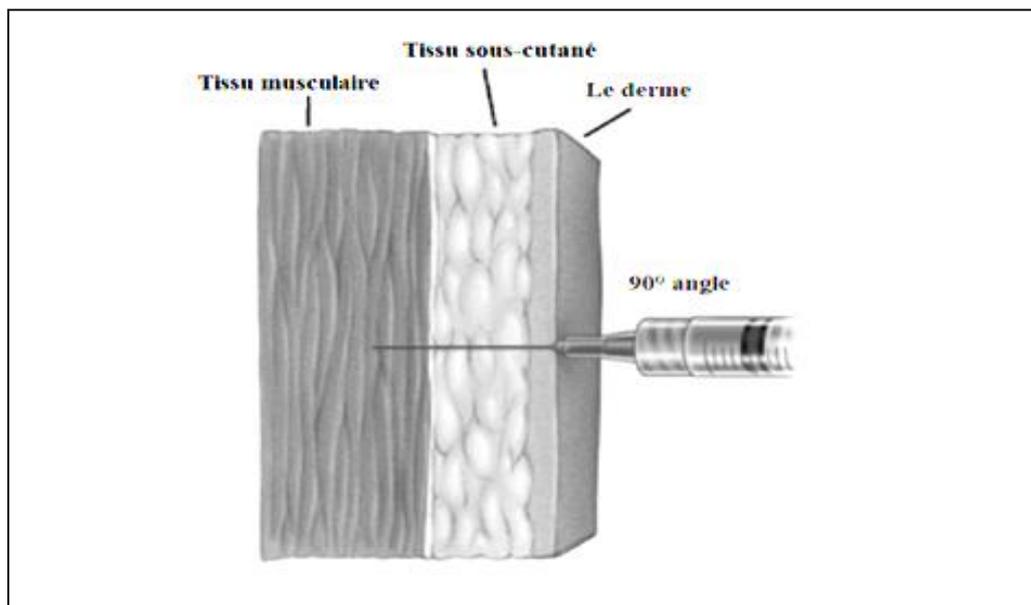
L'injection sous-cutanée est recommandée au niveau du triceps supérieur-extérieur avec un angle de 45° (**Figure 25**). L'administration des vaccins atténués par la voie sous-cutanée est plus pratique que la voie intramusculaire en raison de la faible vascularité au niveau du tissu sous-cutané qui peut entraîner la mobilisation et le traitement lents de l'antigène. Au cours des essais de **Mark et al (1999)** concernant un vaccin antigrippal sous-unitaire inactivé, ils ont comparé l'administration intramusculaire à l'administration par voie sous-cutanée pour déterminer les différences d'immunogénicité. L'administration intramusculaire a entraîné moins d'effets secondaires que le vaccin administré par la voie sous-cutanée bien que l'immunogénicité a été semblable pour les deux voies. En général, les vaccins inactivés qui contiennent des adjuvants sont administrés par voie intramusculaire pour éviter l'irritation, l'induration, la décoloration de la peau, l'inflammation et la formation de granulomes s'ils sont injectés dans les tissus sous-cutanés, et cela comprend la plupart des vaccins inactivés avec quelques exceptions. L'efficacité du vaccin peut également être réduite si elle n'est pas administrée par la voie recommandée [10].



**Figure 22:** Injections sous-cutanées sont administrées dans le tissu adipeux sous le derme et au-dessus du tissu musculaire [11].

### 3.5. Voie intramusculaire

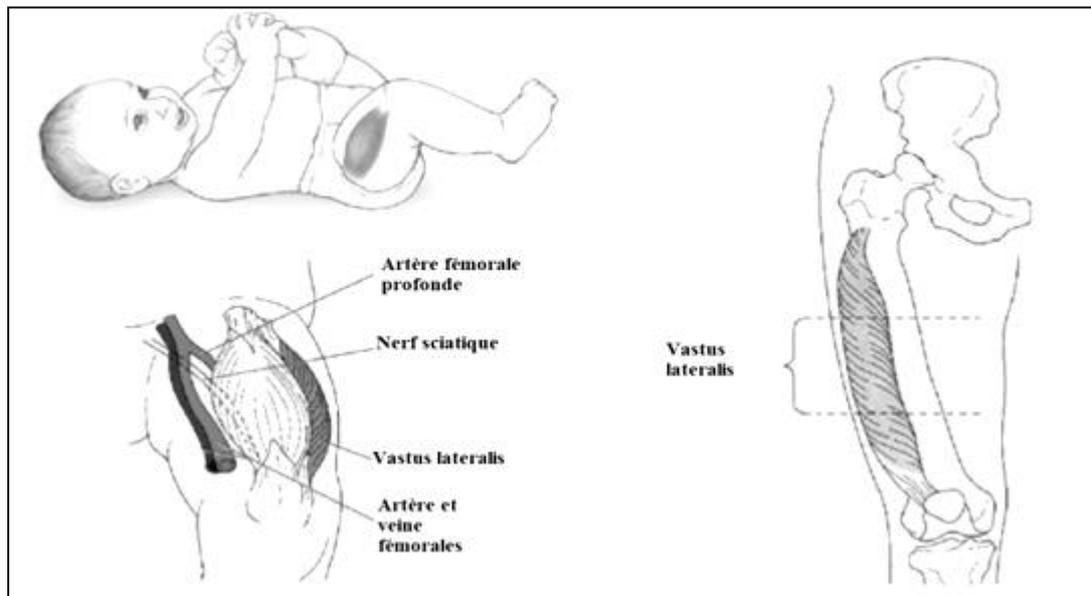
Presque tous les vaccins inactivés sont administrés par voie intramusculaire. De nombreux vaccins inactivés contiennent un adjuvant dans le but d'améliorer la réponse immunitaire à l'antigène, ces adjuvants peuvent provoquer une réaction locale exagérée s'ils ne sont pas injectés dans le muscle, donc elles doivent être administrées dans le tissu musculaire sous le derme et le tissu sous-cutané (**Figure 26**).



**Figure 23:** Injections intramusculaires sont administrées dans les tissus musculaires [11].

Selon Philippe Reinert, il n'y a que trois sites habituellement recommandés pour l'administration intramusculaire des vaccins, le muscle vastuslateralis (cuisse antérolatérale), le muscle deltoïde (bras supérieur) et le cadran supéro-externe de la fesse. L'injection à ces endroits réduit le risque d'intervention sur les structures neurales ou vasculaires. Le site préféré dépend de l'âge de l'individu et du degré de développement musculaire. Parce qu'il n'y a pas de gros vaisseaux sanguins dans ces sites recommandés.

Pour les nourrissons, l'aspect antérolatéral de la cuisse est le site recommandé pour l'injection, car il fournit une grande masse musculaire. Les muscles de la fesse ne sont pas utilisés pour l'administration de vaccins chez les nourrissons et les enfants en raison de la crainte d'une blessure potentielle au nerf sciatique (**Figure 27**) (**Jennifer et al., 2015**).



**Figure 24:** Muscle vastuslateralis de la cuisse supérieure utilisé pour les injections intramusculaires [11].

#### 4. Notion d'adjuvants

Une stimulation durable et efficace du système immunitaire peut être obtenue par des vaccins conventionnels composés d'agents pathogènes vivants atténués, mais ces vaccins sont associés à plusieurs problèmes de sécurité, y compris des mutations possibles qui restaurent leur pathogénicité ou l'inactivation incomplète des antigènes. Pendant ce temps, les vaccins tués (sous unitaires) sont plus sûrs, mais sont moins immunogènes. Ainsi, les vaccins sous-unitaires ont besoin d'adjuvants pour augmenter leur immunogénicité (**Park et al., 2016**).

#### 4.1. Définition

Les adjuvants sont des substances qu'ont été utilisés comme stratégie efficace pour augmenter les réponses immunitaires humorales et cellulaires induites par le vaccin. En particulier, les adjuvants aident à stimuler des réponses immunitaires spécifiques contre les antigènes contenus dans le vaccin (**Brewer, 2006**). Leurs mécanismes d'action peuvent être en fait très variables et comprennent la formation de dépôts, le recrutement de cellules immunitaires, l'activation de l'inflammasome, l'amélioration de la présentation de l'antigène par les molécules CMH et l'immunomodulation (**Tableau 2**).

**Tableau 2:** Modes d'action de certains adjuvants courants (**Bastola et al., 2017**).

| Adjuvant         | Mode d'action  |
|------------------|--|
| Sels d'aluminium | Activation des réponses immunitaires innées  |
| Émulsion         | Réponses inflammatoires innées, activation et recrutement des CPA, amélioration de la persistance de l'antigène au site d'injection. |
| Liposomes        | Formation de dépôt, présentation des antigènes aux CPA   |
| Virosomes        | Livraison d'antigènes aux CPA  |
| QS21             | Présentation des antigènes aux CPA, induction de la production de LTc, stimulant à la fois la sécrétion de cytokines Th1 et Th2      |
| Chitosane        | Translocation des jonctions serrées des cellules   |
| IFN- $\gamma$    | Régulation à la hausse des réponses Th1  |
| IL-1             | Maturation des cellules T et B   |
| IL-2             | Régulation à la hausse des réponses Th1  |
| IL-4             | Régulation à la hausse des réponses Th2  |
| IL-12            | Induction d'un fort décalage Th1   |
| GM-CSF           | Activation et recrutement des CPA  |
| Motifs CpG       | Stimulation des réponses Th1   |

#### 4.2. Types d'adjuvants

Les sels minéraux comme le phosphate de calcium et les sels d'aluminium, comme le phosphate d'aluminium et l'hydroxyde d'aluminium, étaient couramment homologués, il y a plus de 70 ans pour être utilisés comme adjuvants dans les vaccins (O'Hagan, 2007). Le phosphate d'aluminium et l'hydroxyde d'aluminium ont des propriétés physiques et adjuvantes différentes, mais les deux sont connus sous le nom d'alum (Sivakumar *et al.*, 2011). En outre, des liposomes, des virosomes, des niosomes, des émulsions à base d'huile, des saponines, des complexes immunostimulants, des particules polymériques et des cytokines sont en cours d'utilisation comme adjuvants dans divers vaccins (Bastola *et al.*, 2017).

#### 5. Réponse immunitaire post-vaccinale

Le principe d'un vaccin est d'induire une protection contre un agent pathogène, en mimant son interaction naturelle avec le système immunitaire humain. Il permet ainsi d'induire une mémoire immunitaire qui nécessite plusieurs effecteurs immunitaires. La mise en œuvre de ces effecteurs se fait de manière séquentielle et conjointe afin d'obtenir la réponse la plus efficace et adaptée de l'agent pathogène cible (Canoui et Launay, 2018). La vaccination induit des réponses immunitaires d'intensité variable en fonction des facteurs liés à l'hôte et la nature de vaccin.

La réponse vaccinale pour tous les vaccins est initiée par la présentation d'antigène spécifique aux cellules TCD4 naïve par le biais des cellules CPA. Les lymphocytes B, quant à eux, qui jouent également un rôle de CPA par ailleurs, vont s'activer au contact de l'antigène vaccinal ayant migré dans le ganglion. Ils vont se transformer en plasmocytes producteurs d'IgM de faible efficacité. En présence de TH2 spécifique de même antigène, les lymphocytes B vont être activés d'une part en plasmocytes producteurs d'IgG ou IgA de haute affinité suite à une longue chaîne de modifications génétiques et d'autre part en cellules mémoires. Cela traduit l'importance de la stimulation des TCD4 et des CPA, notamment les cellules dendritiques et donc des adjuvants (Fred, 2016).

La réponse cellulaire TCD8 est aussi provoquée parallèlement à la réponse humorale. Généralement, les vaccins vivant atténués suscitent l'activation des cellules TCD 8 sont capables de tuer les cellules infectées par l'antigène vaccinal. En présence de lymphocyte CD 4 excitent le potentiel cytolytique des CD 8 suite à la sécrétion des

cytokines IL-2 et INF- $\gamma$  et la mise en place des cellules T mémoires (**Plotkin et al., 2008**).

Le concept de la vaccination est basé sur le phénomène de rappel qui a lieu plus d'un mois après la primo-vaccination. La réponse immunitaire correspondant à l'administration secondaire de vaccin est plus rapide, plus efficace, plus intense, parce qu'elle est orchestrée par des cellules à mémoires et les effecteurs qui sont déjà produit lors de la réponse primaire. Lors de la seconde vaccination, les Ac sont produit rapidement et avec une haute affinité dont l'isotype le plus dominant est l'IgG, Il atteint des niveaux supérieurs par rapport à ceux produit lors de la réponse primaire. Les événements cellulaires les plus souvent sont intensifiées et accélérés pour empêcher l'apparition de tout signe clinique de l'infection et assurant une protection efficace à l'individu par l'élimination de l'antigène vaccinale.

## 6. Développement des vaccins antiviraux

À l'heure actuelle, le développement des vaccins viraux est assez vaste. La compréhension approfondie de notre système immunitaire et les remarquables innovations technologiques ont mené à la conception d'une myriade de vaccins viraux tels que les vaccins à ADN, ARN, des particules virales chimériques.

Selon **Plotin (2005)**, pour de nombreuses maladies, il n'y a pas de vaccins disponibles et de nouveaux virus vont certainement apparaître. S'ils sont disponibles, les vaccins ne pourront pas être efficaces à 100 % pour prévenir la maladie, ou encore leurs coûts pourraient être trop élevés pour une distribution mondiale, en particulier dans les pays en développement. De plus, il y a une demande croissante d'amélioration de l'innocuité des vaccins de la part des organisations de réglementation et les groupes anti-vaccinaux. En effet, certaines technologies posent des problèmes de sécurité dans les vaccins déjà homologués (**Nabel, 2013**). Par exemple, d'après l'**OMS (1982)** des effets secondaires de la paralysie ont été observés après la vaccination par voie orale contre le poliovirus. Par conséquent, certains des anciens vaccins, où leurs procédés de fabrication doivent être réexaminés afin de fournir des moyens plus sûr de protection immunitaire et de réduire le plus possible

les effets secondaires possibles.

Les connaissances croissantes sur l'immunologie combinées aux nouvelles technologies en biologie moléculaire peuvent jouer un rôle dans cette demande d'amélioration du profil d'innocuité d'un vaccin et ont fourni des outils pour de nouveaux modèles de vaccins. Par exemple, les vaccins recombinants y compris des PPV chimériques, et des vaccins à ADN peuvent être conçus pour minimiser ou éliminer la réversion de la virulence (**Rodrigues et al., 2015**).

### 6.1. Particules pseudo-virales chimériques

Les PPV font l'objet de recherches depuis près de deux décennies pour leur utilisation potentielle comme vaccins. Les PPV sont des structures qui se forment à la suite de l'expression simple de protéines structurales virales et qui ressemblent à des virus naturels, mais dépourvus de matériel génétique, ce qui les en fait des candidats idéaux comme antigènes vaccinaux (**Christine et al., 2016**).

Le système d'expression de baculovirus est utilisé avec les cellules d'insectes qui représentent leurs hôtes spécifiques pour produire des niveaux élevés de protéines recombinantes des PPV, dont il peut effectuer la plupart des modifications post-traductionnelles des cellules de mammifères telles que l'oligomérisation, phosphorylation, glycosylation, formation de liaisons disulfures et clivage protéolytique, en conservant ainsi l'activité biologique de la protéine originale (**Fuxiao et al., 2013**), il est donc évident de considérer ce système pour la production de ces particules. Le SEB est également très efficace pour produire de grandes quantités de PPV, et un nombre croissant de travaux axés sur la production et le processus de fabrication des PPV a commencé à s'accumuler (**Vicente et al., 2011 ; Roldão et al., 2010**). Cela comprend les travaux sur le Rotavirus (**Park et al., 2004**), le virus de l'immunodéficience humaine (**Pillay et Meyers, 2009**), le virus de la grippe (**Haynes, 2009**) et le virus Ebola (**Sun et al., 2009**).

Le principe de cette technique dépend en particulier sur les progrès de la technologie des ADN recombinants qu'ont facilité l'application du SEB, et ont permis d'exprimer simultanément de multiples protéines dans une seule infection (co-expression) ou bien utiliser plusieurs Baculovirus monocistroniques en plusieurs infections (co-infection) et de produire des protéines multimériques partageant la

similitude fonctionnelle avec leurs analogues naturels (Stanislav *et al.*, 2011).

Les Baculovirus ont montré une activité adjuvante, et s'ils ne sont pas éliminés ou inactivés, ils induiraient des effets synergiques indésirables sur la réponse immunologique à base de PPV cible (Vicente *et al.*, 2011). Par conséquent, avant que les PPV puissent être utilisés à des fins scientifiques et surtout médicales, ils doivent être biophysiquement ou biochimiquement séparés des Baculovirus (Mena *et al.*, 2011).

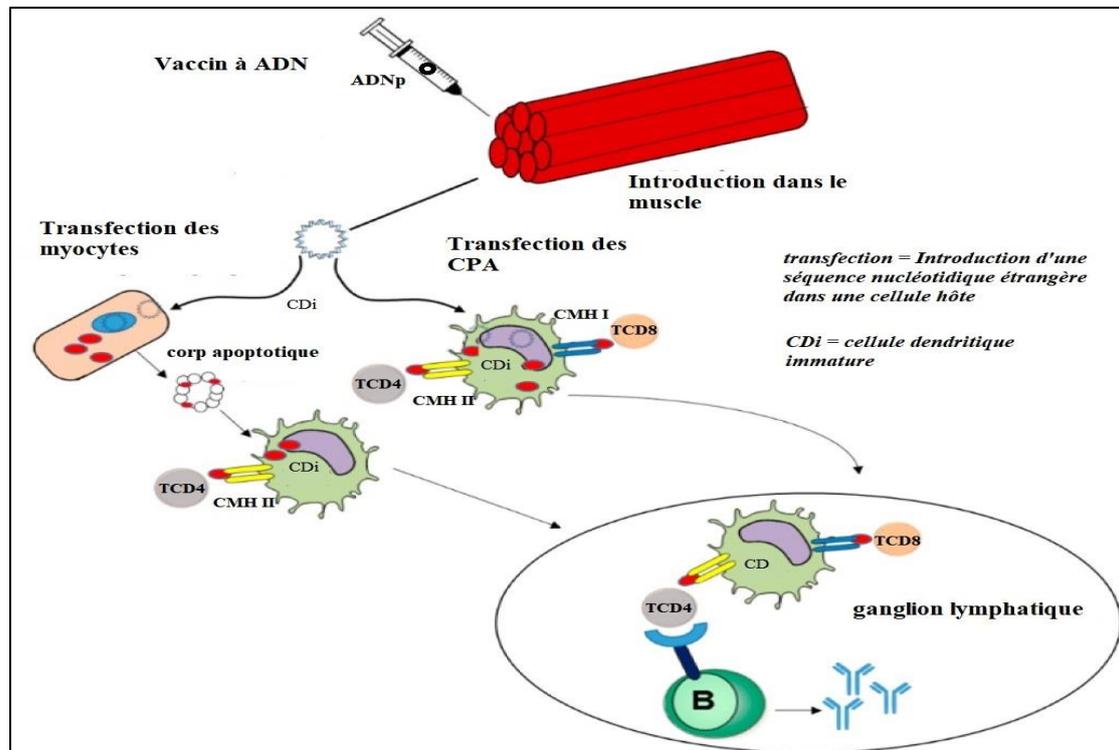
## 6.2. Vaccins à ADN

L'ADN en tant que plateforme vaccinale a fait son apparition au début des années 1990, lorsqu'il a été rapporté que l'administration d'ADN plasmidique dans la peau ou les muscles avait induit une réponse immunitaire contre les antigènes viraux et non-viraux (Villarreal *et al.*, 2013). Tang *et al* (1992) ont été les premiers à signaler que l'administration d'ADN dans la peau d'une souris pouvait provoquer des réactions d'anticorps contre l'Ag, mais Wang *et al* (1993) ont été les premiers à montrer des réactions immunitaires contre une infection virale chronique.

Comparativement aux vaccins conventionnels à base de protéines/peptides destinés à induire des réponses immunitaires adaptatives spécifiques à l'antigène, les vaccins à base d'ADN sont plus stables, plus économiques, plus faciles à fabriquer (Fioretti *et al.*, 2014), et grâce à l'utilisation de la biologie moléculaire et du génie génétique pour exploiter la puissance du système immunitaire, ont généré beaucoup d'excitation, dont la recherche sur la génération de la réponse immunitaire à la fois cellulaire et humorale contre de nombreuses infections virales chroniques est devenue l'objet de nombreux laboratoires.

L'administration d'un vaccin à ADN implique l'introduction directe dans les tissus appropriés d'un ADNp codant l'antigène contre lequel une réponse immunitaire est recherchée (Dominika et Matthias, 2014). L'introduction dans les tissus appropriés est effectuée par de multiples méthodes ; « Gene gun » est une méthode qui consiste à accélérer de façon balistique l'entrée de l'ADNp dans les cellules cibles en utilisant des microparticules d'or ou de tungstène comme porteurs, et de l'hélium comprimé comme accélérateur (Lewis et Babiuk, 1999).

Les injections intramusculaires et sous-cutanées visent principalement les myocytes et les kératinocytes respectivement, également les cellules présentatrices d'antigène résidant près du site d'injection (Marino *et al.*, 2011 ; Hengge *et al.*, 1995). La translocation de l'ADN vers le noyau qu'est suivie d'une transcription suivie et d'une traduction dans le cytoplasme (Bai *et al.*, 2017), et les événements classiques de la réponse ensuite ont lieu (Figure 28).



**Figure 28 :** Les vaccins à ADN induisent des réponses immunitaires adaptatives (Dominika et Matthias, 2014).

### 6.3. Vaccins à ARN

Le concept des vaccins à ARN synthétique n'est pas vraiment original, mais ingénieux. Dans un article publié il y a 30 ans, Wolff *et al* (1990) ont d'abord montré que l'injection de l'ARNm a conduit à l'expression de protéines chez les souris, au lieu d'appliquer l'antigène protéique. Les vaccins à ARN sont constitués de brins d'ARNm. Ils sont injectés dans le corps, habituellement à l'intérieur de nanoparticules lipidiques. Ces derniers fusionnent avec les cellules. Une fois à l'intérieur, la séquence d'ARN est traduite par des ribosomes pour produire une protéine endogènes chez le vacciné, semblable à une infection par un virus [12].

Mais dans l'ensemble, depuis 20 ans, l'impression prévalait que la production et la manipulation de vecteurs d'ARN synthétiques étaient difficiles en termes de complexité et de coût. Par conséquent, l'attention s'est concentrée sur la technologie de l'ADNp ou sur les vecteurs viraux recombinants (**Leitner et al., 1999**) cependant les essais sont toujours en cours d'évolution.

En revanche, la pandémie actuelle de COVID-19 due à un virus à ARN, qui a pris naissance à Wuhan, en Chine, a soulevé d'importantes préoccupations sociales, économiques en plus de problèmes médicaux directs. La propagation rapide du coronavirus (SRAS-CoV2) dans presque tous les pays du monde et l'incapacité de contenir les infections ont contribué à la peur et à la panique dans le monde entier (**Lundstrom, 2020**). Et bien qu'aucun vaccin à base d'ARN n'ait jamais été homologué, la menace de cette pandémie est un grand incitatif à accélérer les progrès des chercheurs [12].

# *Conclusion*

## **Conclusion**

Les virus sont des microorganismes, constitués par l'assemblage des macromolécules cellulaires (ADN, ARN) et d'autres spécifiquement virales (capside, enveloppe, anti-récepteurs) qui varient énormément dans leur nature et leur nombre à partir d'un agent viral à un autre. Aussi, les virus se présentent par des formes parfaitement convenables à leur action pathogène. Bien que ce type d'agents pathogènes a une architecture simplifiée, mais ils peuvent tout simplement franchir et infecter différentes espèces et particulièrement l'être humain, en causant des maladies dévastatrices voir même des cancers, qui affectent généralement sur tous les organes du corps humain.

Heureusement que, notre organisme dispose de multiples barrières physiques et mécaniques pour nous protéger contre les pathogènes présentes dans le milieu extérieur. De plus, il possède un appareil plus qualifié et performant qu'est le système immunitaire, il joue un rôle crucial dans la défense contre tout ce qui est reconnu comme non-soi. La réponse immunitaire innée de ce système nécessite un réseau complexe des interactions entre les différents acteurs immunitaires (des cellules, des molécules) pour limiter rapidement la propagation du virus et elle vise ultimement à l'installation de la réponse immunitaire adaptative. En réponse, le système adaptatif qu'est plus spécialisé dans l'élimination des virus grâce à la fonction efficace de ses composants qui prennent le relais de débarrasser spécifiquement le virus menaçant l'intégrité de notre organisme.

Malgré tous ces mécanismes de défense immunitaires antiviraux, un grand nombre des virus développent des stratégies pour échapper aux réponses immunitaires, permettant de persister dans l'hôte et poursuivre leurs l'infections donc l'évolution vers des pathologies plus graves. C'est la raison pour laquelle, la vaccination représente le concept le plus important non seulement pour réduire et éviter la propagation de plusieurs fléaux, mais elle empêche le plus souvent la prolifération de l'agent viral lors d'une vraie infection des personnes vaccinées, et elle induit des réactions immunitaires contre toute substance antigénique vaccinale de manière à promouvoir une mémoire immunitaire, vis-à-vis de l'agent vivant étrangère.

Grâce au développement de technologie et les progrès des différentes disciplines scientifiques qui permettent d'offrir des nouvelles explications et des idées ambitieuses dans la conception des vaccins. Aujourd'hui, les vaccins sont conçus sous-multiples formes et avec diverses compositions dans le but d'avoir une protection efficace et idéale de la santé publique.

Enfin, dans une étude ultérieure, il serait très intéressant de suivre la recherche vaccinale non seulement pour développer des nouveaux vaccins à fin d'éradiquer définitivement d'autres maladies, mais aussi à améliorer l'efficacité, l'immunogénicité et de minimiser la gravité des préparations vaccinales qui existent déjà en raison d'éliminer l'apparition des manifestations indésirables. On souhaite que notre pays préserver et développer son excellence scientifique dans ce domaine stratégique des vaccins plus développés.

# *Références bibliographiques*

## Références bibliographiques

- A. Mammette** , 2002. Virologie médicale, **2nd ed.** *Presses Universitaires Lyon*, lyon.782
- Abdul-Cader, M.S., Amarasinghe, A., Abdul-Careem, M.F.**, 2016. Activation of toll-like receptor signaling pathways leading to nitric oxide-mediated antiviral responses. *Arch. Virol.* **161**, 2075–2086. <https://doi.org/10.1007/s00705-016-2904-x>
- Abel, A.M., Yang, C., Thakar, M.S., Malarkannan, S.**, 2018. Natural Killer Cells: Development, Maturation, and Clinical Utilization. *Front. Immunol.* **9**, 1869. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01869>
- Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Shiv Pillai**, 2018. Cellular and Molecular Immunology, **7th ed.** *elsevier*, philadelphia.
- Agrawal, P., Nawadkar, R., Ojha, H., Kumar, J., Sahu, A.**, 2017. Complement Evasion Strategies of Viruses: An Overview. *Front Microbiol* **8**, 1117. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01117>
- Alain Chevailler**, 2004. Place et exploration de la reponse immunitaire adaptative humorale dans les mecanismes de defense anti-infectieux. *Revue Franoise des Laboratoires* **5**, 23–35.
- Alberts, B.**, 2015. Molecular biology of the cell, Sixth edition. *Garland Science, Taylor and Francis Group*, New York, NY.
- Amandine GALES**, 2009. Rôle central des monocytes macrophages dans la défense anti-infectieux, implication de la polarisation M2 et des marqueurs associés Dectine-1, Récepteur Mannose et Interleukine. *Toulouse III - Paul Sabatier*, Toulouse.
- Ari Helenius**, 2007. Virus entry and uncoating, **5th ed.** *Lippincott Williams & Wilkins*, Philadelphia.
- Armand Bensussan, Bernard Bizzini, Philippe Pouletty, Robert C. Gallo, Daniel Zagury**, 2008. Les kinoïdes Une nouvelle génération de vaccins thérapeutiques. *MEDECINE SCIENCES* **24**, 306–313.
- Arnold S. Monto**, 2002. Epidemiology of Viral Respiratory Infections. *THE AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE* **112**, 4–12.
- Atri, C., Guerfali, F., Laouini, D.**, 2018. Role of Human Macrophage Polarization in Inflammation during Infectious Diseases. *IJMS* **19**, 1801. <https://doi.org/10.3390/ijms19061801>
- B Charley, H Laude**, 1992. Interactions virus-lymphocytes pour la production d'interféron- $\alpha$ . *Annales de Recherches Vétérinaires* **23**, 318–322.
- Bachelerie, F., Ben-Baruch, A., Burkhardt, A.M., Combadiere, C., Farber, J.M., Graham, G.J., Horuk, R., Sparre-Ulrich, A.H., Locati, M., Luster, A.D., Mantovani, A., Matsushima, K., Murphy, P.M., Nibbs, R., Nomiya, H.**

- Power, C.A., Proudfoot, A.E.I., Rosenkilde, M.M., Rot, A., Sozzani, S., Thelen, M., Yoshie, O., Zlotnik, A.,** 2014. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXIX. Update on the Extended Family of Chemokine Receptors and Introducing a New Nomenclature for Atypical Chemokine Receptors. *Pharmacol Rev* **66**, 1–79. <https://doi.org/10.1124/pr.113.007724>
- Bai, Haiqing, Gillian M. Schiralli Lester, Laura C. Petishnok, and David A. Dean.** (December 22, 2017) “Cytoplasmic Transport and Nuclear Import of Plasmid DNA.” *Bioscience Reports* **37**, no. **6**: BSR20160616. <https://doi.org/10.1042/BSR20160616>
- Bastola, Rakesh, Gyubin Noh, Taekwang Keum, Santosh Bashyal, Jo-Eun Seo, Jaewoong Choi, Yeonsu Oh, YoungSik Cho, and Sangkil Lee.** (November 2017) “Vaccine Adjuvants: Smart Components to Boost the Immune System.” *Archives of Pharmacal Research* **40**, no. **11**: 1238–48. <https://doi.org/10.1007/s12272-017-0969-z>
- Baxter, D.,** 2007. Active and passive immunity, vaccine types, excipients and licensing. *Occupational Medicine* **57**, 552–556. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqm110>
- Beijerinck M.W.,** 1942. Concerning a contagium vivum fluidum as cause of the spot disease of tobacco leaves. *Phytopathological Classics* **7**, 33–52.
- Bendelac, A., Savage, P.B., Teyton, L.,** 2007. The Biology of NKT Cells. *Annu. Rev. Immunol.* **25**, 297–336. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.25.022106.141711>
- Bergamaschi, A., David, A., Pancino, G.,** 2011. Les interactions complexes entre le virus de l’immunodéficience humaine et les macrophages **15**, 13.
- Bernard Bonnotte, Michael Gough, Vy Phan, Atique Ahmed, Heung Chong, Francois Martin, Richard Vile** (May 2003) “700. Intradermal Injection, as Opposed to Subcutaneous Injection, Enhances Immunogenicity and Suppresses Tumorigenicity of Tumor Cells.” *Molecular Therapy* **7**, no. **5**: S270–71. [https://doi.org/10.1016/S1525-0016\(16\)41142-1](https://doi.org/10.1016/S1525-0016(16)41142-1)
- Bewley, M., Springer, K., Zhang, Y.-B., Freimuth, P.,** 1999. Structural analysis of the mechanism of adenovirus binding to Its human cellular receptor CAR. *Sciencemag* **286**, 1579–1583.
- Blazquez, A.-B., Escribano-Romero, E., Merino-Ramos, T., Saiz, J.-C., MartÃ-n-Acebes, M.A.,** 2014. Stress responses in flavivirus-infected cells: activation of unfolded protein response and autophagy. *Front. Microbiol.* **5**. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00266>
- Borde, C., Maréchal, V., Barnay-Verdier, S.,** 2009. Apport de la biologie moléculaire dans l’identification de nouveaux virus. *Revue Francophone des Laboratoires* 2009, 29–37. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(09\)70307-7](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(09)70307-7)
- Bottermann, M., James, L.C.,** 2018. Intracellular Antiviral Immunity. *Adv. Virus Res.* **100**, 309–354. <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2018.01.002>

- Bottino, C., Castriconi, R., Moretta, L., Moretta, A.,** 2005. Cellular ligands of activating NK receptors. *Trends in Immunology* **26**, 221–226. <https://doi.org/10.1016/j.it.2005.02.007>
- Brandstadter, J.D., Yang, Y.,** 2011. Natural Killer Cell Responses to Viral Infection. *J Innate Immun* **3**, 274–279. <https://doi.org/10.1159/000324176>
- Brewer, J.** (January 15, 2006) “(How) Do Aluminium Adjuvants Work?” *Immunology Letters* **102**, no. **1**: 10–15. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2005.08.002>
- Bruslind, L.,** n.d. *General Microbiology* **206**.
- C. A. Mims, B. R. McAuslan, Frank J. Fenner,** 1974. *The Biology of Animal Viruses*, 2nd ed, *Acedemic press*. New York.
- Canoui, E., and O. Launay.** (January 2019) “Histoire et principes de la vaccination.” *Revue des Maladies Respiratoires* **36**, no. **1**: 74–81. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2018.02.015>
- Carbone, F.R., Heath, W.R.,** 2003. The role of dendritic cell subsets in immunity to viruses. *Current Opinion in Immunology* **15**, 416–420. [https://doi.org/10.1016/S0952-7915\(03\)00074-8](https://doi.org/10.1016/S0952-7915(03)00074-8)
- Carlos Urmacher,** 1990. histology of normal skin. *Histologie for Pathologists* **14**, 671–686.
- Carter, J.B., Saunders, V.A.,** 2007. *Virology: principles and applications*. *John Wiley Sons, Chichester, England; Hoboken, NJ*.
- Cedric A. Mims,** 1993. *Medical Microbiology*, 1st ed. Mosby-Year Book, Maryland Heights.
- Chakravarti, A., Allaey, I., Poubelle, P.E.,** 2007. Neutrophile et immunité: Est-ce inné ou acquis? *Med Sci (Paris)* **23**, 862–867. <https://doi.org/10.1051/medsci/20072310862>
- Chan, V.F., Black, F.L.,** 1970. Uncoating of Poliovirus by Isolated Plasma Membranes. *Journal of Virology* **5**, 309–312. <https://doi.org/10.1128/JVI.5.3.309-312.1970>
- Charles A. Janeway, Kenneth Murphy, Paul Travers, Mark Walport ,**2009. *Immunobiologie*, 3rd ed. *De boeck*, Bruxelles.
- Charlotte Abrial,** 2014. Caractérisation de la polarisation des macrophages pulmonaires humains et voies de régulation. *Versailles-Saint Quentin, Yvelines*.
- Christelle Faveeuw,** 2006. Etude du mode d’activation des lymphocytes T Natural killer : apport du modèle de la schistosomie expérimentale murine. *Lille I, Lille*.
- Clark, H Fred, Paul A. Offit, Stanley A. Plotkin, and Penny M. Heaton.** “The New Pentavalent Rotavirus Vaccine Composed of Bovine (Strain WC3) -Human Rotavirus Reassortants:” *The Pediatric Infectious Disease Journal* **25**, no.7 (July 2006):577–83. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000220283.58039.b6>

- Colonna, M., Trinchieri, G., Liu, Y.-J.**, 2004. Plasmacytoid dendritic cells in immunity. *Nat Immunol* **5**, 1219–1226. <https://doi.org/10.1038/ni1141>
- David Baxter**, 2007. Active and passive immunity, vaccine types, excipients and licensing. *Occupational Medicine* **57**, 552–556. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqm110>
- David white, Frank fenner**, 1994. medical virology, 4th ed. *academic press*, california.
- Davis, stanley**. “Nasal Vaccines” **51** (2001): 21–42. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(01\)00162-4](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(01)00162-4)
- Delphine Guipouy**, 2017. Exploration fonctionnelle de l’activité cytotoxique de lymphocytes T humains en contexte de pathologie et de thérapie.
- Demaret, J., n.d.** 2017. Altérations des polynucléaires neutrophiles au cours des états septiques sévères 254.
- Denis, François, Sophie Alain, and Marie-Cécile Ploy.** (April 2007) “Nouvelles voies d’administration : vaccinations par voie épidermique, intradermique, muqueuse.” *médecine/sciences* **23**, no. **4**: 379–85. <https://doi.org/10.1051/medsci/2007234379>
- Dianzani, F., Baron, S.**, 1996. Nonspecific Defenses, Medical Microbiology. **4th edition**. *University of Texas Medical Branch at Galveston*.
- Dimmock, N.J., Easton, A.J., Leppard, K.N.**, 2016. Introduction to modern virology, **Seventh edition**. *John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, NJ, USA*.
- Dimmock, N.J.**, n.d. Introduction to Modern Virology 543.
- Dupont, C., n.d.** Les granulocytes neutrophiles : morphologie, fonctions et méthodes de quantification dans l’espèce bovine 86.
- E. Canouïa, O. Launaya**, 2019. Histoire et principes de la vaccination. *Revue des Maladies Respiratoires* **36**, 74–81. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2018.02.015>
- Ehrenfeld, Ellie, John Modlin, and Konstantin Chumakov.** “Future of Polio Vaccines.” *Expert Review of Vaccines* **8**, no. **7** (July 2009): 899–905. <https://doi.org/10.1586/erv.09.49>
- Farges, M.-C., Lamas, B., Mahbouli, S., Khalil, A., Vasson, M.-P.**, 2015. La leptine : un modulateur de l’activité des cellules Natural Killer ? *Nutrition Clinique et Métabolisme* **29**, 12–25. <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2014.10.002>
- Federico Perdomo-Celis, Natalia A. Taborda, Maria T. Rugeles**, 2019. CD8+ T-cell response to HIV infection in the era of antiretroviral therapy. *Frontiers in Immunology* **12**. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01896>
- Fenner, Frank, Donald Ainslie henderson, Isao Arita, Zdenek Jezek, and Ivan Danilovich Ladnyi.** *Smallpox and Its Eradication*. Vol. **6**. Geneva: World health organisation, 1988.
- Fioretti, Daniela, Sandra Iurescia, and Monica Rinaldi.** (December 13, 2013)

- “Recent Advances in Design of Immunogenic and Effective Naked DNA Vaccines Against Cancer.” *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery* **9**, no. **1**: 66–82. <https://doi.org/10.2174/1574891X113089990037>
- Flint, Jane, Vincent Racaniello, Glenn Rall, Anna Marie Skalka, and Lynn Enquist.** *Principles of Virology*. 4th ed. Vol. **2**. Washington, DC 20036-2904, USA: American Society for Microbiology, 2015.
- Fred Zepp**, 2016. Principles of Vaccination, in: Vaccine Design. *Sunil*, New York, pp. 57–82.
- French, A.R., Yokoyama, W.M.**, 2003. Natural killer cells and viral infections. *Current Opinion in Immunology* **15**, 45–51. <https://doi.org/10.1016/S095279150200002X>
- Frösner, Gert, Robert Steffen, and Christian Herzog.** (November 1, 2009) “Virosomal Hepatitis A Vaccine: Comparing Intradermal and Subcutaneous With Intramuscular Administration.” *Journal of Travel Medicine* **16**, no. **6**: 413–19. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8305.2009.00351.x>
- García-Sastre, A.**, 2017. Ten Strategies of Interferon Evasion by Viruses. *Cell Host & Microbe* **22**, 176–184. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.07.012>
- Georgel, P., Bahram, S.**, 2006. Immunité innée antivirale : Rôle des mécanismes Toll-dépendants et Toll-indépendants. *Med Sci (Paris)***22**, 961–968. <https://doi.org/10.1051/medsci/20062211961>
- Greber, U., Willetts, M., Webster, P.**, 1993. Stepwise dismantling of adenovirus 2 durhg entry into cell. *Cell Press* **75**, 477–486.
- Guillet, J.**, 2000. Les mécanismes d’échappement viraux. *Med Sci (Paris)* **16**, 874. <https://doi.org/10.4267/10608/1751>
- Hamborsky, Jennifer, and Andrew Kroger.** 2015 *Epidemiology and Prevention of Vaccin-Preventable Diseases*. 13th ed. Washington D.C: U.S.Department of Health and Human Services.
- Harrison, S.C.**, 2008. Viral membrane fusion. *Nat Struct Mol Biol* **15**, 690–698. <https://doi.org/10.1038/nsmb.1456>
- Hartmann, G.**, 2017. Nucleic Acid Immunity, in: Advances in Immunology. Elsevier, pp. 121–169. <https://doi.org/10.1016/bs.ai.2016.11.001>
- Haynes, Joel R.** (April 2009) “Influenza Virus-like Particle Vaccines.” *Expert Review of Vaccines* **8**, no. **4**: 435–45. <https://doi.org/10.1586/erv.09.8>
- Hengge, Ulrich R., Edward F. Chan, Ruth A. Foster, Patricia S. Walker, and Jonathan C. Vogel.** (June 1995) “Cytokine Gene Expression in Epidermis with Biological Effects Following Injection of Naked DNA.” *Nature Genetics* **10**, no. **2**: 161–66. <https://doi.org/10.1038/ng0695-161>
- Hidari, K.I.P.J., Yamaguchi, M., Ueno, F., Abe, T., Yoshida, K., Suzuki, T.**, 2013. Influenza virus utilizes N-linked sialoglycans as receptors in A549 cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **436**, 394–399.

<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.05.112>

- Hobernik, Dominika, and Matthias Bros.** (November 15, 2018) “DNA Vaccines—How Far From Clinical Use?” *International Journal of Molecular Sciences* **19**, no. **11**: 3605. <https://doi.org/10.3390/ijms19113605>
- Ioanna E. Galani, Evangelos Andreakos<sup>1</sup>,** 2015. Neutrophils in viral infections: Current concepts and caveats. *Journal of Leukocyte Biology* **98**, 557–564. <https://doi.org/10.1189/jlb.4VMR1114-555R>
- Ishikawa, H., K. Tanaka, Y. Maeda, Y. Aiba, A. Hata, N. M. Tsuji, Y. Koga, and T. Matsumoto.** (July 2008) “Effect of Intestinal Microbiota on the Induction of Regulatory CD25 CD4 T Cells.” *Clinical & Experimental Immunology* **153**, no. **1**: 127–35. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2008.03668.x>
- J. Barker, D. Stevens, S.F. Bloomfield,** 2001. Spread and prevention of some common viral infections in community facilities and domestic homes. *Journal of Applied Microbiology* **91**, 7–21.
- Jean-claude, N., Vincent Maréchal,** 1996. Les infections virales persistantes. *Pour la science* **228**, 52–59.
- Jean-Marie Hureau, Henri Agut, Anne-Marie Fillet, Vincent Calvez, Vincent Thibault, Agnès Gautheret, Anne-Geneviève Marcelin, Claire Deback,** 2008. Virologie.
- Jennifer Louten, Reynolds, N.,** 2016. Essential human virology. *Elsevier, Academic Press, London; New York.*
- Jensen, S., Thomsen, A.R.,** 2012. Sensing of RNA Viruses: a Review of Innate Immune Receptors Involved in Recognizing RNA Virus Invasion. *Journal of Virology* **86**, 2900–2910. <https://doi.org/10.1128/JVI.05738-11>
- Jérémie Martinet,** 2012. Cellules dendritiques plasmocytoïdes et infections virales :rôle physiopathologique et potentiel vaccinal. *Grenoble, Grenoble.*
- Jiang, Q.-X.,** 2019. Structural Variability in the RLR-MAVS Pathway and Sensitive Detection of Viral RNAs. *Med Chem***15**, 443–458. <https://doi.org/10.2174/1573406415666181219101613>
- Jie Xu, Yan Sun, Yize Li, Gordon Ruthel, Susan R. Weiss, Arjun Raj, Daniel Beiting, Carolina B. López,** 2017. Replication defective viral genomes exploit a cellular pro-survival mechanism to establish paramyxovirus persistence. *Nature communications* **8**. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00909-6>
- John Maurice,** 2009. State of the world’s vaccines and immunization. *World Health Organization* **3**.
- John Sidney Oxford, Paul Kellam, Leslie Harold Collier,** 2016. Human Virology, 5th ed. *oxford, philadelphia.*
- Jose Maria Navarro, Mercedes Perez-Ruiz,** 2011. Antiviral Immunity. *Current Immunology Reviews* **7**, 19–24. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2007.03.001>

- Joshua M. Thurman, V. Michael Holers**, 2006. The Central Role of the Alternative Complement Pathway in Human Disease. *The Journal of Immunology* **176**, 1305–1310.
- Julie Demaret**, 2016. Altérations des polynucléaires neutrophiles au cours des états septiques sévères. *Claude Bernard Lyon 1*, Lyon.
- Ken S. Rosenthal, Patrick R. Murray, Michael A. Pfaller**, 2016. Medical Microbiology, 8th ed. *elsevier*, philadelphia.
- Kenneth I. Berns**, 1990. Parvovirus Replication. *Microbiological reviews* **54**, 316–329.
- Kettani, A.E., Jeddane, L., Amenzoui, N., Bousfiha, A.A.**, 2018. Antiviral immune responses: -an overview- **8**.
- Klimpel, G.R.**, 1996. Immune Defenses, in: Baron, S. (Ed.), Medical Microbiology. University of Texas Medical Branch at Galveston, Galveston (TX).
- Kramer, R., Schaber, M., Skalka, A., Ganguly, K., Wong-Staal, F., Reddy, E.**, 1986. HTLV-III gag protein is processed in yeast cells by the virus pol-protease. *Science* **231**, 1580–1584. <https://doi.org/10.1126/science.2420008>
- Kristina A. Stoermer, Thomas E. Morrison**, 2011. Complement and viral pathogenesis. *Virology* **411**, 362–373. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2010.12.045>
- Kurono, Yuichi, Masafumi Yamamoto, Kohtaro Fujihashi, Satoru Kodama, Masashi Suzuki, Goro Mogi, Jerry R. McGhee, and Hiroshi Kiyono**. (July 1999) “Nasal Immunization Induces *Haemophilus Influenzae*– Specific Th1 and Th2 Responses with Mucosal IgA and Systemic IgG Antibodies for Protective Immunity.” *The Journal of Infectious Diseases* **180**, no. **1**: 122–32. <https://doi.org/10.1086/314827>
- Kutter, J.S., Spronken, M.I., Fraaij, P.L., Fouchier, R.A., Herfst, S.**, 2018. Transmission routes of respiratory viruses among humans. *Current Opinion in Virology* **28**, 142–151. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2018.01.001>
- Lam, V.C., Lanier, L.L.**, 2017. NK cells in host responses to viral infections. *Current Opinion in Immunology* **44**, 43–51. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2016.11.003>
- Lamps, L.W.**, 2010. Surgical Pathology of the Gastrointestinal System: Bacterial, Fungal, Viral, and Parasitic Infections. *Springer US*, New York, NY. <https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0861-2>
- Laura D Kramer, n.d.** Présentation des infections virales. *Le Manuel MSD* **2**, 225–229.
- Lechevalier H.**, 1972. Dmitri Iosifovich Ivanovski. *Bacteriological Reviews* **36**, 135–145.
- Lecoq, H.**, 2001. Découverte du premier virus, le virus de la mosaïque du tabac : 1892 ou 1898 ? Comptes Rendus de l'Académie des Sciences - Series III - *Sciences de la Vie* **324**, 929–933. [https://doi.org/10.1016/S0764-4469\(01\)01368-3](https://doi.org/10.1016/S0764-4469(01)01368-3)

- Leitner, Wolfgang W., Han Ying, and Nicholas P. Restifo.** (December 1999) “DNA and RNA-Based Vaccines: Principles, Progress and Prospects.” *Vaccine* **18**, no. 9–10: 765–77. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(99\)00271-6](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(99)00271-6)
- Lester, S.N., Li, K.,** 2014. Toll-like receptors in antiviral innate immunity. *J. Mol. Biol.* **426**, 1246–1264. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2013.11.024>
- Levinson, W.,** 2014. Review of medical microbiology and immunology, 13th ed. *McGraw-Hill Education*.
- Lewis, P Jeff.** “DNA vaccines: a review.” *DNA vaccines*, n.d., **60**.
- Lisa A. Chakrabarti,** 2012. Vers une reconnaissance du rôle des lymphocytes T CD4 dans le contrôle des infections virales. *Virologie* **16**, 271–275. <https://doi.org/1684/vir.2012.0459>
- Liu, Fuxiao, Xiaodong Wu, Lin Li, Zengshan Liu, and Zhiliang Wang.** (August 2013) “Use of Baculovirus Expression System for Generation of Virus-like Particles: Successes and Challenges.” *Protein Expression and Purification* **90**, no. 2: 104–16. <https://doi.org/10.1016/j.pep.2013.05.009>
- Louten, J., Reynolds, N.,** 2016. Essential human virology. Elsevier, Academic Press, London; New York.
- Luc Van Kaer,** 2007. NKT cells: T lymphocytes with innate effector functions. *Current Opinion in Immunology* **19**, 354–364. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2007.03.001>
- Lundstrom, Kenneth.** (May 3, 2020) “Coronavirus Pandemic—Therapy and Vaccines.” *Biomedicines* **8**, no. 5 : 109. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8050109>
- M. HAOUES, M. ESSAFI,** 2012. Le macrophage: chef d’orchestre de l’immunité anti-tuberculeuse. *Archives de l’Institut Pasteur de Tunis* **89**, 1–4.
- Malmgaard, L., Melchjorsen, J., Bowie, A.G., Mogensen, S.C., Paludan, S.R.,** 2004. Viral Activation of Macrophages through TLR-Dependent and -Independent Pathways. *J Immunol* **173**, 6890–6898. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.11.6890>
- Mammette, A.,** 2002. Virologie médicale. Presses Universitaires Lyon.
- Mandelboim, O., Lieberman, N., Lev, M., Paul, L., Arnon, T.I., Bushkin, Y., Davis, D.M., Strominger, J.L., Yewdell, J.W., Porgador, A.,** 2001. Recognition of haemagglutinins on virus-infected cells by NKp46 activates lysis by human NK cells. *Nature* **409**, 1055–1060. <https://doi.org/10.1038/35059110>
- Marino, M, F Scuderi, C Provenzano, and E Bartocconi.** (February 2011) “Skeletal Muscle Cells: From Local Inflammatory Response to Active Immunity.” *Gene Therapy* **18**, no. 2: 109–16. <https://doi.org/10.1038/gt.2010.124>.
- Mark, A.** “Subcutaneous versus Intramuscular Injection for Booster DT Vaccination of Adolescents.” *Vaccine* **17**, no. 15–16 (April 9, 1999): 2067–72. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(98\)00410-1](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(98)00410-1).

- Marlowe S Tessmer, Ayesha Fatima, Christophe Paget, Francois Trottein, Laurent Brossay**, 2009. NKT cell immune responses to viral infection. *Expert Opinion* **13**, 153–162. <https://doi.org/10.1517/14712590802653601>
- Martin, B., Decroly, É.**, 2018. Mécanismes d'échappement des filovirus à l'immunité innée. *Med Sci (Paris)* **34**, 671–677. <https://doi.org/10.1051/medsci/20183408013>
- Martinet, J., n.d.** Cellules dendritiques plasmocytoides et infections virales: rôle physiopathologique et potentiel vaccinal 148.
- Matthew Collin, Venetia Bigley**, 2018. Human dendritic cell subsets: an update. *Immunology* **154**, 3–20. <https://doi.org/10.1111/imm.12888>
- Meissner, H.C.**, 2014. How are respiratory viruses transmitted? **2**.
- Melanie L. Hart, Farhad B Hashemi, Gene G Olinger, Muhd Saifuddin**, 2001. The Role of the Complement System in Virus Infections. *Current topics in microbiology and immunology* **260**, 229–45. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-05783-4\\_12](https://doi.org/10.1007/978-3-662-05783-4_12)
- Men, Ruhe, Michael Bray, Debbie Clark, Robert M Chanock, and Ching-Juh Lai.** “Dengue Type 4 Virus Mutants Containing Deletions in the 3J Noncoding Region of the RNA Genome: Analysis of Growth Restriction in Cell Culture and Altered Viremia Pattern and Immunogenicity in Rhesus Monkeys.” *J. VIROL.* **70** (1996): 8.
- Mena, Jimmy A, and Amine A Kamen.** “Insect Cell Technology Is a Versatile and Robust Vaccine Manufacturing Platform.” *Expert Review of Vaccines* **10**, no. 7 (July 2011): 1063–81. <https://doi.org/10.1586/erv.11.24>.
- Meriam Haoues, Makram Essafi**, 2012. The macrophage: chief of tuberculosis immune response. *Archives de l'Institut Pasteur* **89**, 1–4.
- Méthot, P.-O.**, 2016. Writing the history of virology in the twentieth century: Discovery, disciplines, and conceptual change. *Studies in History and Philosophy of Science Biological and Biomedical Sciences* **59**, 145–153. <https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2016.02.011>
- Minor, Philip D.** (May 2015). “Live Attenuated Vaccines: Historical Successes and Current Challenges.” *Virology*: 379–92. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.03.032>.
- Mócsai, A.**, 2013. Diverse novel functions of neutrophils in immunity, inflammation, and beyond. *The Journal of Experimental Medicine* **210**, 1283–1299. <https://doi.org/10.1084/jem.20122220>
- Morrow, John, ed.** *Vaccinology. 2012: Principles and Practice*. Chichester, West Sussex: Wiley-Blackwell.
- Mowat, ALLAN McL., Lucy A. Parker, Helen Beacock-Sharp, Owain R. Millington, and Fernando Chirido.** (December 2004). “Oral Tolerance: Overview and Historical Perspectives.” *Annals of the New York Academy of Sciences* 1029, no. 1 1–8. <https://doi.org/10.1196/annals.1309.001>.

- Murhammer, D.W.**, 2016. *Baculovirus and Insect Cell Expression Protocols*, **2nd ed.** Humana Press Inc, Totowa.
- Murphy, F.A., Fauquet, C.M., Bishop, D.H.L., Ghabrial, S.A., Jarvis, A.W., Martelli, G.P., Mayo, M.A., Summers, M.D.**, 2012. *Virus Taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses*. Springer Science & Business Media.
- Murphy, K., Weaver, C.**, 2016. *Janeway's immunobiology*, **9th edition**. ed. Garland Science/Taylor & Francis Group, LLC, New York, NY.
- N.L. Messina, P. Zimmermann, N. Curtis**, 2019. The impact of vaccines on heterologous adaptive immunity. *Clinical Microbiology and Infection*. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.02.016>
- Nabel, Gary J.** (February 7, 2013). "Designing Tomorrow's Vaccines." *New England Journal of Medicine* 368, no. 6 551–60. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1204186>.
- Naumenko, V., Turk, M., Jenne, C.N., Kim, S.-J.**, 2018. Neutrophils in viral infection. *Cell Tissue Res* **371**, 505–516. <https://doi.org/10.1007/s00441-017-2763-0>
- Neal Nathanson** ,2007. *Viral pathogenesis and immunity.*, **2nd ed.** *academic press*, california.
- Neil R.Blacklow, Harry B.Greenberg**, 1991. Viral Gastroenteritis. *The new england journal of medicine* **325**, 252–264.
- Norkin, L.C.**, 2010. *Virology: molecular biology and pathogenesis*. *ASM Press*, Washington, DC.
- O'Hagan, Derek T.** (October 2007). "MF59 Is a Safe and Potent Vaccine Adjuvant That Enhances Protection against Influenza Virus Infection." *Expert Review of Vaccines* 6, no. 5: 699–710. <https://doi.org/10.1586/14760584.6.5.699>.
- Park, J., Kim MG, Shim G**, 2016. Lipid-based antigen delivery systems. *J Pharm Investig* **46**, 295–304.
- Patrick Berche**, 2007. *Une histoire des microbes*, **1st ed.** *John libbey eurotext*, Paris.
- Pereira, L., Maidji, E., McDonagh, S., Tabata, T.**, 2005. Insights into viral transmission at the uterine–placental interface. *Trends in Microbiology* **13**, 164–174. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2005.02.009>
- Perry, Marta, and Anthony Whyte.** "Immunology of the Tonsils." *immunology today*, n.d., **8**.
- Peter J. Lachmann, Alexandra Davies**, 1997. Complement and immunity to viruses. *Immunological Reviews* **159**, 69–77.
- Peter M. Howley, David Mahan Knipe**, 2007. *Fields' Virology*, **5th ed.** *Wolters Kluwer Health*, philadelphia.

- Petitdemange, C., n.d.** Etude des cellules NK au cours des infections par le virus du Chikungunya et le virus de la Dengue 234.
- PhD, P.R.M., PhD, K.S.R., MD, M.A.P., 2015.** Medical Microbiology. *Elsevier Health Sciences*.
- Pierre Golstein, 1995.** Deux mécanismes moléculaires pour la cytotoxicité T: perforine/granzymes et Fas. *médecine/sciences* **11**, 99–104.
- Pillay, Sirika, Ann Meyers, Anna-Lise Williamson, and Edward P. Rybicki.** (July 2009):. “Optimization of Chimeric HIV-1 Virus-like Particle Production in a Baculovirus-Insect Cell Expression System.” *Biotechnology Progress* **25**, no. 4 1153–60. <https://doi.org/10.1002/btpr.187> .
- Plotkin, Stanley A.** (April 2005). “Vaccines: Past, Present and Future.” *Nature Medicine* **11**, no. S4: S5–11. <https://doi.org/10.1038/nm1209>.
- Ramos, H.J., Gale, M., 2011.** RIG-I like receptors and their signaling crosstalk in the regulation of antiviral immunity. *Current Opinion in Virology* **1**, 167–176. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2011.04.004>
- Reizis, B., 2019.** Plasmacytoid Dendritic Cells: Development, Regulation, and Function. *Immunity* **50**, 37–50. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.12.027>
- Ribadeau-Dumas, F., Dacheux, L., Bourhy, H., 2013.** La rage. *Med Sci (Paris)* **29**, 47–55. <https://doi.org/10.1051/medsci/2013291013>
- Richard Wyatt, Joseph Sodroski, 1998.** the HIV-1 Envelope Glycoproteins: Fusogens, Antigens, and immunogens. *Sciencemag* **280**, 1884–1888.
- Riedel, S., Hobden, J.A., Miller, S., Morse, S.A., Mietzner, T.A., Detrick, B., Mitchell, T.G., Sakanari, J.A., Hotez, P., Mejia, R., n.d.** Jawetz Melnick & Adelbergs Medical Microbiology, *Twenty-Eighth* Edition 827.
- Robert L. Hirsch, 1982.** The Complement System: Its Importance in the Host Response to Viral Infection. *Microbiological reviews* **46**, 71–85.
- Rodrigues, Ana F., Hugo R. Soares, Miguel R. Guerreiro, Paula M. Alves, and Ana S. Coroadinha.** (September 2015) “Viral Vaccines and Their Manufacturing Cell Substrates: New Trends and Designs in Modern Vaccinology.” *Biotechnology Journal* **10**, no. 9: 1329–44. <https://doi.org/10.1002/biot.201400387>.
- Rodriguez, K.R., Bruns, A.M., Horvath, C.M., 2014.** MDA5 and LGP2: Accomplices and Antagonists of Antiviral Signal Transduction. *Journal of Virology* **88**, 8194–8200. <https://doi.org/10.1128/JVI.00640-14>
- Roldão, António, Maria Candida M Mellado, Leda R Castilho, Manuel JT Carrondo, and Paula M Alves.** (October 2010) “Virus-like Particles in Vaccine Development.” *Expert Review of Vaccines* **9**, no. 10: 1149–76. <https://doi.org/10.1586/erv.10.115>.
- Rouse, B.T., Sehrawat, S., 2010.** Immunity and immunopathology to viruses: what decides the outcome? *Nat Rev Immunol* **10**, 514–526.

<https://doi.org/10.1038/nri2802>

- Ryu, J.-H., Kim, C.-H., Yoon, J.-H.**, 2010. Innate immune responses of the airway epithelium. *Mol. Cells* **30**, 173–183. <https://doi.org/10.1007/s10059-010-0146-4>
- Sahoo, B.R.**, 2020. Structure of fish Toll-like receptors (TLR) and NOD-like receptors (NLR). *Int. J. Biol. Macromol.* <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.07.293>
- Sajjan, U.S.**, 2013. Susceptibility to viral infections in chronic obstructive pulmonary disease: role of epithelial cells. *Curr Opin Pulm Med* **19**, 125–132. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e32835cef10>
- Sallusto, F., Lenig, D., Forster, R. (1999)**. Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions; *Nature* **401**: 708-12.
- Samantha R.Furr, IanMarriott**, 20 June2012. Viral CNS infections: role of glial pattern recognition receptors in neuroinflammation. *Frontiers in Microbiology* **3**, 112. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00201>
- Samuel Baron**, 1996. Medical Microbiology, **4th ed.** *The University of Texas Medical Branch at Galveston, Texas.*
- Sano, Kaori, Akira Aina, Tadaki Suzuki, and Hideki Hasegawa.** (August 3, 2018):. “Intranasal Inactivated Influenza Vaccines for the Prevention of Seasonal Influenza Epidemics.” *Expert Review of Vaccines* **17**, no. 8 687–96. <https://doi.org/10.1080/14760584.2018.1507743>.
- Schellekens, Huub.** (November 2002). “Immunogenicity of Therapeutic Proteins: Clinical Implications and Future Prospects.” *Clinical Therapeutics* **24**, no. 11: 1720–40. [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(02\)80075-3](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(02)80075-3).
- Schmidt, A., Rothenfusser, S., Hopfner, K.-P.**, 2012. Sensing of viral nucleic acids by RIG-I: From translocation to translation. *European Journal of Cell Biology* **91**, 78–85. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2011.01.015>
- Segondy, M.**, 1996. Immunologie et virus. *Revue Française des Laboratoires* **1996**, 107–115. [https://doi.org/10.1016/S0338-9898\(96\)80194-6](https://doi.org/10.1016/S0338-9898(96)80194-6)
- Serani LH Van Dommelen, Mariaia A Degli-Esposti**, 2004. NKT cells and viral immunity. *Immunology and Cell Biology* **82**, 332–341. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1711.2004.01261.x>
- Shapouri-Moghaddam, A., Mohammadian, S., Vazini, H., Taghadosi, M., Esmaili, S.-A., Mardani, F., Seifi, B., Mohammadi, A., Afshari, J.T., Sahebkar, A.**, 2018. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J Cell Physiol* **233**, 6425–6440. <https://doi.org/10.1002/jcp.26429>
- Sivakumar, S.M., Mohammed M. Safhi, M. Kannadasan, and N. Sukumaran.** (October 2011) “Vaccine Adjuvants – Current Status and Prospects on Controlled Release Adjuvancity.” *Saudi Pharmaceutical Journal* **19**, no. 4: 197–206. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2011.06.003>.
- Sokolenko, Stanislav, Steve George, Andreas Wagner, Anup Tuladhar, Jonas**

- M.S. Andrich, and Marc G. Aucoin.** (May 2012): “Co-Expression vs. Co-Infection Using Baculovirus Expression Vectors in Insect Cell Culture: Benefits and Drawbacks.” *Biotechnology Advances* **30**, no. 3 766–81. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2012.01.009> .
- Søren E. Degn, Lisbeth Jensen, Annette G. Hansen, Duygu Duman, Mustafa Tekin, Jens C. Jensenius, Steffen Thiel,** 2012. Mannan-Binding Lectin-Associated Serine Protease (MASP)-1 Is Crucial for Lectin Pathway Activation in Human Serum, whereas neither MASP-1 nor MASP-3 Is Required for Alternative Pathway Function. *The Journal of Immunology* **200**, 330–344. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201736>
- Spear, G.T., Hart, M., Olinger, G.G., Hashemi, F.B., Saifuddin, M.,** 2001. The Role of the Complement System in Virus Infections, in: Burton, D.R. (Ed.), *Antibodies in Viral Infection, Current Topics in Microbiology and Immunology*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 229–245. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-05783-4\\_12](https://doi.org/10.1007/978-3-662-05783-4_12)
- Stanley A. Plotkin, Walter A. Orenstein, Paul A. Offit,** 2008. *Vaccines*, 5th ed. Saunders elsevier, New York, NY.
- Stefan Riedel, Jeffery A. Hobden, Steve Miller, Stephen A. Morse, Timothy A. Mietzner, Barbara Detrick, Thomas G. Mitchell, Judy A. Sakanari, Peter Hotez, Rojelio Mejia,** 2019. *Medical Microbiology*, 28th ed. McGraw-Hill Education, New York.
- Strauss, J.H., Strauss, E.G.,** 2008. *Viruses and human disease*, 2nd ed. ed. Elsevier / Academic Press, Amsterdam; Boston.
- Sun, Yuliang, Ricardo Carrion, Ling Ye, Zhiyuan Wen, Young-Tae Ro, Kathleen Brasky, Anysha E. Ticer, et al.** (January 2009) “Protection against Lethal Challenge by Ebola Virus-like Particles Produced in Insect Cells.” *Virology* **383**, no. 1: 12–21. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2008.09.020>.
- Swiecki, M., Colonna, M.,** 2015. The multifaceted biology of plasmacytoid dendritic cells. *Nat Rev Immunol* **15**, 471–485. <https://doi.org/10.1038/nri3865>
- Tang Fei, DU Qiumei, LIU Yong-Jun,** 2010. Plasmacytoid dendritic cells in antiviral immunity and autoimmunity. *SCIENCE CHINA Life Sciences* **53**, 172–182. <https://doi.org/10.1007/s11427-010-0045-0>
- Tang, De-chu, Michael De Vit, and Stephen Johnston.** (1992): “Genetic Immunization Is a Simple Method for Eliciting an Immune Response.” *Nature Publishing Group* **356** 152–54. <https://doi.org/10.1038/356152a0>.
- Teizo Fujita,** 2002. evolution of the lectin complement pathway and its role in innate immunity. *nature reviews* **2**, 346–353. <https://doi.org/10.1038/nri800>
- Thomas Dorner, Andreas Radbruch,** 2007. Antibodies and B Cell Memory in Viral Immunity. *Immunity* **27**, 384–392. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2007.09.002>

- Thompson, M.R., Kaminski, J.J., Kurt-Jones, E.A., Fitzgerald, K.A.**, 2011. Pattern Recognition Receptors and the Innate Immune Response to Viral Infection. *Viruses* **3**, 920–940. <https://doi.org/10.3390/v3060920>
- Torina, A., Guggino, G., La Manna, M., Sireci, G.**, 2018. The Janus Face of NKT Cell Function in Autoimmunity and Infectious Diseases. *IJMS* **19**, 440. <https://doi.org/10.3390/ijms19020440>
- Van Epps, H.L.**, 2005. Peyton Rous: father of the tumor virus. *Journal of Experimental Medicine* **201**, 320–320. <https://doi.org/10.1084/jem.2013fta>
- Van Helvoort, T.**, n.d. history of virus research in the twentieth century: the problem of conceptual continuity 51.
- Vicente, Tiago, António Roldão, Cristina Peixoto, Manuel J.T. Carrondo, and Paula M. Alves.** (July 2011) “Large-Scale Production and Purification of VLP-Based Vaccines.” *Journal of Invertebrate Pathology* **107**: S42–48. <https://doi.org/10.1016/j.jip.2011.05.004>.
- Villarreal, Daniel O, Kendra T Talbott, Daniel K Choo, Devon J Shedlock, and David B Weiner.** (May 2013) “Synthetic DNA Vaccine Strategies against Persistent Viral Infections.” *Expert Review of Vaccines* **12**, no.5: 537–54. <https://doi.org/10.1586/erv.13.33>.
- Vincent Maréchal**, 1999. Virus en embuscade dans l’organisme. *Pour la science* **55**, 200–205.
- Vincent Racaniello, David Tuller, Gertrud U. Rey**, 2009. Acute viral infections. *virology blog* **8**, 78–82.
- Wang, B., K. E. Ugen, V. Srikantan, M. G. Agadjanyan, K. Dang, Y. Refaeli, A. I. Sato, J. Boyer, W. V. Williams, and D. B. Weiner.** (May 1, 1993) “Gene Inoculation Generates Immune Responses against Human Immunodeficiency Virus Type 1.” *Proceedings of the National Academy of Sciences* **90**, no. 9: 4156–60. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.9.4156>.
- Wei Zou, Zekun Wang, Min Xiong, Aaron Yun Chen, Peng Xu, Safder S. Ganaie, Yomna Badawi, Steve Kleiboeker, Hiroshi Nishimune, Shui Qing Ye, Jianming Qiu**, 2018. Human Parvovirus B19 Utilizes Cellular DNA Replication Machinery for Viral DNA Replication. *Journal of Virology* **92**. <https://doi.org/10.1128/JVI.01881-17>
- Wells, A.I., Coyne, C.B.**, 2018. Type III Interferons in Antiviral Defenses at Barrier Surfaces. *Trends in Immunology* **39**, 848–858. <https://doi.org/10.1016/j.it.2018.08.008>
- Westhoff, T.H., Vergoulidou, M., Loddenkemper, C., Schwartz, S., Hofmann, J., Schneider, T., Zidek, W., van der Giet, M.**, 2008. Chronic norovirus infection in renal transplant recipients. *Nephrology Dialysis Transplantation* **24**, 1051–1053. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn693>
- Wickham, J., Cheresch, D.A., Nemerow, G.R.**, n.d. In&grins aJSQand U& Promote Adenovirus Internalization but Not Virus Attachment **11**.

- Wiethoff, C.M., Wodrich, H., Gerace, L., Nemerow, G.R.,** 2005. Adenovirus Protein VI Mediates Membrane Disruption following Capsid Disassembly. *JVI* **79**, 1992–2000. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.4.1992-2000.2005>
- Wilson, J., Hunt, T.,** 2008. Molecular biology of the cell: the problems book, **5. ed.** ed. *Garland Science*, New York, NY.
- Wolfe, Jon, Robert Malon, Philip Williams, Wang Chong, and Gyula Acsadi.** (1990): “Direct Gene Transfer into Mouse Muscle in Vivo.” *Science* **247**, no. 4949 1465–68. <https://doi.org/10.1126/science.1690918>.
- Yong Luo, Jianming Qiu,** 2015. Human parvovirus B19: a mechanistic overview of infection and DNA replication. *Future Virology* **10**, 155–167. <https://doi.org/10.2217/FVL.14.103>
- Yong, Jin, Hun Kim, Hi Ku Hwang, Su Jeon Lee, Hyun Sung Kim, Byung Ki Hur, Yeon Woo Ryu, Chang Nam An, and Jong Soo Kim.** “Large-Scale Production of Rotavirus VLP as Vaccine Candidate Using Baculovirus Expression Vector System (BEVS),” n.d., **6**.
- Zehrun, Darin, Courtney Jarrahan, and Amy Wales.** (July 2013): “Intradermal Delivery for Vaccine Dose Sparing: Overview of Current Issues.” *Vaccine* **31**, no. 34 3392–95. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.11.021>.
- Zhang, Lu, Wei Wang, and Shixia Wang.** (November 2, 2015): “Effect of Vaccine Administration Modality on Immunogenicity and Efficacy.” *Expert Review of Vaccines* **14**, no. 11 1509–23. <https://doi.org/10.1586/14760584.2015.1081067>.

## Sites web

- [1] **Jean-Marie Huraux. (2008)**  
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/viro/oldpoly/POLY.Chp.1.2.html> (Consulté 08/05/2020).
- [2] **Anonyme** <https://istudy.pk/adenovirus-vectors-gene-therapy/adenovirus-entry/>  
(Consulté 12/05/2020).
- [3] **Anonyme (2008)** <https://www.virologie-uclouvain.be/files/pdf/chap2.pdf>  
(Consulté 15/05/2020).
- [4] **Sylvie Fanfano. (2015) :** Microbes, Immunité et Vaccination. *Actualisation Continue des Connaissances des Enseignants en Sciences.*  
[http://accs.ens-lyon.fr/accs/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/reponse-immunitaire/comprendre/immunité-innée/photos-immunité-innée/structure\\_tlr\\_et\\_il\\_1r.jpg/view](http://accs.ens-lyon.fr/accs/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/reponse-immunitaire/comprendre/immunité-innée/photos-immunité-innée/structure_tlr_et_il_1r.jpg/view) . (Consulté 14/08/2020).
- [5] **Gene Mayer, Denis Hudrisier. (2012) :** Immunologie - Chapitre deux le complément. *Microbiologie et Immunologie On-line.*

<https://www.microbiologybook.org/French-immuno/immchapter2.htm> . (Consulté 20/07/2020).

[6] **Anonyme (2004)** : Lymphocytes T auxiliaires. *L'immunité (lymphocytes B/T)*

<https://sites.google.com/site/limmunitelymphocytesbt/lymphocytes-t/lymphocytes-t-auxiliaires> (consulté 25/07/2020).

[7] **Yamini Chauhan (2011)** : Toxoid. *Encyclopaedia Britannica*  
<https://www.britannica.com/science/toxoid> (Consulté 03/08/2020).

[8] **Anonyme (2015)** : Vaccins et vaccinations. *Institut national de la santé et de la recherche médicale.*

<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/vaccins-et-vaccinations> (Consulté 03/08/2020).

[9] **Mosby (2013)**: **n**tradermal vaccination. The Melbourne Vaccine Education

Centre. <https://mvec.mcri.edu.au/immunisation-references/intradermal-vaccination/>

(Consulté 25/07/2020).

[10] **Kelly Moore, Carolyn B. Bridges, William L. Atkinson (2019)**: Administering Vaccines. Immunization Action Coalition.

<https://www.immunize.org/askexperts/administering-vaccines.asp> (Consulté 15/07/2020).

[11] **Lynne Larson (1998)** :*Bio Visual Communications*  
<http://www.biovisuals.com/index.shtml> (Consulté 02/08/2020).

[12] **Anthony King (2020)**: RNA vaccines are coronavirus frontrunners. Royal Society of Chemistry <https://www.chemistryworld.com/news/rna-vaccines-are-coronavirus-frontrunners/4011326.article> (Consulté 10/08/2020).