

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université 8 Mai 1945 Guelma



Faculté de Sciences de la Vie et de la Nature et de Sciences de la Terre et de l'Univers
Département de Biologie

Cours : Virologie Moléculaire
Master I Biologie Moléculaire et Cellulaire

Préparée par : Dr ABDAOUI Wissem
Grade : Maître de conférences « B »

Programme de la matière

Chapitre 01 : Généralités sur les virus

- 1. Historique et découverte du virus**
- 2. Définition**
- 3. Structure virale**
- 4. Taille des virus**
- 5. Bases de classification des virus**
- 6. Diversité des génomes viraux**

Chapitre 02 : Cycle viral et multiplication des Virus à ADN et à ARN (réplication et transcription virale).

- 1. Conditions nécessaires de multiplication des virus**
- 2. Étapes de la multiplication d'un virus**
- 3. Conséquences possibles de la multiplication virale pour la cellule infectée**

Chapitre 03 : Différents profils d'infections virales (animale, végétale et phagique).

Introduction

- 1. Étapes des infections virales**
- 2. Différents hôtes et leurs virus**
 - 2.1. Bactériophages**
 - 2.2. Virus animaux**
 - 2.3. Virus végétaux**

Chapitre 04 : Pathogénèse des infections virales.

Introduction

- 1. Propagation des virus dans l'organisme**
 - 1.1. Portes d'entrée des virus**
 - 1.2. Voies de dissémination**
 - 1.3 Atteinte de l'organe-cible**

1.4. Les voies d'excrétion

2. Rôle de la réponse immunitaire dans la pathogénèse des infections virales

2.1. Effecteurs de la réponse immunitaire

2.2. Conséquences

2.3. Infections virales et immunodépression

3. Manifestations cliniques liées aux infections virales

3.1. Infections virales aiguës

3.2. Infections virales persistantes

3.3. Virus et cancers

Chapitre 05 : Oncogenèse et infections virales.

Introduction

- 1. Principes et théories de l'oncogenèse virale**
- 2. Rétrovirus oncogènes**
 - 2.1. Rétrovirus cis-activateurs**
 - 2.2. Rétrovirus transducteurs**
 - 2.3. Rétrovirus transactivateurs**
- 3. Virus oncogènes à ADN**
- 4. Oncogenèse et infection chronique : Hépatite B et C**

Chapitre 06 : L'interféron et le virus

Introduction

- 1. La peau et les muqueuses**
- 2. Immunité naturelle ou innée**
- 3. Immunité acquise, spécifique**
- 4. Immunothérapie passive**
- 5. Immunothérapie active**
- 6. Interférons de type I et III : des effecteurs de l'immunité innée antivirale**

Conclusion

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification du Batlimore pour les virus	14
Tableau 2 : Étapes du cycle viral.....	19
Tableau 3 : Endroits de l'acquisition de l'enveloppe virale	25
Tableau 4 : Quelques symptômes courants des maladies virales des plantes	34
Tableau 5 : Exemples de virus oncogènes	46
Tableau 6 : Propriétés des cellules transformées	47

Listes des figures

Figure 1 : Structure de quelques virus	4
Figure 2 : Différentes formes de capsides virales	6
Figure 3 : Capside rigide (VMT) et capside souple (virus de la grippe)	7
Figure 4 : Morphologie du virus de la vaccine (poxvirus).....	8
Figure 5 : Schéma du bactériophage T2	8
Figure 6 : Schéma récapitulatif des structures des virus.....	11
Figure 7 : Comparaison de la taille entre certains virus et la bactérie <i>E.coli</i>	12
Figure 8 : Critères actuels de classification des virus.....	12
Figure 9 : Exemple d'un cycle de multiplication viral général.....	18
Figure 10 : Spécificité virus-hôte : cas du HIV	19
Figure 11 : Entrée (pénétration) des virus dans la cellule hôte.....	20
Figure 12 : Pénétration du VIH via la protéine fusogène gp41.....	21
Figure 13 : Vésicule tapissée de clathrine et endosome	22
Figure 14 : Différents endroits de la décapsidation.....	23
Figure 15 : Formation de l'enveloppe virale par bourgeonnement (ex : virus de la grippe)	26
Figure 16 : Cycle viral : étapes précoces, réplication et étapes tardives	26
Figure 17 : Un bactériophage tempéré possède à la fois des cycles lytiques et lysogéniques.	30
Figure 18 : Types des relations virus-cellule hôte.....	36
Figure 19 : Diffusion épidémique des infections virales	38
Figure 20 : Mécanismes de diffusion des virus dans l'organisme	40
Figure 21 : Théorie de la transformation des cellules par les virus.....	48

Chapitre 01 : Généralités sur les virus

1. Historique

1.1. Les virus avant la virologie

Les maladies virales sont connues depuis des millénaires. Déjà sous les babyloniens, on savait que la rage se transmet par morsure du chien enragé. Une stèle égyptienne nous montre un pharaon qui boitait, vraisemblablement touché par la poliomyélite. Des tableaux du XVI^{ème} siècle représentent de magnifiques fleurs qui en fait étaient atteintes de viroses provoquant la marbrure des œillets ou les tulipes panachées. La variole, une maladie entraînant une forte mortalité, a accompagné l'homme depuis longtemps et on en a retrouvé la trace sur les momies de l'Égypte. Depuis au moins le XI^{ème} siècle, on pratiquait la variolisation en Inde et en Chine. L'inoculation de matériel venant de pustules d'un malade de la variole à une personne saine entraînait une maladie réduite offrant une protection lors de contacts ultérieurs. La mortalité de cette pratique s'élevait à 1-2%, alors que la variole tuait dans un quart des cas. Cette pratique fut introduite en Angleterre par Lady Mary Wortley Montague vers 1720.

1.2. Edward Jenner et la vaccination

A la fin du XVIII^{ème} siècle, Edward Jenner appliqua sur base de ses observations l'inoculation de "cowpox", ou variole bovine, afin d'améliorer la pratique de la variolisation et offrir une bonne protection contre la variole (publication en 1798). Il semble que cette pratique ait déjà été sporadiquement appliquée à cette époque et certains en attribuent l'origine à un fermier du Dorset anglais, Benjamin Jesty, qui inocula sa famille avec la « cowpox » vingt ans plus tôt. Le nom de vaccination dérive du mot « vacca », vache, et fut introduit par Louis Pasteur au siècle suivant. Pasteur et son disciple, Emile Roux, découvrirent le principe de l'atténuation et l'appliquèrent au développement d'un vaccin contre la rage. En 1885, ils vaccinèrent le jeune Alsacien, Joseph Meister, qui avait été mordu par un chien enragé et introduirait ainsi la vaccination après exposition.

1.3. Découverte des virus

En 1884, le développement des bougies de Chamberland, qui permettent d'éliminer les bactéries d'une solution, représente le premier pas vers la découverte des virus. Adolf Mayer (1843- 1942) avait décrit en détail une maladie des plants de tabac qu'il appelle la mosaïque du tabac. Il se rend compte que la maladie est infectieuse, car elle peut être transmise par ce qu'il croit être une bactérie. La première expérience indiquant l'implication d'un agent ultrafiltrable

plus petit que les bactéries, fut la transmission de la mosaïque du tabac par Dimitri Ivanovski (1864-1920) à partir de filtrats de plantes en 1892. Cependant Ivanovski maintiendra l'explication bactérienne, sous forme de spores ou de toxines, sans expliquer de façon correcte l'expérience qu'il avait faite. Ce n'est que 6 ans plus tard que Martinus Beijerinck (1851-1931) comprendra les conséquences de cette observation en la répétant. Il parlera de «contagium vivum fluidum». Le virus de la mosaïque du tabac (TMV/VMT) restera un modèle important dans toutes les études fondamentales sur les virus. En 1935, Wendell Stanley parviendra à cristalliser le virus de la mosaïque du tabac (TMV/VMT), ce qui permettra son analyse chimique et l'année suivante Bawden et Pirie décriront une structure alliant les protéines et l'acide ribonucléique. La même année que celle des expériences de M. Beijerinck (1898), Friedrich Loeffler et Paul Frosch, tous deux élèves de Koch, découvrent que l'agent de la fièvre aphteuse du bétail est ultrafiltrable. Le premier virus humain, l'agent de la fièvre jaune, sera identifié en 1901 par Walter Reed, James Carroll et Jesse Lazear. Ce dernier mourra des suites d'une infection par le même virus. En 1908, Wilhelm Ellerman et Olaf Bang décrivent que la «fowl leukosis», une leucémie de la volaille, peut être transmise par un agent ultrafiltrable. La première tumeur solide, le sarcome du poulet, due à un virus, sera décrite en 1911 par Peyton Rous le virus du sarcome de Rous. Les études sur ce virus mèneront bien plus tard, en 1976, à la découverte des oncogènes par D. Stehelin, H. Varmus, J. Bishop et P. Vogt, d'abord dans ce virus puis dans des cellules. En 1915, Frederick Twort découvre des virus infectant les bactéries, qui seront nommés «bactériophages» par Félix d'Hérelle, qui étudiait *Shigella dysenteriae*, en 1921. Une première découverte importante sera celle de Max Schlesinger, qui en 1934 décrit que les bactériophages sont composés à part égale de protéines et d'acide désoxyribonucléique. On visualisera pour la première fois des virus par microscope électronique en 1939 (G. Kausche, P. Ankuch et H. Ruska) : il s'agira à nouveau du virus de la mosaïque du tabac (TMV/VMT). Après 1948, les techniques de cultures cellulaires permettront l'isolement et la caractérisation de nouveaux virus. Ce sera l'œuvre de divers groupes de recherche et ce sera mis en application pour le virus de la poliomyélite par le groupe de J. Enders. 4. Développements en virologie et par la virologie James Watson et Francis Crick décriront la structure hélicoïdale de l'acide désoxyribonucléique (ADN) en 1953, en se basant sur des travaux de Maurice Wilkins et surtout de Rosalind Franklin. Ils recevront le prix Nobel en 1962 pour cette découverte sans R. Franklin, décédée entre temps. R. Franklin élucidera également la structure hélicoïdale et la liaison entre les capsomères et l'ARN du virus de la mosaïque du tabac (TMV/VMT) en 1955, et l'année suivante Gierer et Schramm démontreront l'infectivité de l'ARN du virus de la mosaïque du tabac (TMV/VMT). Howard Temin et David Baltimore

déciront indépendamment l'existence de la transcriptase inverse qui transcrit l'ARN en ADN en 1970 et recevront pour cette découverte le prix Nobel en 1975. L'année 1979 verra la certification mondiale de l'éradication de la variole par l'OMS. C'est le premier grand triomphe de la médecine et plus particulièrement de la vaccination. Lorsque le SIDA est décrit en 1980, les hypothèses les plus vraisemblables orientent les chercheurs vers un virus. En 1983, Françoise Barré-Sinoussi, Luc Montagnier et leur équipe de l'Institut Pasteur de Paris isolent le LAV («lymphadenopathy associated virus»), la cause du SIDA, qui deviendra après de longues controverses avec le groupe américain de Robert Gallo, découvreur du HTLV-1, le virus de l'immunodéficience humaine ou VIH. Une avancée plus récente est la mise au point de la réaction de la polymérase en chaîne (PCR) par Kary Mullis en 1985. Elle permet l'amplification de façon spécifique de quantités infimes d'acides nucléiques. Cette technique a révolutionné le diagnostic viral. Actuellement, de nouveaux virus continuent à être découverts, comme par exemple le virus de l'hépatite C en 1989, le virus Nipah en 1999 (infection respiratoire du porc et encéphalite chez l'homme), le Metapneumovirus en 2001, le virus du SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère) en 2003.

2. Définition et particularités

Le mot latin « virus » signifie poison. Ce mot latin n'a pas de pluriel ; la même forme est utilisée au singulier et au pluriel.

Les virus sont des agents infectieux potentiellement pathogènes. Ils ne possèdent pas les éléments qui autoriseraient leur multiplication autonome, comme les acides aminés, certaines enzymes ou les sources d'énergies (ATP). Les virus ont besoin de la cellule hôte pour se multiplier. Ils se multiplient obligatoirement en intracellulaire (parasitisme intracellulaire absolu). Les virus sont différents des bactéries ou des parasites qui sont des cellules procaryotes ou eucaryotes. "Les virus sont les virus", comme le disait André Lwoff, un des pères de la virologie moderne.

Les virus sont élaborés à partir de l'assemblage de leurs constituants dans la cellule infectée. Ils existent sous deux états : extracellulaire (virion) et intracellulaire (virus). À l'intérieur d'une cellule, le virus réalise son programme génétique. Il détourne le métabolisme de l'hôte vers la synthèse des composants viraux. Des virions complets peuvent alors être libérés. En dehors de la cellule hôte, le virus existe en tant que particule virale stable dénommée virion (particule virale). Il possède peu ou pas d'enzymes et ne peut se multiplier indépendamment des cellules

vivantes. En 1953, Lwoff donne une définition de la particule virale (virion) qui est maintenant universellement adoptée :

- Le virion ne possède qu'un seul type d'acide nucléique : soit de l'ARN soit de l'ADN,
- Se reproduit à partir de son seul acide nucléique,
- Est incapable de se diviser,
- N'a aucune information génétique concernant les enzymes du métabolisme intermédiaire producteur d'énergie,
- Sa multiplication implique l'utilisation des structures de la cellule hôte et, spécialement, des ribosomes.
- Le virion manifeste donc un parasitisme absolu. Cette définition distingue nettement les virus des bactéries.

3. Structure des virus

Les virus possèdent une structure se résumant à deux ou trois éléments (Figure 2), selon les virus :

- Un **acide nucléique** (ADN ou ARN) formant le génome
- Une **capside** = manteau de protéines **protectrices**

Le génome et la capsidie forment la nucléocapsidie

- Ils **peuvent** avoir ou non une **enveloppe** (péplos). Ils sont donc soit enveloppés, soit nus.

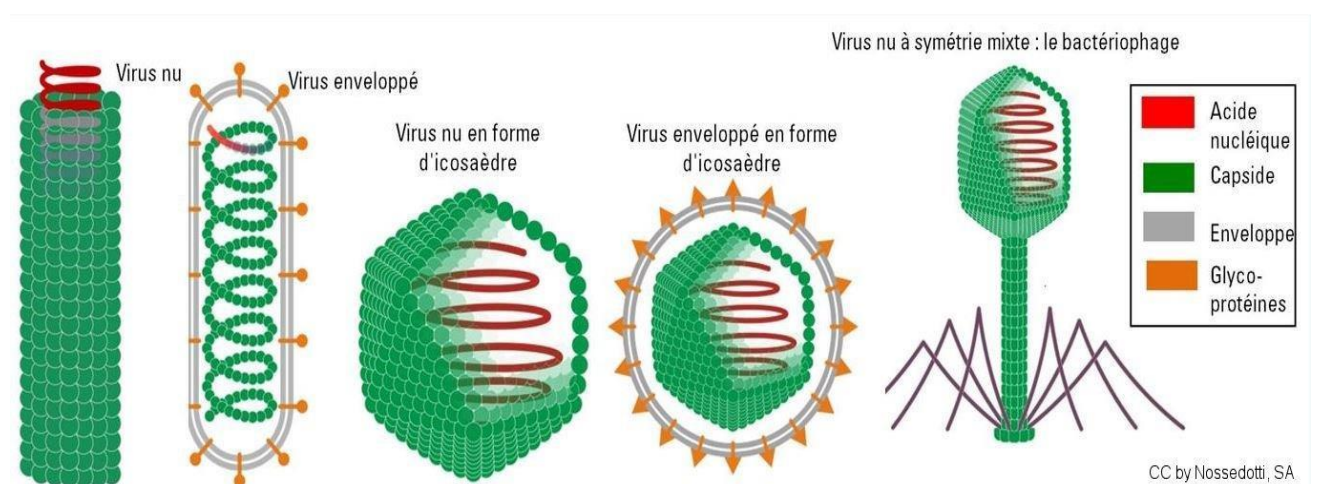


Figure 1 : Structure de quelques virus

3.1 Génome

Un virus comporte toujours un génome qui est de l'ADN ou de l'ARN, de sorte que dans la classification des virus on distingue en premier lieu **virus à ADN** et **virus à ARN**. Ce génome peut-être **monocaténaire** (à simple brin) ou **bicaténaire** (à double brin). D'une façon générale, la réplication du génome des virus à ARN est beaucoup moins fidèle que celle du génome des virus à ADN (les ARN polymérases n'ayant pas les mécanismes de détection et correction d'erreurs qu'ont les ADN polymérases des virus à ADN). Ainsi, les virus à ARN sont particulièrement sujets aux variations génétiques (HIV, virus de l'hépatite C, par exemple), contrairement aux virus à ADN.

La taille du génome (et donc les capacités de codage) diffère considérablement parmi les virus à ADN (3 à 300 kpb), alors qu'elle est comprise entre 10 et 20 kb pour la plupart des virus à ARN. La petite capacité de codage des génomes viraux (par comparaison aux quelques 25 000 gènes du génome humain) est souvent compensée par un chevauchement des cadres de lecture et par le phénomène d'épissage des ARN messagers (découvert chez les adénovirus).

3.2 Capside

Le génome est emballé dans une structure protéique appelée **capside**, d'un mot grec, *capsa*, signifiant boîte. C'est une coque de nature protéique dont les protéines constitutives sont codées par le génome viral. Elle résulte de l'auto-assemblage de nombreuses copies d'une ou de quelques sous-unités protéiques ou protomères (capsomères) ; ce sont une ou plusieurs chaînes polypeptidiques codées par le virus. Les rôles de la capsidite sont les suivants :

- Renferme et protège l'acide nucléique
- Permet l'attachement du virus à la cellule hôte dans le cas des virus nus : spécificité de l'hôte et tropisme cellulaire
- Porte des déterminants antigéniques qui sont importants pour la protection immunitaire et la classification antigénique des virus (sérotypes).

Elle a une conformation géométrique qui, selon les virus est, soit tubulaire, soit polyédrique. On appelle nucléocapsidite la structure compacte formée par l'assemblage de la capsidite autour du génome (Figure 2).

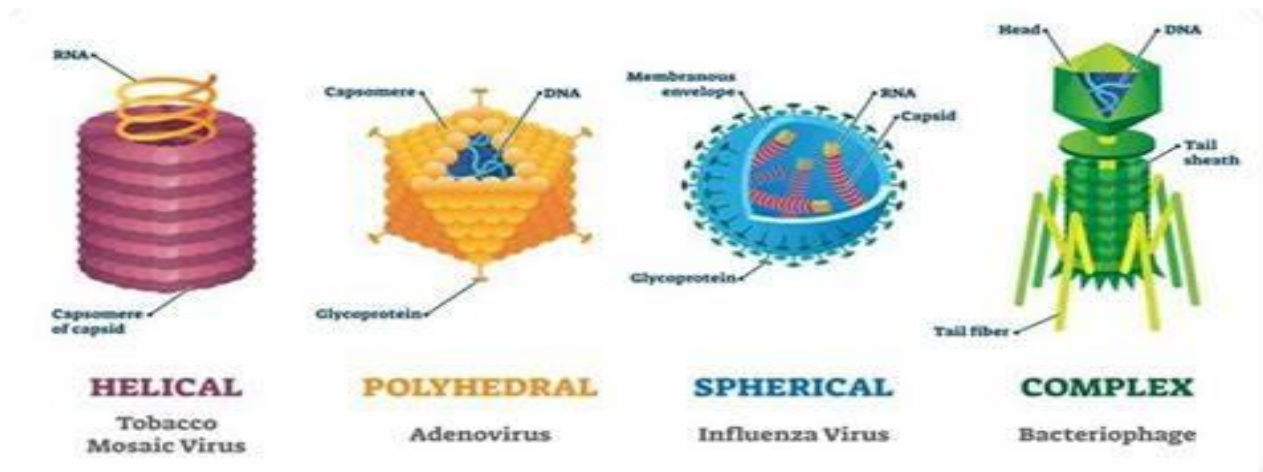


Figure 2 : Différentes formes de capsides virales

Il faut retenir que les capsides, tubulaires comme polyédriques, sont faites de protéines virales polymérisées, et que, ces structures ont été sélectionnées dans la nature en raison de leur grande stabilité :

A. Nucléocapside tubulaire ou hélicoïdale

Dans le cas des capsides à symétrie hélicoïdale, les sous-unités protéiques de la capside interagissent entre eux et avec l'acide nucléique pour former une spirale. L'exemple classique d'un virus à symétrie hélicoïdale est le virus de la mosaïque du tabac (Figure 3). La nature hélicoïdale de cette particule virale est clairement visible en microscopie électronique à coloration négative, car elle forme une structure rigide en bâtonnet. Chez les virus enveloppés à symétrie hélicoïdale (par exemple, le virus de la grippe, ou le virus de la rage), la capside est plus souple et plus longue, et apparaît dans les clichés de microscopie électronique plutôt sous l'aspect d'un cordon téléphonique.

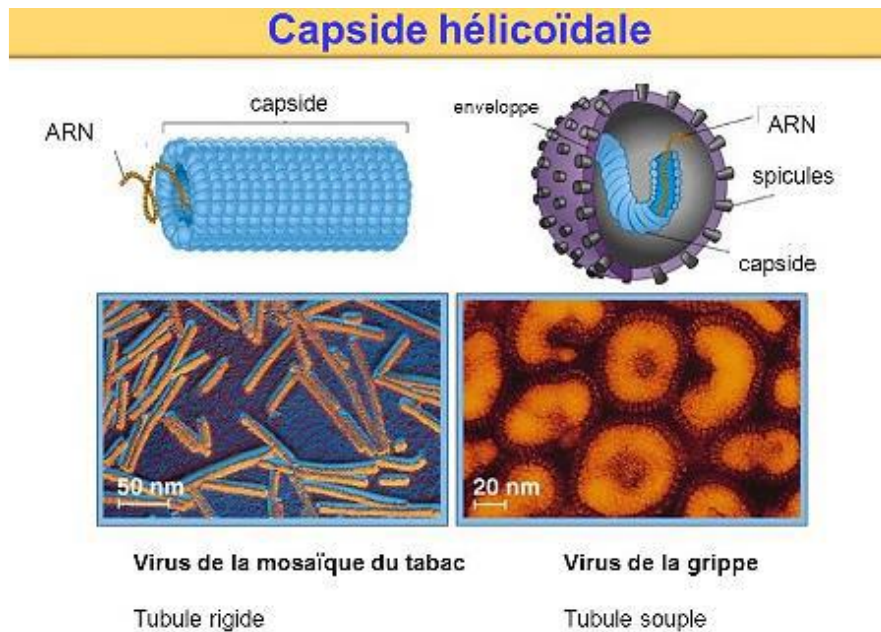


Figure 3 : Capside rigide (VMT) et capside souple (virus de la grippe)

B. Nucléocapside polyédrique

Ce n'est pas n'importe quel polyèdre mais un icosaèdre : polyèdre à 20 faces qui sont des triangles équilatéraux, et 12 sommets. Vu sous un certain angle, l'icosaèdre présente un contour hexagonal. Le ballon de football à 12 pièces noires et 20 pièces blanches a pour structure de base un icosaèdre. Un exemple de virus icosaédrique très simple : les poliovirus.

C. Capside à symétrie complexe (Poxvirus)

La capside de certains virus est construite de façon complexe et ne peut être décrite par des symétries simples. Beaucoup de virus, comme les grands bactériophages et les poxvirus, ont une symétrie complexe. Les poxvirus sont les virus d'animaux les plus grands (environ 400 x 240 x 200 nm), ils peuvent même se voir au microscope à contraste de phase ou sur des préparations colorées. D'aspect extérieur ovoïde ou en forme de brique, leur structure interne est exceptionnellement complexe.

L'ADN double brin associé à des protéines se trouve dans le nucléoïde, une structure centrale en forme de disque biconcave et entourée d'une membrane. Il y a deux corps elliptiques entre le nucléoïde et le manteau extérieur, qui est lui-même une couche épaisse couverte d'un réseau de tubules ou de fibres.

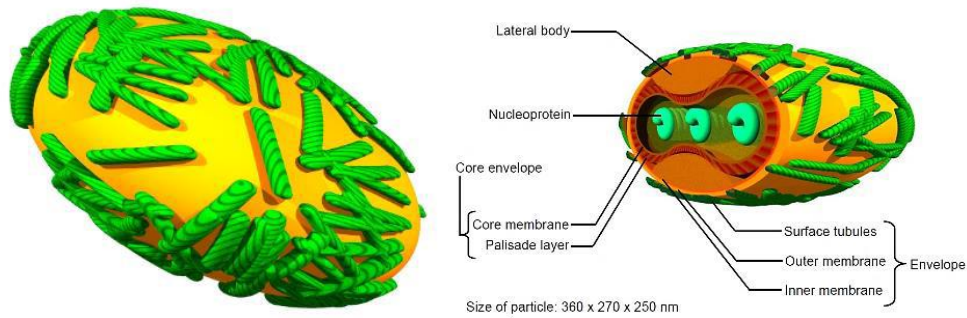


Figure 4 : Morphologie du virus de la vaccine (poxvirus).

Certains grands bactériophages sont encore plus élaborés que les poxvirus. Les phages T2, T4 et T6 (phages T-pairs), qui infectent *E. coli*, ont une symétrie binaire parce qu'ils ont une tête qui ressemble à un icosaèdre et une queue qui est héliocoïdale. La tête icosaédrique est allongée par une ou deux rangées médianes d'hexons et contient l'ADN génomique. Fixée par un collier à la tête du phage, la queue est faite d'un tube central creux, d'une gaine entourant le tube et d'une plaque basale complexe. La gaine est faite de 144 copies de la protéine gp18, arrangées en 24 anneaux chacun de 6 copies. Chez les phages T-pairs, la plaque basale est hexagonale et porte à chaque angle un crochet et une fibre articulée.

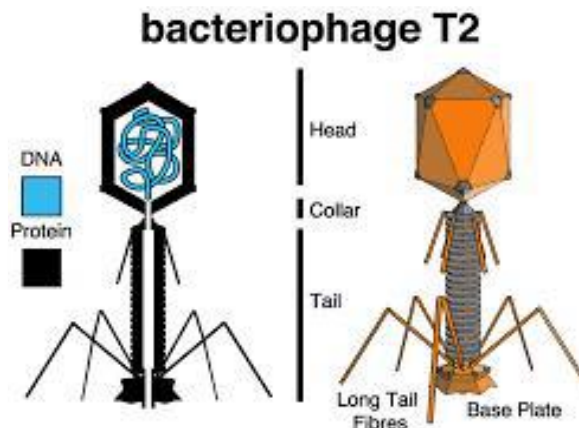


Figure 5 : Schéma du bactériophage T2

3.3 Enveloppe ou péplos

D'un mot grec signifiant manteau, c'est l'élément le plus externe de certains virus. La présence ou l'absence d'enveloppe règle en grande partie le mode de transmission des maladies. Tous les virus humains et animaux à capsid tubulaire ont un péplos, mais certains virus à capsid icosaédrique en sont également pourvus (Herpesviridae, Togaviridae, Flaviviridae).

Ce terme évoque une structure souple et, de fait, le péplos est une membrane, dérivée des membranes cellulaires, cytoplasmique, golgienne, ou nucléaire selon les virus. En effet, les virus à péplos terminent leur multiplication dans la cellule par bourgeonnement. Des glycoprotéines d'origine virale s'insèrent dans la bicouche lipidique caractéristique des membranes cellulaires. Ainsi, la capsidite et le génome d'un virus enveloppé comme le virus de la grippe s'assemblent en une nucléocapsidite sous la membrane cytoplasmique. Le virus va sortir de la cellule (ou plutôt être relargué hors de la cellule, les virus étant passifs), non par éclatement de cette cellule, mais par formation d'un bourgeon au détriment de la membrane cytoplasmique, bourgeon qui va s'isoler pour former un virus entier, libre, capable d'infecter une nouvelle cellule ou un nouveau sujet. L'enveloppe de ce virus de la grippe est la membrane cytoplasmique de la cellule infectée, mais modifiée par l'adjonction de glycoprotéines virales. Les lipides de l'enveloppe sont, eux, d'origine cellulaire. C'est dans le noyau que s'assemblent la capsidite et le génome des virus.

A. Rôle du péplos

Avoir un péplos rend le virus très fragile. Le péplos a, en effet, la fragilité des membranes cellulaires dont il dérive. Un virus doit être entier pour être infectant. L'enveloppe virale se dégrade rapidement dans le milieu extérieur et le tube digestif et le virus perd, donc, leur pouvoir infectieux.

Dans ces mêmes endroits, les virus nus, sans péplos, qui ont seulement un génome et une capsidite (capsidite icosaédrique), résistent beaucoup plus longtemps.

Cela explique l'épidémiologie virale, étroitement reliée à la transmission des infections virales d'un individu à un autre. Dans le milieu extérieur, les virus à péplos ne vont pas survivre longtemps car ils vont être inactivés par deux facteurs : la température, même la température ordinaire, et la dessiccation. Cela n'a rien de surprenant : les membranes cellulaires sont détruites dans le milieu extérieur et si les cellules bactériennes y survivent très bien, c'est parce qu'elles protègent leur membrane cytoplasmique par leur paroi. Si une cellule bactérienne se trouve sans paroi (traitement par la pénicilline), la bactérie fragilisée meurt. Les virus à péplos sont aussi fragiles que des bactéries dont on aurait supprimé la paroi (tableau 1.1.).

Dans le tube digestif, le péplos est rapidement dégradé par les enzymes digestives et le pH acide de l'estomac. Donc, les virus à péplos, comme les virus de la grippe, les virus de la famille des Herpesviridae, ne résistent pas dans les selles. A l'inverse, les poliovirus sont trouvés dans les selles qui sont le moyen essentiel de dissémination de la maladie (contamination fécale-orale). Le péplos n'est pas un bouclier de protection pour les virus enveloppés, mais leur point

faible. De tout ce qui précède, il résulte qu'on peut opposer presque point par point la transmission de la grippe et la transmission de la poliomyélite.

Il existe des cas particuliers :

— Les coronavirus des gastroentérites, virus enveloppés, sont éliminés dans les selles ; celui du SARS aussi.

— Certains virus à enveloppe exigent une inoculation transcutanée :

— les arbovirus : piqûres de moustiques ou de tiques,

— le virus de la rage : morsure d'animal enragé ou contact salivaire sur excoriations cutanées.

— La transmission par contacts étroits intermuqueux, par rapport sexuel, est exigée pour des virus comme le virus de l'herpes simplex de type 2 (HSV 2), l'HIV.

— La contamination sexuelle est l'un des modes de transmission du virus de l'hépatite B, du cytomégalovirus, des virus des papillomes génitaux.

— Les poxvirus ont un ensemble d'enveloppes complexes, ne dérivant pas des membranes cellulaires mais purement virales et synthétisées *de novo*, et ils sont d'ailleurs particulièrement résistants dans le milieu extérieur. Les orthopoxvirus résistent à l'éther.

— Le virus de l'hépatite B (HBV) a une enveloppe qui, bien qu'acquise au niveau de la membrane cytoplasmique de l'hépatocyte et comprenant outre l'antigène HBs des lipides et protéines cellulaires, ne montre pas en microscopie électronique la bicouche lipidique hérissée des spicules glycoprotéiques des virus à enveloppe classique.

D'ailleurs, plus résistant que ces derniers, l'HBV n'est pas inactivé par l'éther et son inactivation par l'hypochlorite de soude exige une concentration élevée de 5%.

3.4. Autres composants des virus

Selon le type de virus, d'autres structures protéiques sont présentes dans le virion :

- Les ARN polymérase ARN dépendantes
- La transcriptase reverse des rétrovirus ou les protéines de tégument des Herpesvirus

Chez certains virus, des éléments supplémentaires comme les ARNt des rétrovirus jouent un rôle important dans la rétrotranscription

On ne connaît pas l'importance des ribosomes des Arenavirus ou des protéines membranaires cellulaires qui sont emportées dans l'enveloppe virale

Les enzymes virales sont localisées en majorité à l'intérieur de la capsid. La plupart sont impliquées dans la réplication de l'acide nucléique

Exemple : Le virus influenza, dont le matériel génétique est de l'ARN, porte une enzyme qui synthétise de l'ARN en utilisant de l'ARN comme matrice ; c'est ce qu'on appelle une ARN polymérase ARN-dépendante.

Bien que les virus n'aient pas de métabolisme véritable et ne se multiplient pas indépendamment des cellules vivantes, ils sont susceptibles de contenir une ou plusieurs enzymes essentielles au déroulement de leur cycle.

En résumé, nous pouvons obtenir 5 structures de base des virus dans la nature :

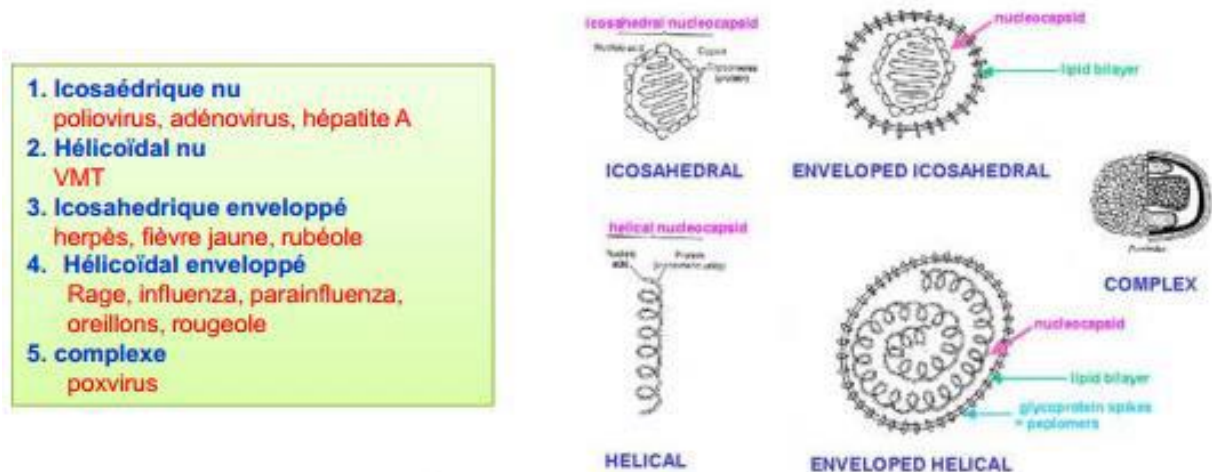


Figure 6 : Schéma récapitulatif des structures des virus

4. Taille des virus

La taille des virus varie entre 18 nm (Parvovirus) et 250 × 350 nm (virus de la variole). Selon certains travaux, la taille des virus se situe entre 10 et 400 nm de diamètre (sachant que le pouvoir de résolution de la microscopie optique se situe autour de 300 nm). Des ADN-virus exceptionnellement grands ont été mis en évidence chez les amibes et classés dans une nouvelle famille (virus géants ou Megaviridae). Avec un diamètre de 400 nm, ils atteignent la taille des petites bactéries. Le plus grand virus mis en évidence à ce jour chez les amibes est le Pandoravirus (1 µm × 0,5 µm) qui contient plus de 2 500 séquences codant des protéines et qui semble constituer un stade d'évolution intermédiaire entre un virus et une cellule.

Les plus petits virus sont un peu plus grands que des ribosomes, tandis que les poxvirus, comme la vaccine, sont proches des plus petites bactéries et peuvent être observés au microscope optique. Les virus sont, pour la plupart, trop petits pour être visibles au microscope optique et doivent être examinés avec des microscopes électroniques à balayage ou à transmission.

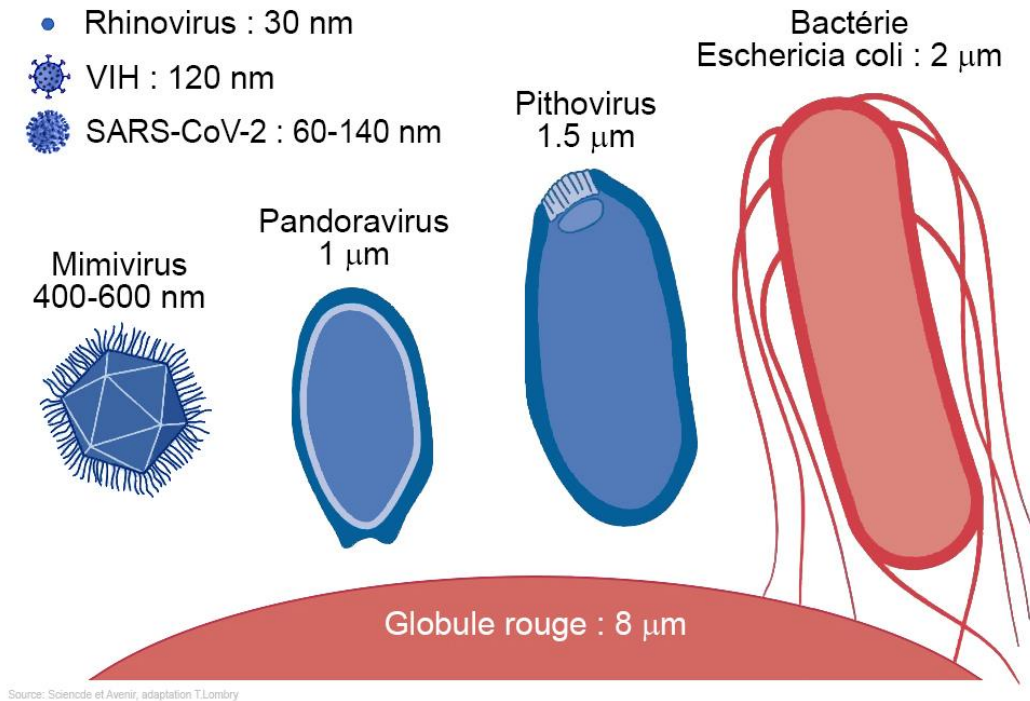


Figure 7 : Comparaison de la taille entre certains virus et la bactérie *E.coli*

5. Bases de classification des virus

La classification des virus a beaucoup évolué dans le temps. Elle a reposé sur différents critères :

- La nature de l'hôte : virus animal, virus végétal, bactériophage, etc...
- Le tropisme tissulaire : virus dermatrope, neurotrope, viscérotrope, hépatotrope, etc...
- Le pouvoir pathogène : virus morbilleux responsable de la rougeole, virus ourlien responsable des oreillons, etc.
- Le mode de transmission : virus respiratoire, entérique, transmis par des arthropodes, etc.

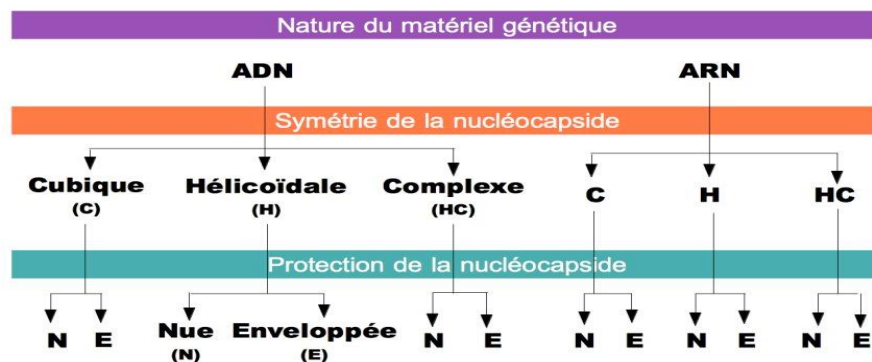


Figure 8 : Critères actuels de classification des virus

La classification selon le pouvoir pathogène pose certains problèmes. Le plus souvent un virus donné possède un domaine pathologique étendu qui touche en fait plusieurs organes, appareils ou systèmes. Inversement un syndrome donné peut être dû à une plusieurs virus différents. D'autre part, certain virus (dénommés orphelins), découverts et isolés chez l'homme ne présentent aucun pouvoir pathogène rendant impossible une classification fondée sur la seule pathogénicité.

5.1. Classification de l'ICTV

C'est le Comité International de Taxonomie Virale, créé en 1975. C'est Le système majoritairement utilisé dans le monde, proposé en 1962 par Lwoff, Horne et Tournier. Il est basé sur la nature et la structure du génome (type d'acide nucléique, nombre de brins, structure physique et polarité), puis celle de la capsid (symétrie), et enfin l'existence ou non d'une enveloppe. Les virus sont répartis en :

- Ordres (-virales)
- Familles (-viridae)
- Sous familles (-virinae)
- Genre (-virus)
- Espèces

Les virus sont généralement nommés en fonction des propriétés de la famille de laquelle ils sont issus, de la maladie qu'ils engendrent (tels les herpesvirus) ou de leur morphologie et dans certains cas du lieu de découverte / d'isolation (Ebola, Lassa).

La classification comprenait sept ordres :

- Caudovirales
- Herpesvirales
- Ligamenvirales
- Mononegavirales
 - Nidovirales
- Picornovirales
- Tymovirales

Régulièrement, l'ICTV remet à jour cette classification. Dans son 8ème rapport, le CITV a décrit près de 2000 espèces de virus répartis en 3 ordres, 73 familles, 9 sous-familles, 287 genres.

5.2. Classification de Baltimore

Alors que les rapports du comité CITV représentent l'autorité officielle, en taxonomie virale, des nombreux virologues trouvent plus facile d'utiliser un mode de classification alternatif établi par le lauréat du prix Nobel, David Baltimore.

Le système Baltimore est complémentaire au système CITV mais se base surtout sur le génome des virus et sur le procédé utilisé pour synthétiser l'ARNm viral. Le système original de Baltimore reconnaît 6 groupes de virus. Depuis, le système a été étendu à **7 groupes**, en partie en considérant la réplication du génome ainsi que la synthèse de l'ARNm. Ce système permet de simplifier le vaste éventail de cycles viraux en un nombre relativement petit de types de base. La classification de David Baltimore comprend donc 7 groupes, En fonction des particularités du génome (le type d'acide nucléiques et sa polarité, et ainsi sa stratégie d'expression /réplication). Elle permet de rendre directement compte du mécanisme du cycle viral.

Tableau N°1 : Classification du Batlimore pour les virus

Groupe	Caractéristiques	Mode de production d'ARNm	Exemple
Groupe I	ADN bicaténaire circulaire ou linéaire	L'ARNm est transcrit directement à partir de la matrice d'ADN	Herpes simplex (herpesvirus)
Groupe II	ADN monocaténaire	L'ADN est converti en une forme double brin avant que l'ARN ne soit transcrit	Parvovirus
Groupe III	ARN bicaténaire	L'ARNm est transcrit à partir du génome de l'ARN	Rotavirus
Groupe VI	ARN monocaténaire (+)	Le génome fonctionne comme ARNm	Rhume (picornavirus)
Groupe V	ARN monocaténaire (-)	L'ARNm est transcrit à partir du génome de l'ARN	Rage (rhabdovirus)
Groupe VI	Virus à ARN monocaténaire avec transcriptase inverse	La transcriptase inverse fabrique de l'ADN à partir du génome de l'ARN ; l'ADN est ensuite incorporé dans le génome de l'hôte ; l'ARNm est transcrit à partir de l'ADN incorporé	Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
Groupe VII	Virus à ADN double brin avec transcriptase inverse	Le génome viral est de l'ADN double brin, mais l'ADN viral est répliqué par un intermédiaire d'ARN ; l'ARN peut servir directement d'ARNm ou de matrice pour fabriquer de l'ARNm	Virus de l'hépatite B (hepadnavirus)

6. Diversité des génomes viraux

6.1. Les virus à ADN

Les génomes à ADN possèdent les caractéristiques suivantes :

- Génétiquement stables

- Possèdent souvent de grands génomes comprenant une quantité considérable d'informations génétiques (exemples les Herpesvirus et le virus de la variole)
- De structure comparable à celle définie par Watson et Crick
- Le nombre de gènes peut être évalué de 10 à plusieurs centaines
- La majorité sont à double brin (ds, pour *double strand*) et se présentent sous une forme de filament linéaire avec des extrémités définies, ou sous forme d'anneau (circulaire). Il est le plus souvent linéaire, rarement circulaire (Papovavirus)
- Certains ADN génomiques peuvent passer d'une forme à l'autre. C'est le cas de l'ADN du phage lambda qui est linéaire dans la capsid mais qui est circularisé en entrant dans la cellule hôte

6.2. Les virus à ARN

Les génomes à ARN possèdent les caractéristiques suivantes :

- Possèdent, en règle générale, un génome à un brin (ss, pour *single strand*), exception faite de quelques virus dont les plus connus sont les réovirus
- Sa masse molaire est plus faible que celle de l'ADN : elle varie de 10⁶ daltons (phages à ARN) à 15.10⁶ daltons (réovirus).
- D'une façon générale, la réplication du génome est beaucoup moins fidèle pour les virus à ARN que pour les virus à ADN
- Sujet à une fréquence de mutation élevée (HIV, virus de l'hépatite C ...) car les ARN polymérases n'ont pas les fonctions de détection et de correction d'erreurs des ADN polymérases des virus à ADN
- Par contre, grâce à la mutation et à la sélection, les virus à ARN ont une grande capacité d'adaptation
- Presque toujours linéaire et continu mais il peut aussi être segmenté
- Certains virus possèdent étroitement associées au génome, des protéines internes constituant avec lui le nucléoïde, ou core, et des enzymes comme la transcriptase qui transforme l'ARN viral en ARN messager infectieux (myxovirus)

Les **virus à ARN simple brin** sont divisés en **deux classes, en fonction de la polarité de leur génome :**

a- Les virus à ARN simple brin positif [virus (+) ssARN] possèdent un génome ARN à polarité positive, contenant les séquences codantes et servant directement d'ARN messenger (ARNm)

b- Les virus à ARN simple brin négatif [virus (-) ssARN] portent un ARN non codant, de polarité négative. Ce brin négatif doit d'abord être transcrit en ARNm à brin positif complémentaire, dans la cellule infectée, avant qu'ait lieu une synthèse protéique. Ceci est réalisé par une ARN polymérase ARN-dépendante propre au virus, présente dans la particule virale, et qui est introduite dans la cellule hôte.

Ainsi, l'orientation peut être **positive** (du même sens qu'un ARN messenger) : **Ces chaînes sont capables de diriger une synthèse protéique dès leur entrée dans la cellule**, ou **négative** (complémentaire à un ARNm) : **l'ARN génomique a une séquence complémentaire de celle de l'ARNm viral.**

Chapitre 2 : Cycle de multiplication virale

Aucun virus ne peut se reproduire en dehors d'une cellule vivante. La machinerie énergétique et les précurseurs moléculaires pour la synthèse des protéines virales proviennent de la cellule hôte. L'infection virale peut être productive, abortive ou latente (persistante).

1. Conditions nécessaires de multiplication des virus

Se multiplier pour un être vivant est reproduire un édifice fait d'un enchevêtrement de macromolécules qui est à la fois très complexe et très précis, très organisé. Pour réussir un tel édifice, il faut quatre sortes d'éléments.

- a. **Le plan de travail** : C'est l'information génétique du virus contenue dans son génome et fondée sur la séquence des bases de son ADN ou ARN.
- b. **La matière première** : De petites molécules telles qu'acides aminés, acides gras, nucléotides. Le virus n'a pas de réserves de petites molécules et n'a pas non plus de système, même primitif, qui lui permettrait de puiser ces composants dans le milieu extérieur.
- c. **L'énergie** : C'est l'énergie libérée par hydrolyse de composés tels que l'ATP. Le virus n'a pas de réserve d'ATP ni les moyens d'en constituer ; il n'a aucune source d'énergie propre.
- d. **Les accélérateurs biologiques = Les enzymes.**

Enfin, un élément manque encore au virus : l'assemblage des petites molécules en macromolécules exige des enzymes. Les virus n'ont pas les chaînes enzymatiques des grandes voies des métaboliques. Sans enzymes, les assemblages ne se feraient pas ou si lentement que les édifices biologiques seraient détruits durant leur construction.

Leur simplicité extrême empêche les virus de se multiplier, du moins par eux-mêmes. Le virus doit mettre son génome dans un endroit où combler ses manques et trouver des sources de matière première, des sources d'énergie, des enzymes. Dans la nature, un tel rassemblement n'existe qu'à l'intérieur d'une cellule vivante.

Donc, la multiplication d'un virus consiste en l'introduction du génome viral dans une cellule et c'est elle qui va fabriquer de nouveaux virus, selon un procédé de biosynthèse que l'on appelle réplique.

2. Étapes de la multiplication d'un virus

Le cycle d'infection d'une cellule par un virus peut être décomposé en trois grandes étapes:

- A. **L'attachement, la pénétration, et la décapsidation** qui conduisent à l'internalisation du génome viral dans la cellule cible.
- B. **L'expression des gènes et la réplication** qui vont, respectivement, assurer la synthèse des protéines codées par le génome viral et permettre la multiplication de ce génome.
- C. **L'assemblage et la sortie** qui vont mener à la production et la libération de particules virales infectieuses, capables de propager l'infection à d'autres cellules.

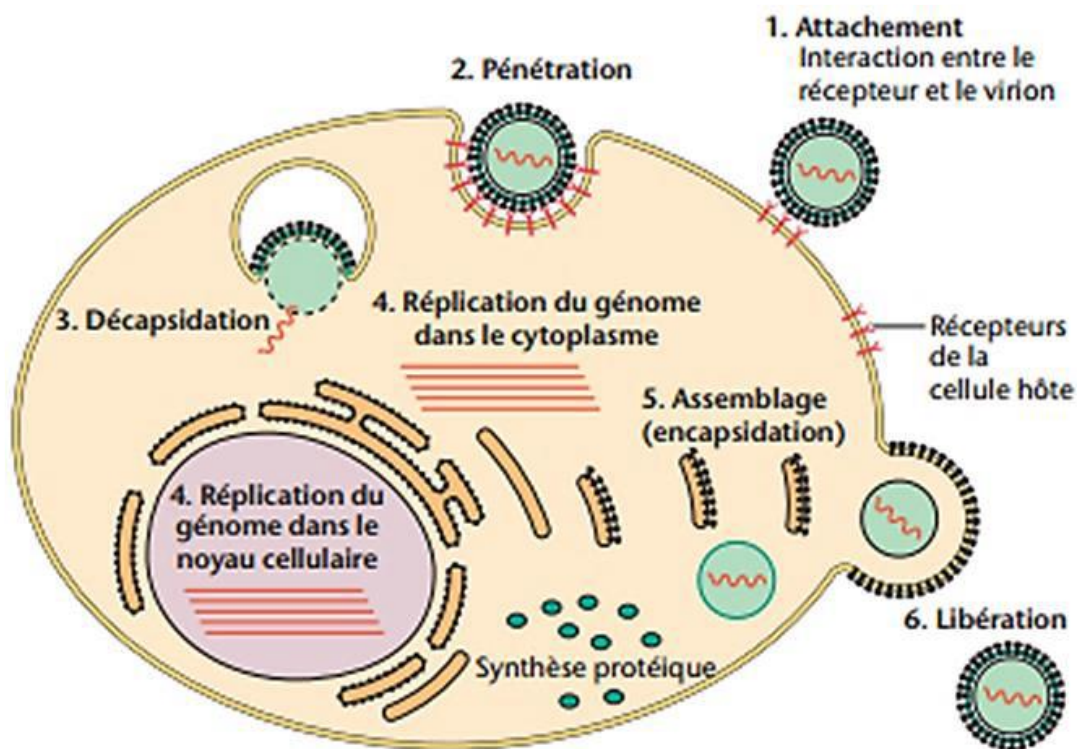


Figure 9 : Exemple d'un cycle de multiplication viral général

Un cycle de reproduction complet dure quelques heures (cycle rapide comme l'Influenzavirus) à quelques jours (cycle lent, comme le cytomégalovirus). Le cycle viral correspond à toutes les **étapes** que doit subir un virus pour aboutir à la **production de nouvelles particules virales** (virions) :

Tableau 2 : Étapes du cycle viral

Étapes	Descriptions
Précoces	Attachement – Pénétration - Décapsidation
Synthèse de macromolécules	Fabrication des ARNm- Synthèse des protéines – Réplication des génomes
Tardives	Assemblage et relargage

Etape 1 : Attachement (adsorption)

C'est l'interaction entre le virus et la cellule hôte permettant la fixation du virus à la surface cellulaire. Sur la surface des virus, se trouvent des protéines de la capsid (virus nus) ou des glycoprotéines de l'enveloppe (virus enveloppés) qui interagissent avec des récepteurs cellulaires (glycoprotéines ; protéines, oligosaccharides), sur la surface de la cellule cible. L'adsorption sur l'hôte est le résultat de l'interaction entre des molécules de la surface du virus et des récepteurs de la surface de la cellule hôte. Le virus ne s'attache qu'aux cellules hôtes ayant le récepteur approprié : les virus de vertébrés montrent un **tropisme**, c'est-à-dire qu'ils n'infectent que certains organismes, et dans certains cas, que certains tissus dans cet hôte. Les récepteurs sur la cellule hôte peuvent par exemple fixer des hormones ou d'autres molécules essentielles à la fonction et au rôle de la cellule dans le corps

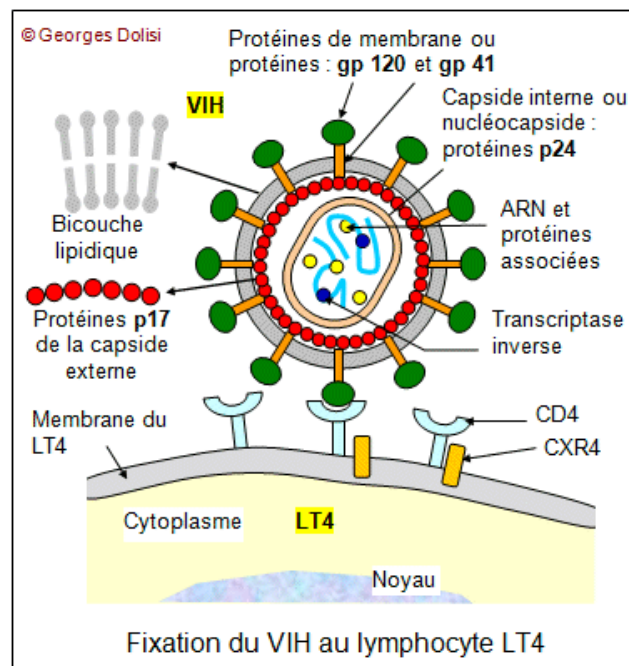


Figure 10 : Spécificité virus-hôte : cas du HIV

Interaction virion - récepteur

L'interaction entre le virion et le récepteur est une interaction physique qui met en jeu des liaisons de même type que les liaisons qui se font classiquement entre molécules biologiques: formation de ponts hydrogènes, liaisons électrostatiques (complémentarité de charges), interaction de domaines hydrophobes... La complémentarité des domaines qui interagissent est très précise et l'affinité du virion pour le récepteur peut donc être importante.

Etape 2 : Pénétration

Le virus pénètre à l'intérieur de la cellule, le plus souvent par endocytose pour les virus nus et, pour les virus enveloppés, par fusion de l'enveloppe virale et de la membrane cytoplasmique en une membrane unique, fusion suivie de lyse, par formation d'un pore (trou) qui s'élargit et laisse passer la capsid dans le cytoplasme. Cette fusion-lyse résulte de l'action d'une glycoprotéine de l'enveloppe virale : pour l'HIV, c'est la gp41. Certains virus enveloppés pénètrent par endocytose, puis fusion de leur enveloppe avec la membrane de la vésicule d'endocytose (figure 10).

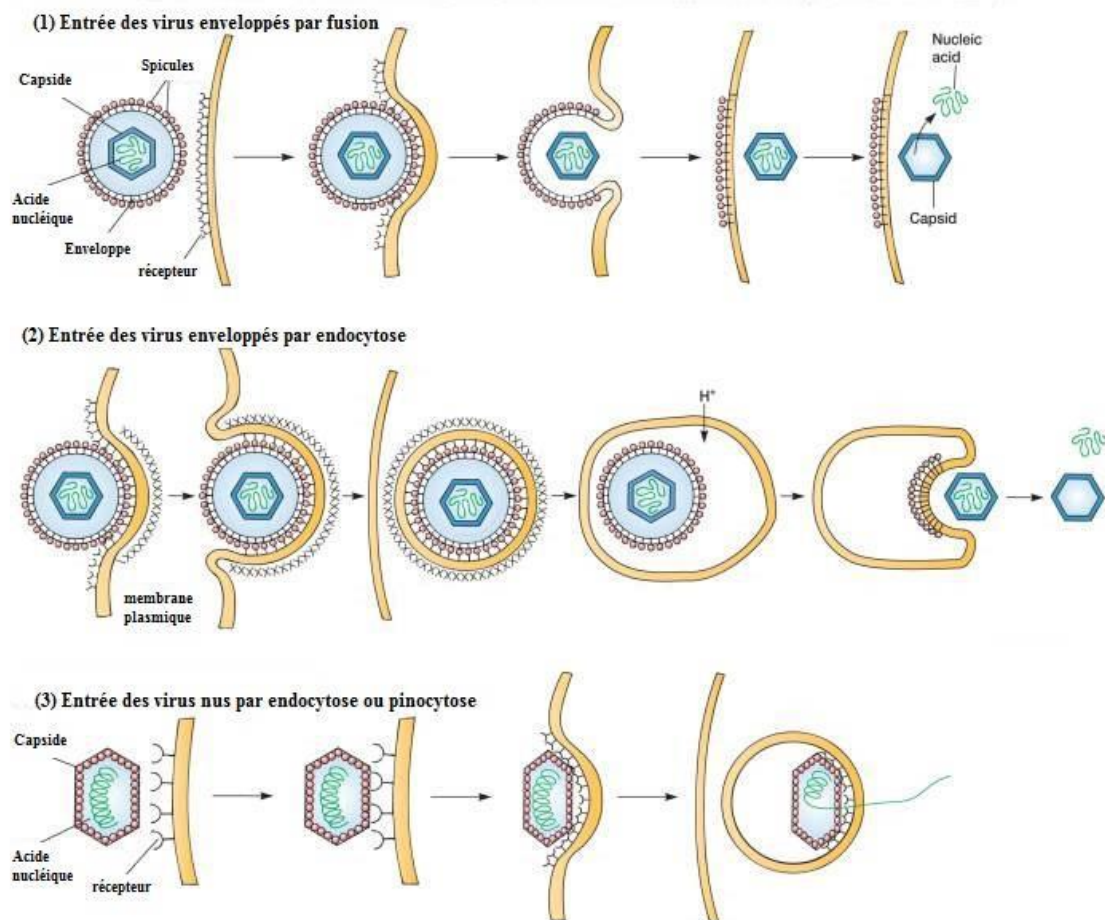


Figure 11 : Entrée (pénétration) des virus dans la cellule hôte

La pénétration se fait par :

- Endocytose chez les virus nus

- Par endocytose ou directement par fusion entre l'enveloppe virale et la membrane cytoplasmique (**fusion-lyse**), chez les virus enveloppés. La fusion-lyse implique la formation d'un pore (trou) qui permet le passage de la capsidie dans le cytoplasme. Elle résulte de l'action d'une glycoprotéine fusogène de l'enveloppe virale telle que la glycoprotéine gp41 dans le cas du HIV.

- Certains virus injectent seulement leur acide nucléique, tandis que d'autres doivent assurer la pénétration d'une ARN ou d'une ADN polymérase associée au virus

2.1. Fusion de l'enveloppe virale avec la membrane de la cellule hôte

L'enveloppe des paramyxovirus, des *Retroviridae* et probablement celle de certains autres virus paraît fusionner directement avec la membrane plasmique cellulaire. La fusion implique des glycoprotéines d'enveloppe qui se fixent aux protéines de la membrane plasmique. Après attachement, les lipides membranaires se réarrangent et un pore de fusion de nature protéique se forme. La nucléocapside pénètre ensuite dans le cytoplasme de la cellule hôte où une polymérase virale, associée à la nucléocapside, commence alors la transcription de l'ARN viral encore encapsidé.

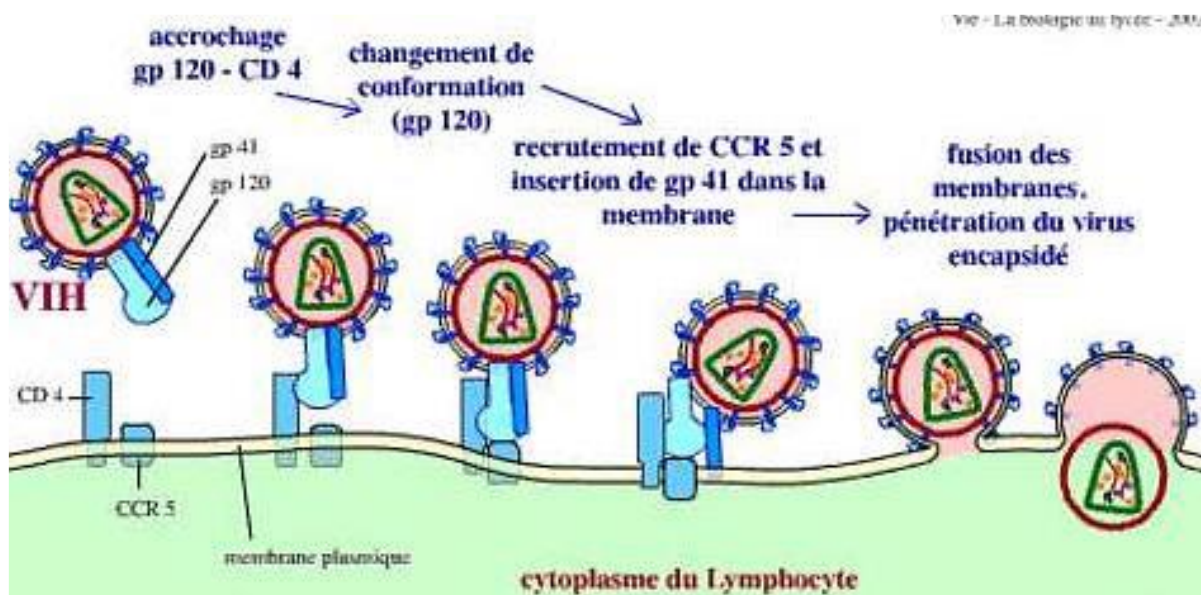


Figure 12 : Pénétration du VIH via la protéine fusogène gp41

a. Entrée par endocytose

Les virus non enveloppés et certains virus enveloppés entrent dans la cellule par endocytose médiée par **récepteur** pour **former des vésicules tapissées**. Les virions s'attachent aux puits tapissés de clathrine qui se referment ensuite pour former des vésicules tapissées remplies de virus. Celles-ci fusionnent avec les endosomes après enlèvement de la clathrine. Selon les virus, la sortie de la nucléocapside ou de son génome peut survenir soit avant, soit après la fusion. Les enzymes endosomiques peuvent aider à la décapsidation du virus et souvent les pH faibles de l'endosome déclenchent la décapsidation.

Dans certains cas, l'enveloppe virale fusionne avec la membrane de l'endosome. La nucléocapside (qui peut avoir été partiellement dégradée par les enzymes endosomiques) est libérée à l'intérieur du cytoplasme. L'acide nucléique viral peut sortir de la capsidie ou fonctionner alors qu'il est encore attaché aux constituants de la capsidie.

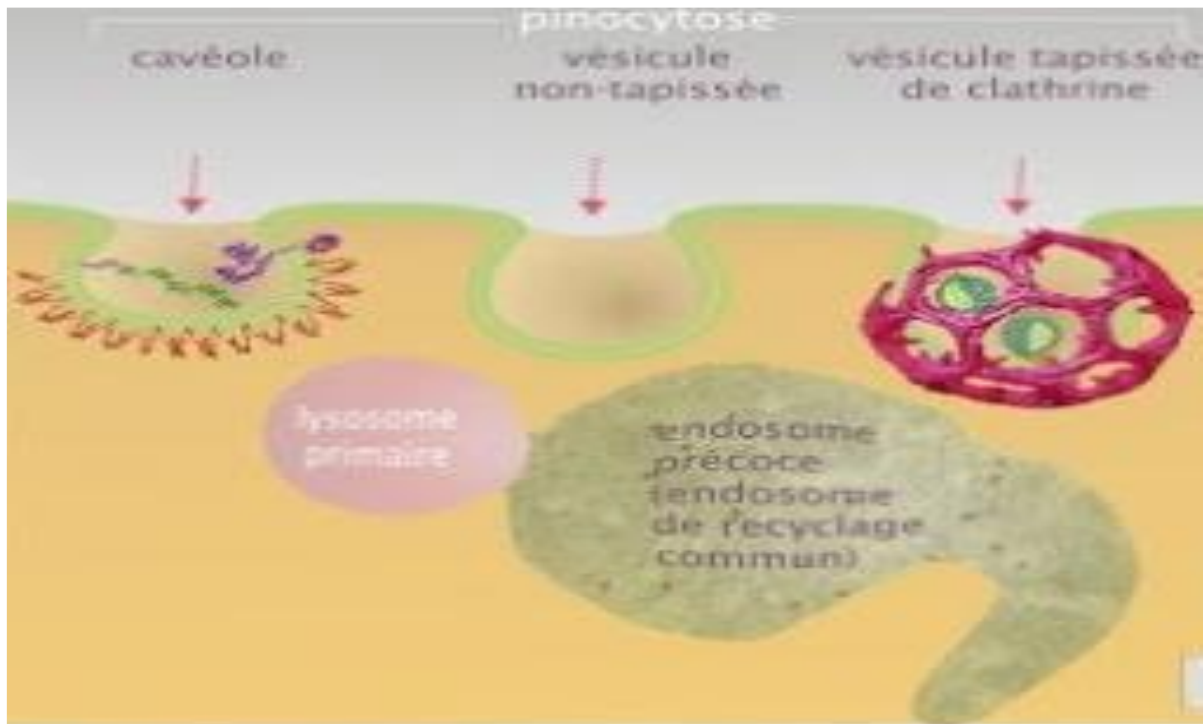


Figure 13: Vésicule tapissée de clathrine et endosome

Les virus nus ne peuvent utiliser un mécanisme de fusion avec la membrane. Dans ce cas, l'acidification de la vésicule provoque un changement de conformation de la capsidie. La capsidie modifiée contacte la membrane de la vésicule et libère l'acide nucléique viral dans le cytoplasme à travers un pore de la membrane (picornavirus) ou rompt la membrane pour libérer le virion (adénovirus). Les virus peuvent aussi entrer dans la cellule hôte par voie de formation de cavéoles.

Étape 3 : Décapsidation

A l'exception du génome, toutes les autres structures virales sont dégradées. Débarrassé de sa capsid, le génome se trouve libéré. Il sera décortiqué pour commencer à fonctionner, livrer son information génétique à la machinerie cellulaire. Ainsi, paradoxalement, la multiplication virale commence par une destruction du virus, destruction ménagée qui respecte le génome. Après ces étapes d'initiation de l'infection, prend place la phase de réplication et d'expression du génome viral.

Cette étape aboutit à la destruction de la capsid pour libérer le matériel génétique du virus dans la cellule. Elle se fait :

- Immédiatement après attachement : picornavirus
- Dans l'endosome : influenza virus
- Dans le cytoplasme : rétrovirus

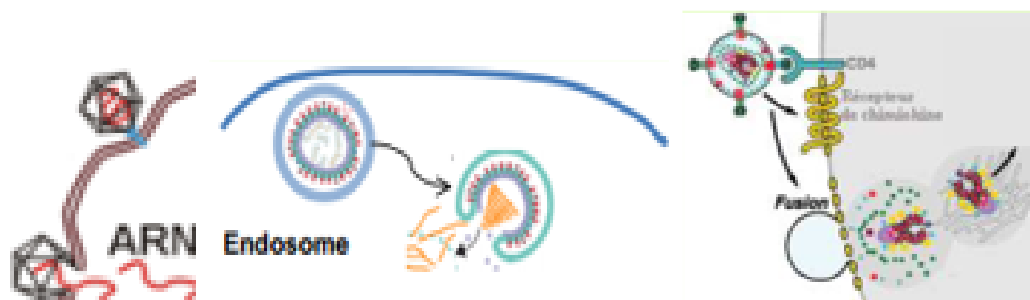


Figure 14 : Différents endroits de la décapsidation

Dans la majorité des cas, la décapsidation a lieu dans le cytoplasme même pour les virus qui se répliquent dans le noyau. Lors de la décapsidation, les structures virales sont dégradées, à l'exception du génome qui, débarrassé de la capsid, se trouve libéré dans la cellule. Il est nécessaire que la capsid soit détruite, ou au moins très remaniée, pour que le génome puisse interagir avec la machinerie cellulaire.

Étape 4 : Réplication des acides nucléiques viraux et synthèse des protéines virales

Le génome viral libéré se substitue en totalité ou en partie au génome cellulaire. La cellule va produire des virus : elle va faire des copies (répliques) du génome viral, des protéines virales de capsid et glycoprotéines d'enveloppe pour les virus enveloppés. La formation de nouveaux virus vient donc des capacités de synthèse de la cellule hôte, qui réalise le programme génétique inscrit dans le patrimoine du virus.

Le mécanisme de cette réplication virale varie selon que le génome est à ARN ou ADN. Dans tous les cas, C'est par des ARN messagers viraux que les génomes viraux transmettent leur

information et donnent leurs ordres à la machinerie cellulaire. Dès que des ARN messagers viraux apparaissent dans la cellule infectée, celle-ci est "piégée" : les virus ont été ainsi comparés à des agents subversifs (perturbateurs, destructeurs ...).

Etape 5 : Assemblage et encapsidation

Le début des étapes tardives du cycle viral consiste à assembler spécifiquement une molécule du génome viral avec les sous unités protéiques de la capsidie pour former la nucléocapsidie. Lors de l'encapsidation, les nouveaux génomes fabriqués par la cellule s'entourent de nouvelles protéines virales. Cet emballage est l'encapsidation (l'inverse de la décapsidation) des génomes. Certains gènes tardifs dirigent la synthèse des protéines de capsidie. La capsidie se forme alors par autoassemblage spontané

Etape 6 : Libération

Les nouveaux virus sont libérés par la cellule par :

- Eclatement cellulaire pour les virus nus
- Bourgeonnement pour les virus enveloppés

C'est lors du bourgeonnement que les virus enveloppés reçoivent leur enveloppe hérissée de spicules glycoprotéiques. Une cellule infectée produit de l'ordre de 100 à 1000 particules virales

a. Virions nus

D'abord, il y a formation d'une **procapsidie** qui subit une maturation. Une molécule du génome viral y est ensuite empaquetée. Plusieurs clivages protéolytiques aboutissent à la formation de la nucléocapsidie définitive. Les virions formés peuvent se trouver :

- Soit dans le cytoplasme (Picornavirus)
- Soit dans le noyau (Papillomavirus, polyomavirus)

La libération des virions néoformés se fait lors de la **lyse cellulaire**.

b. Virions enveloppés

Même si la capsidie est formée dans ce cas, le virion n'est pas infectieux tant qu'il n'est pas entouré d'une enveloppe. L'acquisition de l'enveloppe virale peut se faire par bourgeonnement à différents niveaux :

Tableau 3 : Endroits de l'acquisition de l'enveloppe virale

Virus	Membrane cellulaire à travers laquelle se fait le bourgeonnement
Herpès virus	Nucléaire interne puis Golgi
Poxvirus	Golgi
Flavivirus	Membrane du RE
Orthomyxovirus	}
Paramyxovirus	
Rhabdovirus	
Rétrovirus	

La formation des enveloppes et la libération de virus enveloppés sont des processus généralement simultanés et la cellule hôte peut continuer à libérer des virus pendant un certain temps.

Toutes les enveloppes virales sont dérivées des membranes des cellules hôtes par un processus à plusieurs étapes :

- Les protéines virales sont d'abord incorporées à la membrane plasmique
- Ensuite, la nucléocapside sort avec une enveloppe formée par bourgeonnement de la membrane
- Dans plusieurs familles de virus, la protéine de matrice (M), se fixe à la membrane plasmique et facilite le bourgeonnement
- Les filaments d'actine peuvent aider à la libération des virions

Exemple : Le virus de la vaccine forme de longues queues d'actine et les utilise pour se déplacer à l'intérieur de la cellule à une vitesse atteignant 2,9 μm par minute. Les filaments d'actine propulsent également le virus vaccinal à travers la membrane plasmique. Le virus s'échappe ainsi sans détruire la cellule hôte pour infecter les cellules adjacentes

Les virus enveloppés, tel que le virus de la grippe, terminent leur multiplication dans la cellule par bourgeonnement à travers une telle membrane, après insertion de glycoprotéines virales dans la bicouche lipidique : le virus est libéré de la cellule par formation d'une évagination de la membrane, évagination qui va se détacher pour former un virus entier

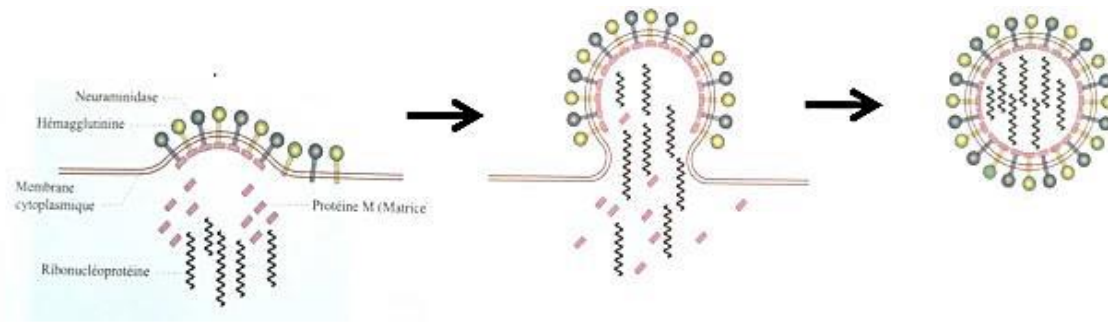


Figure 15 : Formation de l'enveloppe virale par bourgeonnement (ex : virus de la grippe)

Résumé :

Comme une cellule hôte est indispensable pour que les virus puissent se multiplier, la première étape du cycle viral est la fixation à un hôte. Cette étape est suivie de l'entrée de la nucléocapside ou de l'acide nucléique viral dans l'hôte. Si la nucléocapside pénètre, la décapsidation du génome se produit ordinairement avant les autres étapes. Une fois libérés dans le cytoplasme, les gènes du génome viral sont exprimés, c'est-à-dire qu'ils sont transcrits et traduits. Cela permet au virus de prendre le contrôle de la machinerie biosynthétique de la cellule hôte pour que soient fabriqués de nouveaux virions. Le génome viral est ensuite répliqué et les protéines virales sont synthétisées. De nouveaux virions sont construits par autoassemblage des protéines de la capsid avec les acides nucléiques et, finalement, les virions matures sont libérés de l'hôte (par la lyse ou par bourgeonnement).

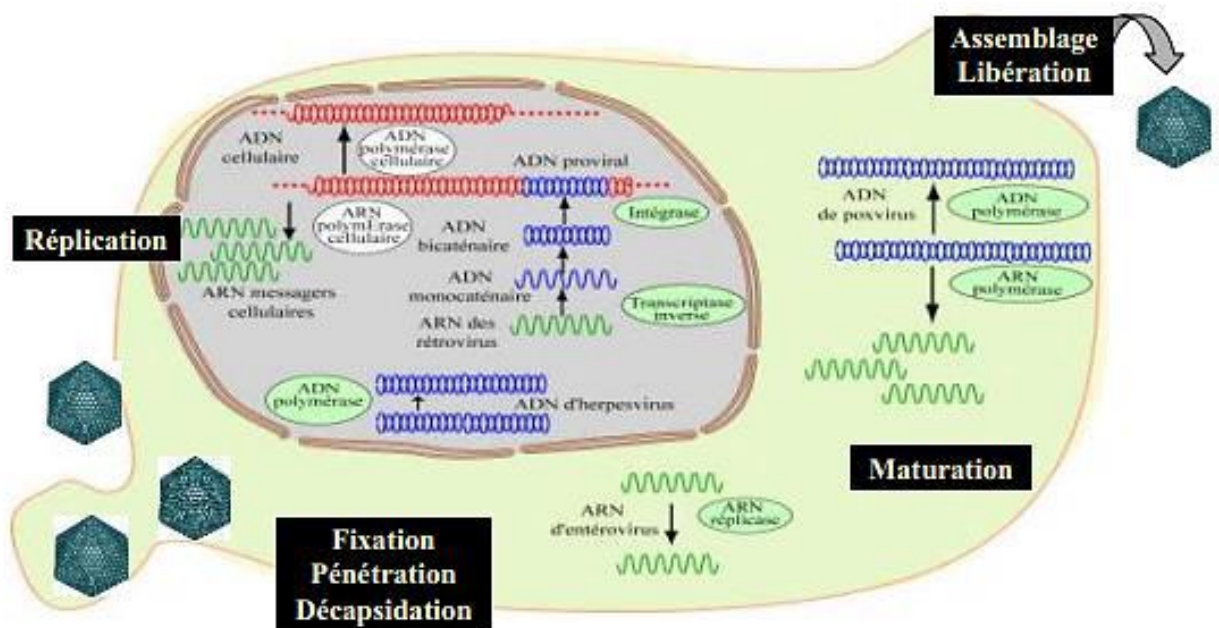


Figure 16 : Cycle viral : étapes précoces, réplication et étapes tardives

3. Conséquences possibles de la multiplication virale pour la cellule infectée

3.1.Mort de la cellule

La cellule meurt car les synthèses cellulaires ont été gravement perturbées par le virus. C'est **l'infection lytique**. C'est ce que provoquent la plupart des virus humains dans des cellules permissives. C'est *in vivo* l'équivalent de l'effet cytopathique ou cytopathogène (ECP), altération morphologique de la cellule infectée.

Lors de l'infection lytique, l'accumulation dans la cellule infectée de matériel viral désorganise les structures et les fonctions cellulaires. La cellule infectée meurt, soit par nécrose, soit par apoptose.

Tout le problème est de savoir si ces cellules peuvent être remplacées par d'autres cellules au sein de l'organisme. Ainsi, au cours des infections à poliovirus, la destruction des neurones de la corne antérieure de la moelle épinière donne des paralysies définitives, car un neurone détruit n'est pas remplacé. En revanche, si ce sont seulement les cellules gliales (les cellules qui forment l'environnement des neurones) qui sont détruites, certaines paralysies finiront par régresser.

3.2.Tolérance de l'infection

La cellule tolère l'infection. Le génome viral et le génome cellulaire se partagent le potentiel de synthèse de la cellule et les deux métabolismes, cellulaire et viral, coexistent, selon un "compromis" acceptable. L'infection latente induite par certains virus (notamment ceux de la famille des herpèsvirus) est un bon exemple de ce *modus vivendi*.

3.3.Transformation cellulaire maligne

La cellule infectée se multiplie de façon anarchique : c'est la transformation cellulaire maligne. D'une façon générale, les cellules transformées s'obtiennent à partir de tissus cancéreux ou à partir de cellules normales transformées *in vitro*, soit spontanément au cours de la culture, soit par l'action de cancérogènes chimiques, de radiations ionisantes ou de virus cancérigènes.

Chapitre 3 : Différents profils d'infections virales (animale, végétale et phagique)

Introduction

Les virus peuvent être considérés comme des parasites intracellulaires obligatoires. Un virus doit se fixer à une cellule vivante, y être absorbé, fabriquer ses protéines et copier son génome, et trouver un moyen d'échapper à la cellule afin que le virus puisse infecter d'autres cellules. Les virus ne peuvent infecter que certaines espèces d'hôtes et uniquement certaines cellules de cet hôte. Les cellules qu'un virus peut utiliser pour se répliquer sont dites permissives. Pour la plupart des virus, la base moléculaire de cette spécificité est qu'une molécule de surface particulière, connue sous le nom de récepteur viral, doit se trouver à la surface de la cellule hôte pour que le virus puisse s'y fixer. De plus, les différences de réponse immunitaire métabolique et de réponse immunitaire des cellules hôtes observées dans différents types de cellules en fonction de l'expression génique différentielle sont probablement un facteur dans lequel les cellules qu'un virus peut cibler pour se répliquer. La cellule permissive doit fabriquer les substances dont le virus a besoin, sinon le virus ne pourra pas s'y répliquer.

1. Étapes des infections virales

Un virus doit utiliser des processus cellulaires pour se répliquer. Le cycle de réplication virale peut provoquer des changements biochimiques et structuraux dramatiques dans la cellule hôte, ce qui peut endommager les cellules. Ces modifications, appelées effets cytopathiques (endommageant les cellules), peuvent modifier les fonctions cellulaires ou même détruire la cellule. Certaines cellules infectées, comme celles infectées par le virus du rhume connu sous le nom de rhinovirus, meurent par lyse (éclatement) ou par apoptose (mort cellulaire programmée ou « suicide cellulaire »), libérant ainsi tous les virions de descendance en même temps. Les symptômes des maladies virales résultent de la réponse immunitaire au virus, qui tente de contrôler et d'éliminer le virus de l'organisme, et des dommages cellulaires causés par le virus. De nombreux virus animaux, tels que le VIH (virus de l'immunodéficience humaine), quittent les cellules infectées du système immunitaire par un processus connu sous le nom de bourgeonnement, au cours duquel les virions quittent la cellule individuellement. Pendant le processus de bourgeonnement, la cellule ne subit pas de lyse et n'est pas immédiatement tuée. Cependant, les dommages causés aux cellules infectées par le virus peuvent empêcher les cellules de fonctionner normalement, même si elles restent en vie pendant

un certain temps. La plupart des infections virales productives suivent des étapes similaires dans le cycle de réplication du virus : fixation, pénétration, décapage, réplication, assemblage et libération

2. Différents hôtes et leurs virus

Les virus sont souvent très spécifiques quant aux hôtes et aux cellules de l'hôte qu'ils vont infecter. Cette caractéristique d'un virus le rend spécifique à une ou à quelques espèces de vie sur Terre. D'autre part, il existe tellement de types de virus différents sur Terre que presque tous les organismes vivants possèdent leur propre ensemble de virus qui tentent d'infecter leurs cellules. Même les cellules les plus petites et les plus simples, les bactéries procaryotes, peuvent être attaquées par des types spécifiques de virus.

2.1. Bactériophages

Les bactériophages sont des virus qui infectent les bactéries (Figure 17). Lorsque l'infection d'une cellule par un bactériophage entraîne la production de nouveaux virions, on dit que l'infection est productive. Si les virions sont libérés par éclatement de la cellule, le virus se réplique au moyen d'un cycle lytique (Figure 17).

Le T4, qui infecte *Escherichia coli* présent dans le tractus intestinal humain, est un exemple de bactériophage lytique. Parfois, cependant, un virus peut rester à l'intérieur de la cellule sans être libéré. Par exemple, lorsqu'un bactériophage tempéré infecte une cellule bactérienne, il se réplique au moyen d'un cycle lysogénique et le génome viral est incorporé au génome de la cellule hôte. Lorsque l'ADN du phage est incorporé dans le génome de la cellule hôte, on parle de prophage. Un exemple de bactériophage lysogénique est le virus λ (lambda), qui infecte également le *E. bactérie coli*. Les virus qui infectent les cellules végétales ou animales peuvent également subir des infections lorsqu'ils ne produisent pas de virions pendant de longues périodes. Les herpèsvirus animaux, y compris les virus de l'herpès simplex, responsables de l'herpès oral et génital chez l'homme, en sont un exemple. Dans le cadre d'un processus appelé latence, ces virus peuvent exister dans les tissus nerveux pendant de longues périodes sans produire de nouveaux virions, pour ensuite quitter la latence périodiquement et provoquer des lésions de la peau où le virus se reproduit. Même s'il existe des similitudes entre la lysogénie et la latence, le terme cycle lysogénique est généralement réservé aux bactériophages. La latence sera décrite plus en détail ci-dessous.

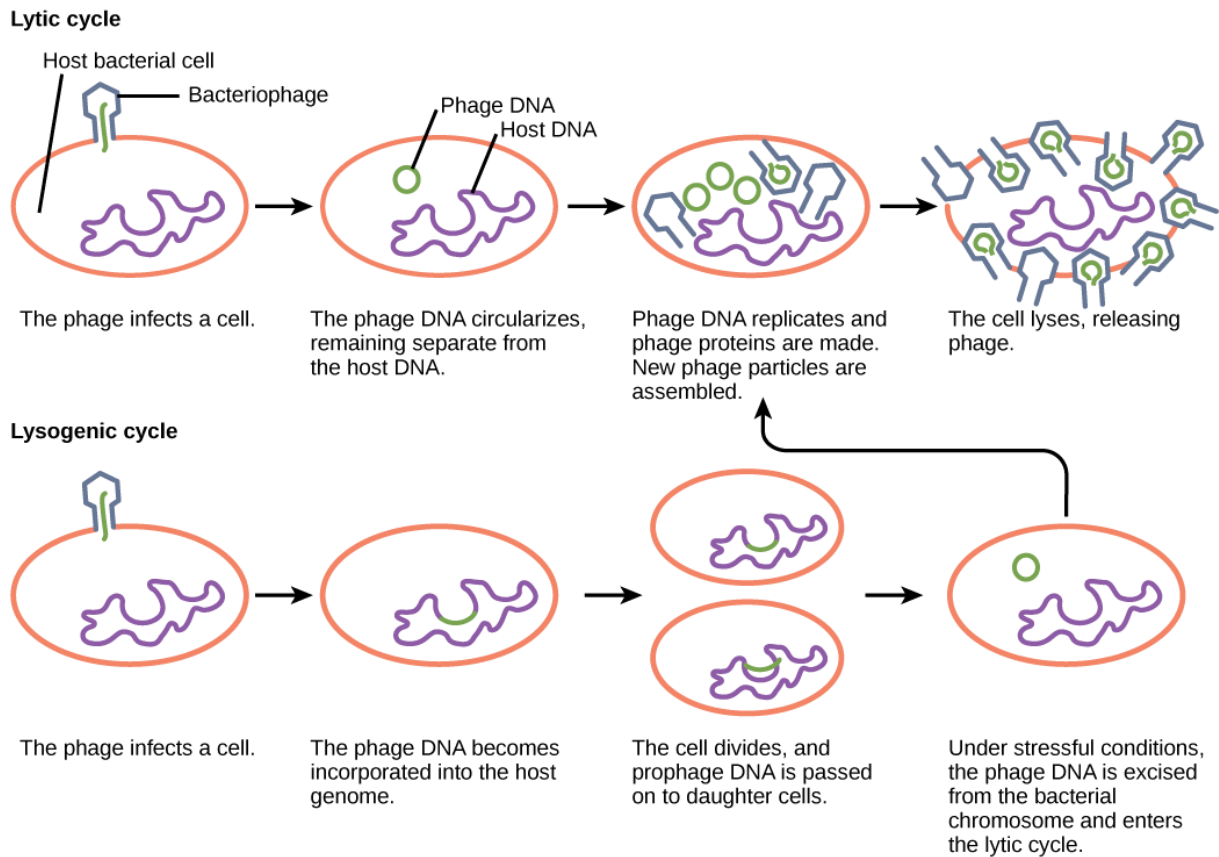


Figure 17 : Un bactériophage tempéré possède à la fois des cycles lytiques et lysogéniques.

Dans le cycle lytique, le phage réplique et lyse la cellule hôte. Dans le cycle lysogénique, l'ADN phagique est incorporé au génome de l'hôte, où il est transmis aux générations suivantes. Les facteurs de stress environnementaux tels que la famine ou l'exposition à des produits chimiques toxiques peuvent provoquer l'excision du prophage et entrer dans le cycle lytique.

2.2.Virus animaux

Contrairement aux virus des plantes et des bactéries, les virus animaux n'ont pas besoin de pénétrer la paroi cellulaire pour accéder à la cellule hôte. Les virus animaux non enveloppés ou « nus » peuvent pénétrer dans les cellules de deux manières différentes. Comme une protéine de la capsid virale se lie à son récepteur sur la cellule hôte, le virus peut être absorbé à l'intérieur de la cellule par l'intermédiaire d'une vésicule pendant le processus cellulaire normal d'endocytose médiée par les récepteurs. Une autre méthode de pénétration cellulaire utilisée par les virus non enveloppés consiste à modifier la forme des protéines de capsid après leur liaison au récepteur, créant ainsi des canaux dans la membrane de la cellule hôte. Le génome viral est ensuite « injecté » dans la cellule hôte par ces canaux d'une manière analogue à celle utilisée par de nombreux bactériophages. Les virus enveloppés peuvent également pénétrer dans les

cellules de deux manières après s'être liés à leurs récepteurs : l'endocytose médiée par les récepteurs ou la fusion. De nombreux virus enveloppés pénètrent dans la cellule par endocytose médiée par les récepteurs, de la même manière que certains virus non enveloppés. En revanche, la fusion ne se produit qu'avec des virions enveloppés. Ces virus, qui incluent notamment le VIH, utilisent des protéines de fusion spéciales dans leurs enveloppes pour provoquer la fusion de l'enveloppe avec la membrane plasmique de la cellule, libérant ainsi le génome et la capsid du virus dans le cytoplasme cellulaire.

Après avoir fabriqué leurs protéines et copié leur génome, les virus animaux terminent l'assemblage de nouveaux virions et sortent de la cellule. Comme nous l'avons déjà mentionné en utilisant l'exemple du VIH, les virus animaux enveloppés peuvent bourgeonner à partir de la membrane cellulaire au fur et à mesure qu'ils s'assemblent, emportant ainsi un morceau de la membrane plasmique de la cellule. D'autre part, les descendants viraux non enveloppés, tels que les rhinovirus, s'accumulent dans les cellules infectées jusqu'à ce qu'un signal de lyse ou d'apoptose soit émis, et tous les virions sont libérés ensemble.

Comme vous l'apprendrez dans le module suivant, les virus animaux sont associés à diverses maladies humaines. Certains d'entre eux suivent le schéma classique de la maladie aiguë, où les symptômes s'aggravent pendant une courte période, suivie de l'élimination du virus de l'organisme par le système immunitaire et de la guérison finale de l'infection. Le rhume et la grippe sont des exemples de maladies virales aiguës. D'autres virus provoquent des infections chroniques à long terme, comme le virus de l'hépatite C, tandis que d'autres, comme le virus de l'herpès simplex, ne provoquent que des symptômes intermittents. D'autres virus encore, tels que les herpèsvirus humains 6 et 7, qui peuvent dans certains cas provoquer la roséole, une maladie infantile mineure, provoquent souvent avec succès des infections productives sans provoquer aucun symptôme chez l'hôte. Nous affirmons donc que ces patients présentent une infection asymptomatique.

Dans les cas d'infection par l'hépatite C, le virus se développe et se reproduit dans les cellules hépatiques, provoquant de faibles dommages au foie. Les dommages sont si faibles que les personnes infectées ignorent souvent qu'elles sont infectées, et de nombreuses infections ne sont détectées que par des analyses sanguines de routine sur des patients présentant des facteurs de risque tels que la consommation de drogues par voie intraveineuse. D'autre part, étant donné que de nombreux symptômes des maladies virales sont causés par des réponses immunitaires, l'absence de symptômes indique une faible réponse immunitaire au virus. Cela permet au virus

d'échapper à l'élimination par le système immunitaire et de persister chez les individus pendant des années, tout en produisant de faibles niveaux de virions descendants dans ce que l'on appelle une maladie virale chronique. L'infection chronique du foie par ce virus augmente considérablement le risque de développer un cancer du foie, parfois jusqu'à 30 ans après l'infection initiale.

Comme indiqué précédemment, le virus de l'herpès simplex peut rester dans un état de latence dans les tissus nerveux pendant des mois, voire des années. Comme le virus se « cache » dans les tissus et ne produit que peu de protéines virales, voire aucune, la réponse immunitaire ne peut agir, et l'immunité contre le virus diminue lentement. Dans certaines conditions, y compris divers types de stress physique et psychologique, le virus latent de l'herpès simplex peut être réactivé et subir un cycle de réplication lytique dans la peau, provoquant les lésions associées à la maladie. Une fois que les virions sont produits dans la peau et que les protéines virales sont synthétisées, la réponse immunitaire est à nouveau stimulée et résout les lésions cutanées en quelques jours en détruisant les virus présents dans la peau. En raison de ce type de cycle réplicatif, les boutons de fièvre et les épidémies d'herpès génital ne se produisent que de façon intermittente, même si les virus restent dans le tissu nerveux toute la vie. Les infections latentes sont également courantes avec d'autres virus de l'herpès, y compris le virus varicelle-zona qui cause la varicelle. Après avoir contracté la varicelle pendant l'enfance, le virus de la varicelle peut rester latent pendant de nombreuses années et se réactiver chez les adultes pour provoquer une affection douloureuse connue sous le nom de « zona ».

Certains virus infectant les animaux, y compris le virus de l'hépatite C mentionné ci-dessus, sont connus sous le nom de virus oncogènes : ils ont la capacité de provoquer le cancer. Ces virus interfèrent avec la régulation normale du cycle cellulaire hôte soit en introduisant des gènes qui stimulent la croissance cellulaire non régulée (oncogènes), soit en interférant avec l'expression de gènes qui inhibent la croissance cellulaire. Les virus oncogènes peuvent être des virus à ADN ou à ARN. Les cancers connus pour être associés à des infections virales incluent le cancer du col de l'utérus causé par le papillomavirus humain (HPV), le cancer du foie causé par le virus de l'hépatite B, la leucémie à lymphocytes T et plusieurs types de lymphomes.

2.3.Virus végétaux

Les virus végétaux, comme les autres virus, contiennent un noyau d'ADN ou d'ARN. Vous avez déjà découvert l'un d'entre eux, le virus de la mosaïque du tabac. Comme les virus végétaux

possèdent une paroi cellulaire qui protège leurs cellules, ils n'ont pas recours à l'endocytose médiée par des récepteurs pour pénétrer dans les cellules hôtes, comme c'est le cas pour les virus animaux. Pour que de nombreux virus végétaux soient transférés d'une plante à l'autre, certaines cellules de la plante doivent être endommagées pour permettre au virus de pénétrer dans un nouvel hôte. Ces dommages sont souvent causés par les conditions météorologiques, les insectes, les animaux, le feu ou les activités humaines telles que l'agriculture ou l'aménagement paysager. De plus, les descendants des plantes peuvent hériter de maladies virales des plantes mères. Les virus végétaux peuvent être transmis par divers vecteurs, par contact avec la sève d'une plante infectée, par des organismes vivants tels que les insectes et les nématodes, et par le pollen. Lorsque des virus végétaux sont transférés entre différentes plantes, on parle de transmission horizontale, et lorsqu'ils sont hérités d'un parent, on parle de transmission verticale.

Les symptômes des maladies virales varient selon le virus et son hôte (Tableau 4). L'un des symptômes courants est l'hyperplasie, c'est-à-dire la prolifération anormale de cellules qui provoque l'apparition de tumeurs végétales appelées galles. D'autres virus induisent une hypoplasie, ou une diminution de la croissance cellulaire, dans les feuilles des plantes, provoquant l'apparition de fines zones jaunes. D'autres virus affectent la plante en tuant directement les cellules végétales, un processus connu sous le nom de nécrose cellulaire. Les autres symptômes des virus végétaux incluent des feuilles malformées, des stries noires sur les tiges des plantes, une altération de la croissance des tiges, des feuilles ou des fruits et des taches annulaires, qui sont des zones circulaires ou linéaires de décoloration présentes sur une feuille.

Tableau 4: Quelques symptômes courants des maladies virales des plantes

Symptôme	Apparaît comme
Hyperplasie	Galles (tumeurs)
Hypoplasie	Taches jaunes et amincies sur les feuilles
Nécrose cellulaire	Tiges, feuilles ou fruits morts et noircis

Tableau 4: Quelques symptômes courants des maladies virales des plantes

Symptôme	Apparaît comme
Modèles de croissance anormaux	Tiges, feuilles ou fruits malformés
Décoloration	Lignes ou anneaux jaunes, rouges ou noirs sur les tiges, les feuilles ou les fruits

Les virus des plantes peuvent perturber sérieusement la croissance et le développement des cultures, affectant ainsi de manière significative notre approvisionnement alimentaire. Ils sont responsables de la mauvaise qualité et de la quantité des récoltes à l'échelle mondiale et peuvent entraîner d'énormes pertes économiques chaque année. D'autres virus peuvent endommager les plantes utilisées en aménagement paysager. Certains virus qui infectent les plantes alimentaires agricoles incluent le nom de la plante qu'ils infectent, tels que le virus de la flétrissure tachetée de la tomate, le virus de la mosaïque commune du haricot et le virus de la mosaïque du concombre. Chez les plantes utilisées pour l'aménagement paysager, deux des virus les plus courants sont la tache cerclée des pivoines et le virus de la mosaïque des roses. Il existe beaucoup trop de virus végétaux pour qu'on puisse les examiner en détail, mais les symptômes du virus de la mosaïque commune du haricot se traduisent par une baisse de la production de haricots et par des plants rabougris et improductifs. Chez la rose ornementale, la maladie de la mosaïque des roses provoque des lignes jaunes ondulées et des taches colorées sur les feuilles de la plante.

Résumé

La réplication virale au sein d'une cellule vivante produit toujours des modifications dans la cellule, entraînant parfois la mort cellulaire et parfois la mort lente des cellules infectées. Le cycle de réplication du virus comporte six étapes de base : fixation, pénétration, décapage, réplication, assemblage et libération. Une infection virale peut être productive, entraînant la formation de nouveaux virions, ou non productive, ce qui signifie que le virus reste à l'intérieur de la cellule sans produire de nouveaux virions. Les bactériophages sont des virus qui infectent les bactéries. Ils ont deux modes de réplication différents : le cycle lytique, où le virus se

réplique et sort de la bactérie, et le cycle lysogénique, qui implique l'incorporation du génome viral dans le génome de la bactérie hôte. Les virus animaux provoquent diverses infections, certaines provoquant des symptômes chroniques (hépatite C), d'autres des symptômes intermittents (virus latents tels que le virus de l'herpès simplex 1) et d'autres ne provoquant que très peu de symptômes, voire aucun (herpèsvirus humains 6 et 7). Les virus oncogènes chez les animaux ont la capacité de provoquer le cancer en interférant avec la régulation du cycle de la cellule hôte. Les virus des plantes sont responsables de dommages économiques importants à la fois pour l'agriculture et pour les plantes utilisées à des fins ornementales.

Chapitre 04 : Pathogénèse des infections virales

Introduction

Il y a plusieurs niveaux d'interaction entre les virus et les hôtes qu'ils infectent. Ces interactions complexes ont pour conséquence différents types de pathologies selon les virus, le type d'organes atteints et selon la réponse immunitaire de l'hôte. Nombreuses infections virales sont éradiquées par l'organisme, tandis que d'autres persistent et peuvent induire des maladies chroniques, voire des cancers.

- Un virus pathogène est un virus capable d'induire des signes cliniques donc une maladie avec des symptômes.
- Une infection virale peut être asymptomatique. Un organisme infecté peut produire abondamment des virus sans développer une maladie clinique.
- Un virus cytolitique est un virus dont la réplication virale induit la destruction de la cellule qu'il a infectée.
- La virulence est l'aptitude d'un virus à provoquer des troubles graves. Elle peut être liée à la souche de virus : la maladie virale peut être plus ou moins sévère selon les souches virales.

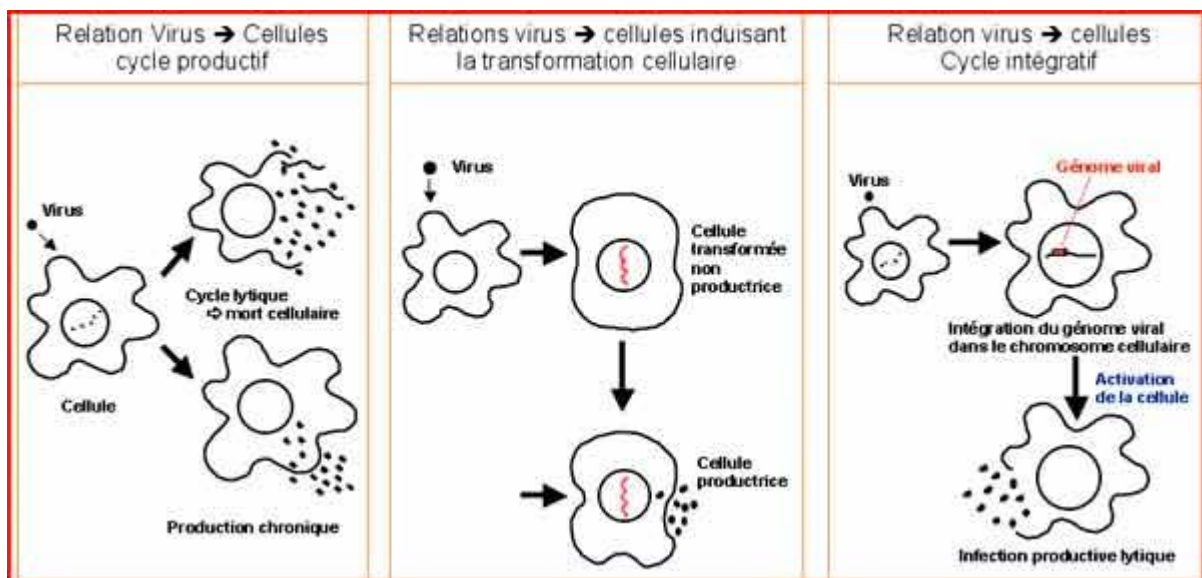


Figure 18 : Types des relations virus-cellule hôte.

1. La propagation des virus dans l'organisme

1.1. Les portes d'entrée des virus

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

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

La voie sanguine :

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

La conjonctive :

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

La voie respiratoire

Les virus qui sont excrétés dans l'air ambiant sont inhalés par aérosols. Le tractus respiratoire est à priori constitué d'une barrière : le mucus, qui s'oppose à l'implantation d'agents pathogènes ; il est sécrété par les cellules caliciformes, il peut contenir des IgA spécifiques. Le bon état général de l'épithélium nasal est un des facteurs de protection contre les infections des voies respiratoires. Les macrophages de l'arbre respiratoire ont pour rôle la destruction des virus, notamment les macrophages des alvéoles pulmonaires.

Certains virus induisent des infections respiratoires hautes qui restent localisées (ex : les rhinovirus responsables de rhumes). D'autres virus peuvent diffuser à tout l'arbre respiratoire : larynx, trachées, bronches, poumons (ex : virus de la grippe, para-influenzae, virus respiratoire syncytial ou VRS).

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

La voie génitale

De nombreuses infections virales sont des infections sexuellement transmises (IST). Certains virus sont présents dans les lésions (lésions génitales dues à HSV-1 ou HSV-2). D'autres

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

1.2. Les voies de dissémination

La diffusion des virus dans l'organisme se fait par voie lymphatique : ce sont les macrophages qui véhiculent les virus jusqu'aux tissus, organes lymphoïdes périphériques proches de la porte d'entrée (ganglions, amygdales, plaques de Peyer...). La diffusion aux ganglions est essentielle puisqu'ils vont être le site d'une réplication virale permettant une amplification du nombre de virus qui vont pouvoir diffuser par voie sanguine. La virémie définit la présence de virus dans le sang, soit sous forme de particules virales libres dans le plasma (poliovirus, flavivirus, VHB, VHC, VIH), soit sous forme associée aux leucocytes (rougeole) aux macrophages (VIH), aux lymphocytes (EBV, VIH) aux érythrocytes (virus de la vallée du Rift).

La virémie est maintenue par la réplication dans d'autres organes qui ont été infectés. De nombreux virus peuvent se multiplier dans le foie, la rate, la moelle, les endothéliums des vaisseaux. La virémie peut aussi être entretenue par une réplication virale au sein des leucocytes eux-mêmes (CMV, EBV, VIH).

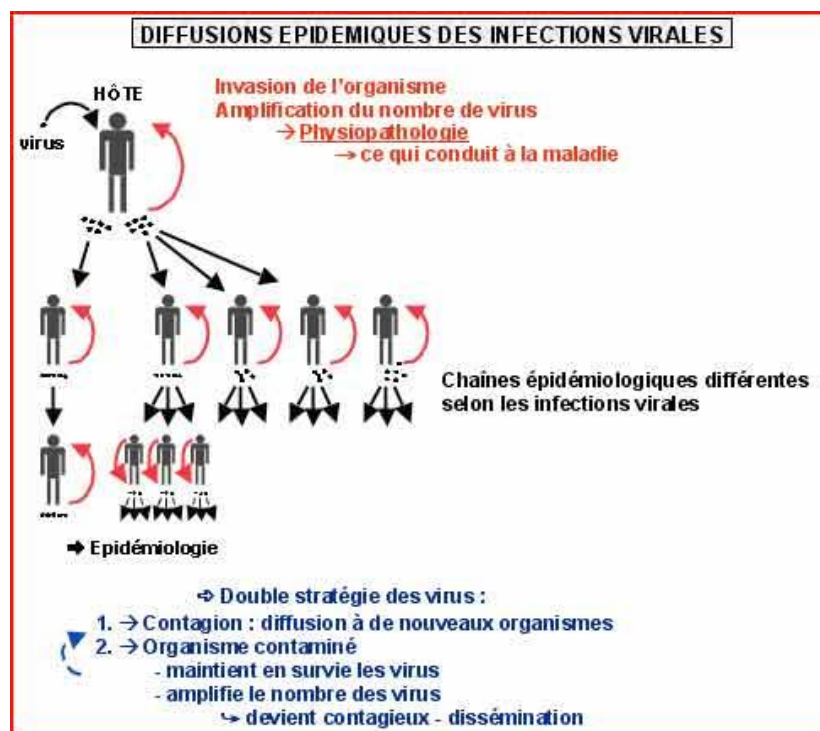


Figure 19 : Diffusion épidémique des infections virales

3. Atteinte de l'organe-cible

Les voies sanguine et lymphatique vont permettre l'acheminement des virus vers l'organe-cible qui peut être :

La peau

Macules, papules, vésicules sont dues à des infiltrats cellulaires et/ou à la réplication virale locale (ex : varicelle). Dans le cas de la rougeole, la physiopathologie de l'infection est différente, le rash est dû à la réponse immunitaire inflammatoire (présence de complexes Antigènes/Anticorps).

Le système nerveux central

Certains virus peuvent diffuser par voie nerveuse (ex : la rage, VZV, HSV) et atteindre le cerveau. Les virus polio, les flavivirus, et les HSV peuvent induire des lésions cérébrales du fait de réplication virale locale et d'un effet lytique de l'infection virale : nécrose cellulaire, phagocytose par les cellules gliales et infiltration péri-vasculaire peuvent être associées. La réplication virale n'est pas toujours présente, dans certains cas l'effet délétère est lié à un mécanisme auto-immun (présence d'une réaction inflammatoire locale très forte et absence d'isolement de virus à partir du LCR ; ex : encéphalite post rougeoleuse).

Le schéma présentant les mécanismes de diffusion des virus dans l'organisme fait apparaître plusieurs étapes de diffusion avec pour chacune une phase de réplication indispensable pour amplifier un stock viral. Plus le nombre d'étapes est élevé et l'atteinte de l'organe cible tardive, plus l'incubation de la maladie sera longue. A l'inverse, la grippe qui implique une réplication virale au niveau de la porte d'entrée aura un temps d'incubation très court. Le foie peut constituer l'organe-cible, il peut aussi constituer un site de réplication intermédiaire, avec une réplication virale qui sera transitoire. Des sites secondaires de réplifications virales sont souvent établis : il s'agit notamment des reins, des glandes salivaires et du poumon qui sont à l'origine d'excrétions virales.

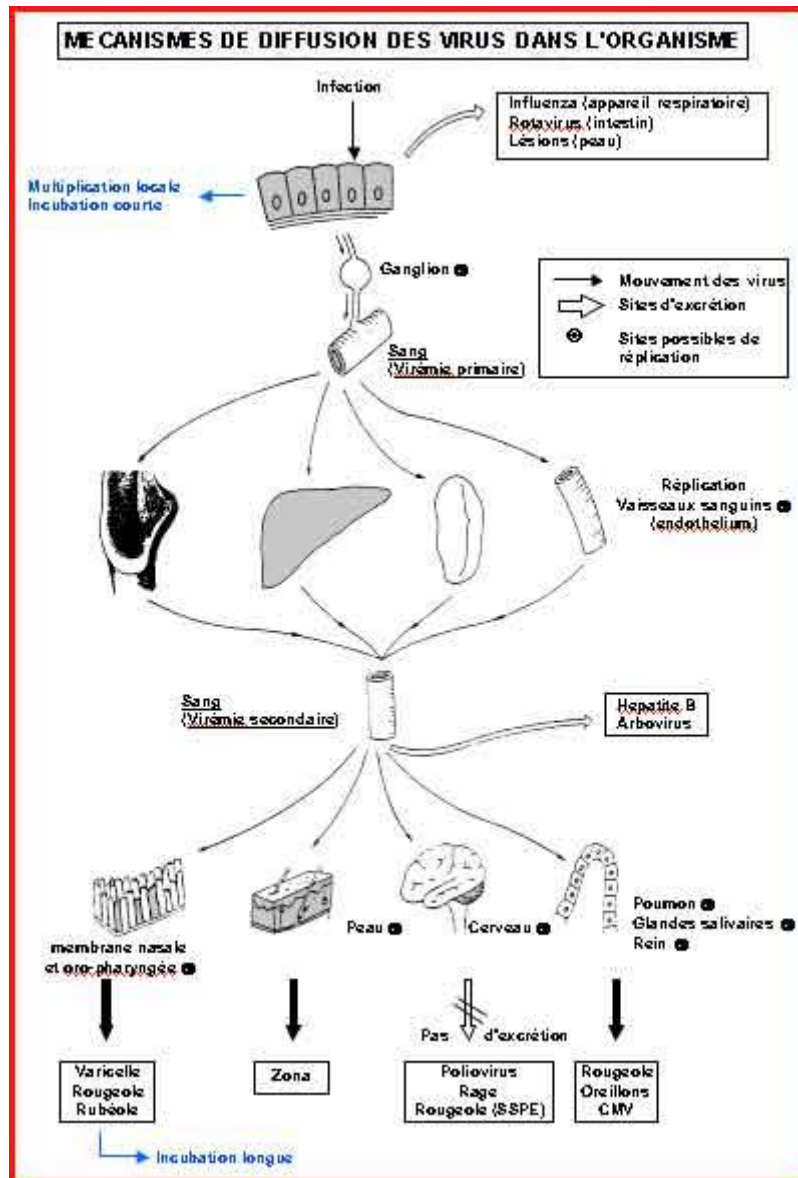


Figure 20 : Mécanismes de diffusion des virus dans l'organisme

1.4. Les voies d'excrétion

L'excrétion de virus par l'organisme infecté constitue la dernière étape du cheminement des virus dans l'organisme. Les objectifs sont la contamination d'autres sujets : pour le maintien de la survie des virus dans la population (maintien de la chaîne épidémiologique). Le sujet infecté doit éliminer du virus (dans le cas de la rage, l'homme n'excrète pas de virus, c'est un hôte accidentel, la chaîne est rompue). Différents territoires de l'organisme peuvent être porteurs de virus et donc à l'origine de transmissions virales :

La salive

Les glandes salivaires peuvent être un site de réplication virale supplémentaire et différent de

l'organe-cible. La salive conduit à des transmissions virales lors de contacts proches (ex : les baisers : EBV, CMV).

L'arbre respiratoire

Tousser, se moucher, parler diffusent très facilement des virus présents dans la gorge et le tractus respiratoire (ex : virus respiratoires, rhinovirus, virus grippaux, VRS, autres virus : rougeole, EBV, HSV).

La peau

Lésions (ex : HSV, Varicelle VZV, rougeole).

Le tube digestif

Très nombreux virus sont présents dans les selles (adénovirus, rotavirus, coxsakievirus, poliovirus, coronavirus, entérovirus).

Le tractus urinaire

Présence de virus dans les urines (ex : oreillons CMV, rougeole).

Le lait maternel

Ex : VIH, HTLV.

Le sang

Et le don d'organe (ex : VIH, VHB, VHC, CMV, HTLV).

Les sécrétions génitales

Les virus sont présents dans les leucocytes, le liquide séminal, le liquide vaginal, mais aussi dans les cellules muqueuses et le col utérin (ex ; HSV 1 et HSV 2, CMV, VHB, VIH).

2. Rôle de la réponse immunitaire dans la pathogénèse des infections virales

Le cours d'Immunologie constitue le meilleur support de ce paragraphe qui ne fait que citer les principes nécessaires à ce chapitre. Les virus ont la particularité de se développer exclusivement dans des cellules-hôte. Les défenses que l'organisme met en œuvre pour lutter contre l'infection sont dirigées non seulement vers les particules virales (pour les éliminer) mais aussi vers les cellules infectées, particulièrement vers les cellules productrices exprimant

des antigènes viraux sur leur membrane externe (pour les tuer).

Dans les premières phases de l'infection virale, *l'immunité non spécifique* (ou immunité naturelle) participe aux systèmes de défense (la peau, l'acidité gastrique, la réaction inflammatoire, les interférons...). *Les macrophages*, associés au système réticulo-endothélial, sont capables de phagocyter et de détruire les particules virales grâce aux enzymes du lysosome.

2.1. Effecteurs de la réponse immunitaire

Les effecteurs spécifiques de la réponse immunitaire incluent toutes les classes de lymphocytes. *Les lymphocytes T CD4, les lymphocytes T CD8 et les lymphocytes B* sont responsables de réponses immunes spécifiques incluant les réponses cytotoxiques et la production d'anticorps. Pour effectuer leur action cytolytique sur les cellules infectées, les cellules cytotoxiques reconnaissent les antigènes viraux exprimés à la surface en association avec les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité.

Les lymphocytes B activés par les lymphocytes T sont responsables de *la production des anticorps* de classes IgM et IgG dirigés contre les antigènes viraux. Les fonctions des anticorps produits sont multiples certains anticorps sont dits neutralisants. Ils sont capables de bloquer l'infection de nouvelles cellules et donc de limiter la propagation de l'infection virale. Les mécanismes intervenant dans la neutralisation sont complexes : les anticorps qui réagissent avec une particule virale peuvent neutraliser l'infectivité de plusieurs façons :

- En inhibant l'attachement du virus à la cellule
- En inhibant la pénétration
- En inhibant la décapsidation
- En inhibant des fonctions plus tardives

Les anticorps peuvent aussi avoir d'autres fonctions en association avec le système du complément ou par une activité cytolytique en association avec les macrophages et les cellules tueuses (NK : Natural Killer), c'est l'ADCC (activité cytolytique dépendante des anticorps). Certains anticorps dits facilitants peuvent favoriser l'infection de cellules notamment celles pourvues de récepteurs Fc des immunoglobulines.

Les cytokines : un grand nombre de cytokines (ou chimiokines) peuvent intervenir au cours des infections virales : interleukines, interférons, TNF, etc. Leurs activités sont multiples et une production accrue de cytokines au cours d'infection virales prolongées peut être responsable de certains symptômes.

2.2. Conséquences

En association avec ses effets bénéfiques, la réponse immunitaire induit le plus souvent des manifestations cliniques notables. On citera, à ce titre, l'effet des complexes immuns (associant antigènes viraux et anticorps) qui peuvent être responsables d'éruptions (ex : rubéole, parvovirus B19) des arthrites, des arthralgies, des glomérulonéphrites, des vascularites (ex : VHB, VHC).

De même, la réponse cytotoxique peut avoir des réponses néfastes. Dans le cas des hépatites virales la lyse des hépatocytes résulte non pas d'un effet cytopathogène viral mais de l'action des lymphocytes cytotoxiques sur les hépatocytes infectés. Une réponse cytotoxique trop importante peut conduire à une hépatite fulminante. A l'inverse, une réponse cytotoxique trop faible ne pourra éliminer le virus et conduira à une hépatite chronique avec réplication virale.

Les maladies virales et l'expression des signes cliniques ont donc deux origines possibles : l'effet lytique du virus qui peut conduire à la destruction d'un tissu associé ou non à l'effet de la réponse immunitaire qui peut être délétère. Ces conflits hôte/virus sont très variables selon les infections virales, mais aussi selon les sujets infectés. Il faut souligner que des facteurs génétiques sont responsables de nombreuses variations dans l'expression clinique des maladies virales.

2.3. Infections virales et immunodépression

Les sujets présentant des déficits immunitaires, qu'ils soient d'origine thérapeutique (greffe d'organes) ou d'origine virale (Sida) ou liées à des chimiothérapies (hémopathies malignes) présentent fréquemment des infections virales. D'une part, le déficit de l'immunité cellulaire favorise les infections à *herpesviridae* (CMV, EBV, HSV, VZV) les déficits en anticorps favorisent surtout les infections sensibles aux anticorps neutralisants (ex : entérovirus, parvovirus B 19).

Les virus eux-mêmes peuvent être inducteurs de déficits immunitaires en exerçant un effet immunosuppresseur (ex : CMV, virus de la rougeole) ; Certaines protéines virales sont immunosuppressives, elles favorisent la réplication virale diminuent les réponses cytotoxiques y compris en augmentant la sensibilité aux infections bactériennes.

3. Manifestations cliniques liées aux infections virales

3.1. Infections virales aiguës

La majorité des infections virales sont aiguës. L'exemple type est celui de la grippe, des gastro-entérites qui aboutissent après plusieurs jours de manifestations cliniques (liées à la fois à la réplication virale et à la réponse immunitaire) à l'éradication de l'infection avec une immunité protectrice définitivement établie contre le type de virus en cause. L'évolution des maladies virales aiguës dépend de la virulence du virus et de l'hôte. Les réactions de défense sont différentes d'un sujet à l'autre qu'elles soient spécifiques ou non spécifiques.

Nombreuses infections virales aiguës sont asymptomatiques : la réplication virale peut passer totalement inaperçue. Seule la présence d'anticorps révèle la trace de l'infection (ex : la rubéole : 50% des femmes immunisées n'ont pas développé de symptômes cliniques ; autres exemples CMV, EBV).

3.2. Infections virales persistantes

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

Les infections latentes sont observées pour les virus capables d'intégrer leur génome viral dans le génome cellulaire (ex : virus du groupe Herpès : HSV, CMV, EBV, VZV et le VIH : la reverse transcription du génome ARN en ADN double brin permet cette intégration au génome cellulaire). Plusieurs mécanismes de réactivation des génomes viraux induisent une nouvelle réplication virale dans l'organisme à l'origine d'infections récurrentes différentes selon les virus en cause.

Au cours des infections chroniques, le virus persiste et la réplication virale se poursuit malgré la réponse immunitaire qui s'avère insuffisante (ex : hépatite B chronique). La balance avec la

réponse immunitaire est en faveur du virus ; cependant, même après plusieurs années le phénomène peut basculer et la réplication virale s'arrêter.

3.3. Virus et cancers

Certains virus ont un pouvoir oncogène et sont capables d'induire, chez l'homme et chez l'animal, la formation de tumeurs caractérisées par la transformation cellulaire. Les cellules infectées sont immortalisées : elles présentent des caractéristiques particulières. Elles sont capables de transmettre et de produire des cellules malignes si elles sont inoculées à des animaux immunodéprimés. Elles ont un potentiel de culture supérieur à celui de cellules normales. Elles se divisent indéfiniment, perdent tout contact d'inhibition, ont une haute efficacité de clonage et ont des besoins nutritifs réduits. Elles présentent des anomalies morphologiques et chromosomiques. Plusieurs exemples de mécanismes d'oncogénèse sont présentés dans la figure « Virus et cancers ».

- oncogène viral : le virus exprime une ou plusieurs protéines perturbant la division cellulaire.
- La mutagénèse insertionnelle : l'insertion du génome viral dans le génome cellulaire est susceptible d'entraîner une prolifération incontrôlée des cellules ;
- Les cycles de nécrose/régénération : il s'agit de mécanismes indirects de l'oncogénèse viro-induite. Ce mécanisme est évoqué pour les hépato-carcinomes liés aux virus des hépatites B et C.

Quelques exemples de cancers associés aux virus peuvent être cités qu'il s'agisse de virus à ADN : EBV (lymphome de Burkitt, carcinome du naso-pharynx), HBV (carcinome hépatocellulaire) ou de virus à ARN : HTLV1 (leucémie T, lymphomes) HCV (carcinome hépatocellulaire)

Chapitre 5 : Oncogenèse et infections virales

Introduction

L'étude des virus est à l'origine de deux contributions majeures dans le domaine de la recherche sur le cancer. La première découle de travaux initiés sur des virus aviaires il y a presque 100 ans, qui ont abouti à la découverte d'une catégorie de gènes qui altère la prolifération cellulaire, les oncogènes. La seconde est que plus de 15% des cancers chez l'homme sont associés à des virus, certains d'entre eux constituant un véritable problème de santé publique. Des virus oncogènes ont été identifiés chez l'homme, mais également chez les singes, les rongeurs, les oiseaux et les poissons. On peut être étonné par la diversité structurale des virus impliqués (Tableau 5). Tous néanmoins provoquent des infections persistantes (abortives, chroniques ou latentes) et altèrent des voies de signalisation cellulaires identiques à celles affectées dans les cancers qui ne sont pas d'étiologie virale.

Tableau 5 : Exemples de virus oncogènes

	Famille	Exemple	Hôte naturel	Mode d'infection	Pouvoir oncogène
Virus à ARN	Retroviridae	Virus des leucémies aviaires HTLV-1	Poulet Homme	Chronique Chronique	Naturel : leucémies B Naturel : leucémies T
	Flaviviridae	Virus de l'hépatite C	Homme	Chronique	Naturel : carcinome hépatocellulaire
Virus à ADN	Papoviridae	Virus simien 40 Papillomavirus 16 et 18	Singe Homme	Abortive Abortive	Experimental et naturel Naturel : cancer du col de l'utérus
	Adenoviridae	Adénovirus humain type 12	Homme	Abortive	Experimental
	Herpesviridae	Virus Epstein Barr Herpesvirus humain 8	Homme Homme	Latente Latente	Naturel : Lymphomes B naturel : Maladie de Kaposi

	Hepadnavirid ae	Virus de l'hépatite B	Homme	Chronique	Naturel : carcinome hépatocellulaire
--	----------------------------	--------------------------	-------	-----------	--

5. Principes et théories de l'oncogenèse virale

Un virus oncogène est un virus qui provoque des cancers chez l'homme ou chez l'animal. Les tumeurs peuvent survenir au cours d'une infection naturelle (pouvoir oncogène naturel) ou dans le cadre d'une infection réalisée en laboratoire chez un animal qui n'est pas nécessairement l'hôte naturel du virus (pouvoir oncogène expérimental).

Ces deux aspects de l'oncogenèse viro-induite ne sont pas toujours superposables. Ainsi, le virus simien 40 (SV40) et l'adénovirus humain de type 12 ne provoquent pas de cancer chez leur hôte naturel, mais induisent des tumeurs chez des rongeurs nouveau-nés.

Les cellules tumorales présentent des altérations qui les distinguent de leurs contreparties normales. L'acquisition de ces propriétés est la transformation, un phénomène dont certains aspects peuvent être reproduits et analysés sur des cellules cultivées (Tableau 6).

Tableau 6 : Propriétés des cellules transformées

Propriétés des cellules transformées	Effets observables et applications éventuelles
Immortalisation	Croissance indéfinie établissement de lignées continues
Besoins réduits en facteurs de croissances	Croissance des cellules transformées à faible concentration en sérum
Croissance à haute densité cellulaire	Croissance des cellules adhérentes au-delà de la phase normale de confluence
Perte d'inhibition de contact	Formation des foyers (croissance cellulaire en couches multiples)
Croissance des cellules normalement adhérentes en absence de support	Formation de foyers d'agar mou (milieu semi-solide)
Modification du cytosquelette	Les cellules transformées deviennent rondes et réfringentes
Modification des composantes membranaires	Faible adhérence sur les supports de culture habituels ; modification des antigènes de surface.
Modification de la matrice extracellulaire	Réduction de la fibronectine : production de protéases extracellulaires
Tumorigénicité	Formation de tumeurs chez des animaux isogéniques ou immunodéprimés

Deux théories ont été proposées pour expliquer le rôle des virus dans la genèse des tumeurs (Figure X). Dans la théorie du « hit and run », le virus agit à l'instar d'un agent mutagène. Sa présence est brève, mais elle induit des modifications génétiques qui sont la cause de la prolifération cellulaire. Le virus requis dans les phases précoces du processus néoplasique peut disparaître à des stades plus avancés sans que la prolifération des cellules soit affectée.

La seconde théorie dite de la persistance virale suppose au contraire que la présence du génome viral est indispensable à l'initiation et au maintien du processus néoplasique. Cette théorie expliquerait pourquoi le pouvoir oncogène des virus qui s'exprime préférentiellement dans le contexte d'infections persistantes.

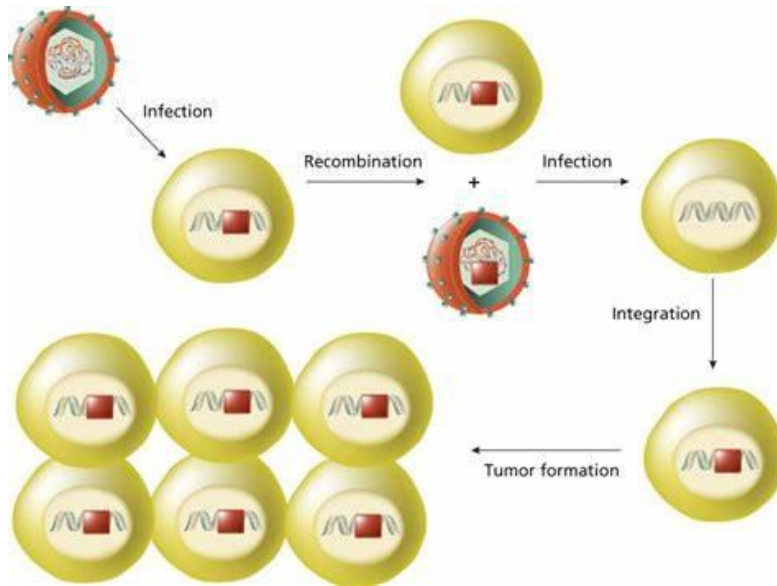


Figure 21 : Théorie de la transformation des cellules par les virus.

6. Rétrovirus oncogènes

Les rétrovirus peuvent provoquer des tumeurs chez l'homme, les rongeurs, les bovins, les oiseaux et même les poissons. Les rétrovirus oncogènes sont peu cytotolytiques et peuvent donc être produits par les cellules tumorales sans dommage apparent.

6.1. Rétrovirus cis-activateurs

Le virus de la leucémie aviaire (ALV) a été découvert en 1908 par deux biologistes danois, V. Ellerman et O. Bang chez des poulets souffrant de leucémie. Les tumeurs se développent plusieurs mois après l'infection, ce qui est considérable en regard de l'espérance de vie moyenne d'un poulet. Le virus établit une infection chronique chez tous les animaux infectés, ce qui démontre qu'il est nécessaire mais non suffisant pour produire des tumeurs. Puisqu'il appartient aux rétrovirus, il s'intègre sous forme provirale dans l'ADN des cellules infectées. Le provirus est présent dans les cellules normales et les cellules tumorales à la fois. Cependant, le site d'intégration est identique dans les cellules tumorales alors qu'il varie considérablement dans les cellules normales. Cette clonalité des tumeurs suggère donc qu'un événement rare, en plus de l'infection virale, est à l'origine de la transformation des cellules in vivo. Dans les cellules tumorales, l'intégration du provirus place accidentellement un proto-oncogène cellulaire c-myc sous le contrôle d'un promoteur viral localisé dans la région LTR du 3' du provirus. L'accumulation du c-myc provoque la prolifération des cellules infectées et constitue un événement initiateur du processus tumoral.

6.2. Rétrovirus transducteurs

Le virus du sarcome de Rous (*Rous sarcoma virus* ou RSV) constitue la référence des rétrovirus transducteurs. En 1911, P. Rous a démontré que le RSV induit des tumeurs quelques semaines après l'infection, les tumeurs se développent chez tous les animaux infectés et l'analyse du site d'intégration proviral montre qu'elles sont polyclonales. La transformation est liée à la présence d'un gène codant pour une protéine virale non-essentielle à la multiplication virale. Ce gène *viral-sarc* (*v-src*) code une tyrosine kinase associée à la membrane cytoplasmique qui est à l'origine d'une voie de transduction stimulant la prolifération cellulaire. Le *v-src* a un homologue cellulaire, le proto-oncogène *c-csr* (*cellular-sar*).

6.3. Rétrovirus transactivateurs

L'HTLV-I (Human T Leukemia virus) est associé à des leucémies T qui surviennent après des nombreuses années d'infection chronique. Il constitue à ce jour le seul exemple de rétrovirus humain oncogène. Les tumeurs apparaissent avec une incidence annuelle d'environ 1 cas pour porteurs de l'HTLV-1. Elles sont le plus souvent monoclonales, mais la transformation des cellules *in vivo* ne dépend pas du site d'insertion proviral. L'immortalisation des cellules T en culture suggère que la prolifération cellulaire est liée à l'expression d'une protéine virale Tax est démontrée. Tax régule l'expression des gènes viraux, mais elle affecte aussi l'activité de gènes et de protéines cellulaires qui jouent un rôle déterminant dans le contrôle du cycle cellulaire, de l'apoptose ou dans les mécanismes de réparation de l'ADN. La présence d'un oncogène viral rappelle le mode d'action des virus transducteurs. Cependant, à la différence de ces derniers Tax n'a pas d'homologue cellulaire et son produit est essentiel à la réplication virale.

7. Virus oncogènes à ADN

Les petits virus oncogènes à ADN et les adénovirus transforment les cellules dans le contexte d'une infection abortive. La transformation nécessite l'inactivation des protéines p53, pRb et éventuellement p300/CBP par les protéines virales précoces. Ce phénomène survient également dans les cellules qui permettent la réplication du virus, mais il est transitoire.

L'inactivation des voies contrôlées par p53, pRb et p300/CBP est un point de convergence important chez la plupart des virus dont le génome est de même nature que celui de la cellule hôte. Ces protéines sont également inactivées lors des phases très précoces de la réplication

lytique des herpesviridae (virus Epstein-Barr et cytomégalo virus) de façon à faciliter le détournement des voies de synthèse de l'ADN cellulaire.

8. Oncogenèse et infection chronique : Hépatite B et C

Les hépatites virales chroniques sont les causes principales du CHC, et l'on pense que ces virus sont responsables d'environ 70% des cas de ce cancer. D'autres facteurs de risque, comme la consommation d'alcool, sont également importants. Les mécanismes impliqués dans la formation des tumeurs semblent très complexes, et dans une cellule infectée par le VHB ou le VHC, les événements au niveau moléculaire qui rendent cette cellule cancéreuse ne sont pas encore bien établis. Néanmoins, les données indiquent que les protéines virales contribuent directement à la transformation. L'antigène "x" du VHB (Hbx), et la protéine du core et les protéines non-structurales du VHC semblent interagir avec une variété de protéines cellulaires, y compris les protéines p53 et p105-Rb. Cependant, ces observations ne constituent pas de preuve définitive que ces interactions moléculaires sont les causes de la transformation maligne.

La façon dont le VHB provoque des tumeurs est complexe; mais l'intégration du génome viral dans l'ADN de la cellule hôte se produit à un stade précoce de l'infection. L'expression des protéines virales HBx et l'antigène HBS modifie le contrôle de la réplication de l'ADN de l'hôte, et mène à la prolifération de la cellule – ces gènes peuvent donc être considérés comme des oncogènes viraux. Le gène suppresseur de tumeur TP53 est fréquemment inactivé, soit par la présence de mutations somatiques chez les cellules tumorales, soit par la fixation de la protéine HBx sur la protéine p53. Cependant, de multiples voies de signalisation intracellulaire sont modulées par les protéines du VHB dans le cadre du CHC, et le processus de carcinogénèse ne se résume pas à simplement l'inactivation de la protéine p53. L'expression des oncogènes viraux peuvent également augmenter la sensibilité des hépatocytes aux co-carcinogènes, tels que les aflatoxines, ou l'alcool.

Etant un virus à ARN de la famille des Flaviviridae (et non pas un rétrovirus), le matériel génétique du VHC n'est jamais transcrit en ADN, et ne peut donc pas s'intégrer dans le génome de la cellule hôte. Néanmoins, la protéine virale non-structurale NS5A, et la protéine C du virus interagissent avec de nombreuses protéines cellulaires, y compris la protéine p53. Les protéines virales ont donc la capacité d'inactiver des anti-oncogènes cellulaires.

L'initiation du CHC par le VHB semble se produire pendant les premières années de la vie, car la plupart des patients touchés par un CHC associé au VHB sont victimes d'une infection lors de l'enfance. En revanche, dans le cas du VHC, le CHC se déclare souvent à la suite d'une infection à l'âge adulte. Malgré une différence importante au niveau de la biologie moléculaire de ces deux virus – le VHB s'intègre dans le génome de la cellule hôte, tandis que le VHC ne le fait pas – le processus de carcinogénèse provoqué par ces deux virus peut être semblable. D'une part, les mutations dans le gène TP53 sont fréquentes chez les CHC induits par le VHB et par le VHC, et en l'absence de mutations de TP53, les protéines virales sont capables d'inactiver la protéine p53 normale. D'autre part, les deux maladies sont caractérisées par une inflammation chronique du foie, qui est un facteur important dans le développement de tumeurs.

Chapitre 6 : Interférons et virus

Introduction

Heureusement qu'il existe dans l'organisme des moyens de défense contre l'infection virale. Sinon, à la première infection virale, les cellules de l'organisme seraient détruites les unes à la suite des autres et le décès s'ensuit. Trois lignes de défense successives s'opposent à l'infection virale :

- à la frontière de l'organisme, la peau et les muqueuses ;
- l'immunité naturelle, innée ;
- l'immunité acquise.

1. La peau et les muqueuses

La peau : Elle présente en surface une couche de kératinocytes morts, de sorte qu'une peau saine constitue une barrière efficace contre les infections virales, sauf accident : cette barrière peut être franchie par les virus en cas de piqûre, érosion ou morsure (ou artificiellement par transfusion de sang, greffe d'organe ou de tissu).

Les muqueuses ; Au niveau de l'œil, l'arbre respiratoire, le tube digestif, le tractus génito-urinaire, les muqueuses présentent en surface des cellules vivantes. Ainsi elles constituent une barrière moins efficace que la peau, en dépit de divers éléments associés aux muqueuses : sécrétion de mucus, pH extrêmes (tube digestif, vagin), enzymes protéolytiques (larmes, tube digestif), tapis muco-ciliaire (bronches).

De nombreuses infections virales ont pour porte d'entrée la muqueuse. Ce sont les virus infectant l'homme par inhalation (grippe), ingestion (entérovirus) ou par rapport sexuel (HIV, herpès génital). Plus rarement, l'infection se fait par voie transcutanée. À noter que des altérations de la muqueuse génitale par une maladie sexuellement transmissible (MST) comportant des ulcérations, comme l'herpès, favorisent l'acquisition comme la transmission de l'HIV.

La recherche de nouveaux microbicides met l'accent sur leur innocuité pour les muqueuses, autant que sur leur activité virucide. En cas de franchissement de la frontière, et d'infection au niveau de la porte d'entrée, un premier mécanisme de défense est le passage en apoptose des cellules en début de cycle viral : par leur suicide avant la phase d'assemblage et de libération de nouvelles particules virales, ces cellules infectées mais sacrifiées à temps ne propageront pas l'infection.

2. Immunité naturelle ou innée

Elle est non spécifique, large, distinguant seulement entre soi et non-soi (self et non-self), étant dirigée contre ce dernier. Les virus sont constitués de mosaïques d'antigènes, qui sont fabriqués par nos cellules mais qui, étant d'information virale, sont perçus comme étrangers par l'organisme.

L'immunité naturelle est innée, préexistant à l'infection, ne nécessitant pas d'immunisation préalable. Ainsi, elle intervient dans les heures, voire les minutes suivant l'infection. Elle met en jeu de nombreux acteurs (cytokines, cellules sentinelles, cellules NK) aux actions diverses et enchevêtrées : action proprement antivirale, mais aussi potentialisation mutuelle de ces éléments de défense naturelle, et préparation de la ligne de défense suivante constituée par l'immunité acquise.

1. Ainsi, parmi une 20aine de **cytokines, les interférons alpha et bêta** (IFN- α/γ) sont produits par les cellules infectées et les cellules dendritiques. En se fixant aux cellules saines, ils y induisent un état antiviral par la synthèse de protéines antivirales d'information cellulaire. Ces dernières bloquent la traduction des ARN messagers viraux en protéines virales par des mécanismes complexes. Par ailleurs, ces IFN stimulent les cellules NK.

Ces IFN ont une spécificité d'espèce (à quelques exceptions près, seuls les interférons humains protègent les cellules humaines) mais ils n'ont pas de spécificité de virus : les virus sont tous inducteurs d'interférons et sensibles aux interférons, mais à des degrés divers. Donc large spectre. Ils sont, comme les hormones, actifs à très faibles doses et très peu toxiques.

Leur rôle dans les défenses naturelles antivirales est probablement très important : des animaux des laboratoires infectés de façon asymptomatique par divers virus font après administration de sérum anti-interféron une infection mortelle. La fixation d'IFN sur la cellule y induit la transcription de plus de 300 gènes, et l'on est loin de connaître tous leurs effets ! Le traitement par IFN- α a une activité partielle mais bien démontrée dans les hépatites B et C.

2. Cellules sentinelles : cellules dendritiques et macrophages.

Elles produisent de l'IFN et d'autres cytokines et elles président à la mise en place de l'immunité acquise : elles internalisent et appréhendent (processing) les antigènes viraux et elles migrent dans les ganglions lymphatiques pour y informer (< éduquer >) les cellules T et B.

3. Cellules NK (Natural Killer).

Elles ont une activité antivirale directe : elles reconnaissent les cellules infectées comme étant anormales et les lysent (comme elles lysent les cellules cancéreuses). Par ailleurs, elles sécrètent diverses cytokines.

4. Complément

En coopération avec des anticorps naturels, à spécificité large, il lyse les cellules infectées et les virus à enveloppe.

5. La fièvre est un autre moyen de défense de première ligne car, au fur et à mesure que la température augmente, la multiplication virale diminue. La plupart des virus ne se multiplient pas ou mal à 40°C : du fait des ratés des synthèses virales (travail < vite fait, mal fait >), les protéines virales présentent des anomalies qui se révèlent quand la température s'élève.

Au total, l'immunité naturelle, innée, est un ensemble de défenses primitives, déjà présentes chez les animaux inférieurs, les insectes. C'est chez eux que l'on a découvert les récepteurs Toll, présents à la surface des cellules impliquées dans l'immunité naturelle, innée, et intervenant dans la reconnaissance du non-soi (non-self). Ainsi, vis-à-vis d'une tentative d'envahissement de l'organisme par un agent infectieux ou par une cellule cancéreuse, se développe une manifestation de xénophobie primaire, indifférenciée, rapide et brutale, et bien souvent efficace. A contrario, la sensibilité particulière du nouveau-né à certaines infections virale, comme l'herpès, s'explique par l'immaturation physiologique transitoire de ses macrophages et de ses cellules NK.

3. Immunité acquise, spécifique

Les cellules de l'immunité acquise portent des récepteurs se liant spécifiquement à un antigène.

3.1. Schéma général

L'immunité acquise est plus subtile que l'immunité innée.

— Les cellules effectrices sont, pour l'essentiel, les lymphocytes B (aboutissant à l'excrétion d'anticorps) et les lymphocytes T CD8+ (aboutissant à la lyse des cellules infectées, et appelés alors CTL pour cytotoxic T lymphocytes en anglais). Chaque lymphocyte cible un antigène particulier, fait de quelques peptides (épitopes), par un récepteur spécifique situé à sa surface. Il s'agit d'anticorps pour les lymphocytes B, et de TCR (T cell receptor) pour les lymphocytes T.

Pour s'attacher de façon spécifique aux divers épitopes des innombrables agents infectieux menaçant notre organisme, une variété considérable des récepteurs doit être produite et donc codée par notre organisme : alors que quelques centaines de gènes suffisent à coder les récepteurs impliqués dans l'immunité innée, il en faut environ 1014 pour les anticorps et 1018 pour les TCR. Le génome humain ne comportant qu'environ 25 000 gènes, ces gènes codant

cette multitude d'anticorps et de TCR proviennent de réarrangements de segments génomiques, cela entre quelques centaines de gènes du génome humain.

— Les lymphocytes T CD4⁺ sont, en position centrale, les chefs d'orchestre de l'immunité acquise : une fois informés par les cellules dendritiques qui leur présentent les antigènes viraux élaborés à partir du virus infectant (processing ou apprêtement), des lymphocytes CD4⁺ auxiliaires (helper ou Th) favorisent, par la sécrétion de diverses cytokines, d'une part l'évolution des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'anticorps circulants, et d'autre part l'évolution des lymphocytes T CD8⁺ en CTL.

— La mise en place de l'immunité acquise demande un délai de plusieurs jours ou semaines. Il persiste une mémoire immunitaire : grâce à la constitution de cellules à mémoire B ou T, à longue durée de vie et spécifiques de l'antigène immuno-inducteur, une réinfection par le même virus entraîne un redéploiement rapide de l'immunité acquise (anticorps et CTL spécifiques),

— et cela particulièrement au niveau des muqueuses, porte d'entrée dans l'organisme de la plupart des virus.

3.2. Les anticorps

Les anticorps sont produits par les lymphocytes B (dont ils sont les récepteurs de surface) et excrétés sous forme circulante (dans le sang et les liquides biologiques) par les plasmocytes. Les anticorps protecteurs peuvent être assimilés aux anticorps neutralisants. Ceux-ci annulent ou réduisent le pouvoir infectieux d'une préparation virale in vitro en culture cellulaire, ou in vivo chez l'animal d'expérience. Les anticorps neutralisants sont dirigés contre les antigènes de surface du virus (capside pour les virus nus, péplos pour les virus à péplos).

Les anticorps dirigés contre les antigènes internes du virus, également suscités par l'infection, ne sont pas protecteurs ; ils témoignent simplement de l'infection. En effet, le mécanisme de la neutralisation est le suivant : les anticorps neutralisants perturbent les premiers temps de la multiplication virale : l'attachement (par interposition entre la surface virale et les récepteurs de la membrane cytoplasmique), mais aussi la pénétration, voire la décapsidation. Les anticorps ne pénètrent pas dans les cellules et sont donc sans action sur la réplication. Les anticorps neutralisants ont pour cible les virus extracellulaires, puisqu'ils ne peuvent entrer dans la cellule.

Les anticorps viraux appartiennent essentiellement aux IgA dans les sécrétions muqueuses, et aux IgG et IgM dans le sérum. Les IgM antivirales disparaissent généralement quelques semaines après la primo-infection. Le titre des anticorps viraux culmine à la convalescence. Ils

interviennent moins dans la guérison de l'infection que dans la protection vis-à-vis d'une réinfection ultérieure.

3.3.Lymphocytes T CD8+ Cytotoxiques ou CTL

Les antigènes impliqués ici sont les antigènes viraux < présentés > par la cellule infectée au niveau de sa membrane cytoplasmique. Ces antigènes proviennent des protéines virales produites à l'intérieur de la cellule infectée et apprêtées par passage à travers le protéasome (processing, qui fragmente la protéine en courts polypeptides ou épitopes). Point important, ces antigènes viraux ne sont reconnus par le TCR de la surface des lymphocytes T CD8+ que s'ils sont transportés et présentés à la surface de la cellule infectée par un composant du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH ou MHC en anglais) de classe-I. On dit que la cytolyse par les CTL connaît une restriction CMH-I. Cette lyse exige le contact entre cellules cibles et cellules immunitaires à travers une double reconnaissance de l'antigène viral, par le CMH-I et par le TCR (< complexe ternaire >).

C'est le < baiser qui tue >, avec les < deux bras > du CTL : sécrétion d'une part de perforines et de granzymes (sérines protéases) qui nécrosent la cellule infectée, et d'autre part de fas-ligand qui en se liant au Fas de la cellule infectée y déclenche un signal de mort programmée (apoptose).

Il existe d'autres mécanismes de cytotoxicité à médiation cellulaire, notamment la cytotoxicité des cellules tueuses (cellules K, pour Killer) dépendant des anticorps. Par un récepteur au fragment Fc des IgG, elles reconnaissent et tuent les cellules infectées recouvertes d'anticorps viraux IgG, dont il suffit d'une très faible concentration. C'est l'ADCC (antibodydependent cell-mediated cytotoxicity, cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps). Les cellules K sont ni B ni T, ni macrophages, ni polynucléaires.

3.4. Interactions et < ambivalence > des moyens de défenses

1. Il n'est pas facile de dissocier les différents moyens de défense, tant ils sont à la fois redondants et complémentaires :

— L'ADCC met en jeu l'immunité humorale (anticorps) et l'immunité cellulaire.

— A côté des cytotoxicités à médiation cellulaire par les cellules NK, les lymphocytes T, les cellules K, il existe une cytotoxicité par anticorps dépendant du complément, aboutissant elle aussi à la lyse des cellules infectées : cellule infectée + anticorps viraux + complément) lyse.

— Une certaine variété d'interféron (l'interféron immun ou) est sécrétée par les cellules NK ou les lymphocytes T sous l'effet d'une stimulation antigénique virale (ou d'une stimulation non spécifique).

— Les interférons α/β activent les cellules NK. En augmentant l'exposition du CMH-I à la surface des cellules infectées, ils en favorisent la lyse par les CTL.

— L'injection thérapeutique d'interféron α donne souvent de la fièvre.

On pourrait multiplier à l'infini les exemples de tels enchevêtrements. Il y a finalement < surdétermination > des divers mécanismes de défenses contre l'infection virale (un même effet est produit par différents acteurs), et un même acteur, les cytokines notamment, joue dans plusieurs pièces (pléiotropisme).

2. Ces moyens de défense sont < ambivalents >, c'est-à-dire tantôt favorables, mais tantôt défavorables.

— La cytotoxicité, par CTL ou cellules NK, débarrasse l'organisme de cellules infectées avant qu'elles n'aient pu produire de nouveaux virus infectieux, mais c'est au prix d'une cytolyse, qui peut apparaître indésirable lorsque l'infection virale n'est pas cytolitique.

— Les macrophages ont un rôle favorable lorsqu'ils digèrent par leurs enzymes lysosomiaux les virus phagocytés et présentent les antigènes viraux aux cellules immunes. Mais ils peuvent aussi, dans certains cas, multiplier les virus et les disséminer dans tout l'organisme puisque ce sont des cellules très mobiles et ubiquitaires (cas de l'HIV). On parle alors des macrophages comme <cheval de Troie>.

— À dose infra-neutralisante, les anticorps antiviral de la dengue stimulent l'infection, in vitro en culture de cellule, comme in vivo chez le singe infecté expérimentalement (anticorps facilitants).

< Trop d'immunité tue l'immunité >. Ainsi, le système immunitaire comporte nécessairement des facteurs de régulation négative, par exemple les lymphocytes T CD4⁺ suppresseurs, car lorsque l'infection est jugulée, mieux vaut mettre au repos certains éléments du système de défense. Il existe aussi un équilibre entre la réponse par production d'anticorps et la réponse par CTL (les cytokines IL-4 et 10 qui favorisent la production d'anticorps ont un effet négatif sur la production de CTL, et inversement, l'IL-12 et l'IFN- γ qui favorisent la production de CTL ont un effet négatif sur la production d'anticorps. Certains virus détournent à leur profit ces mécanismes de régulation.

3.5. Immunodépression et infections virales

Quoiqu'il en soit, les états d'immunodépression aggravent les infections virales, surtout quand la dépression porte sur l'immunité cellulaire : destruction des lymphocytes T CD4⁺ par l'HIV au cours du SIDA, traitement immunodépresseurs anti-lymphocytes T CD8⁺ pour éviter le rejet de greffe. Tous les états d'immunodépression contre-indiquent les vaccins vivants, infectieux.

3.6.Échappement des virus aux défenses immunitaires

Les virus ont évolué en développant des mécanismes d'échappement aux défenses immunitaires. Ce sont le camouflage et le sabotage. Il doit, en effet, y avoir un *compromis* entre virus et hôte car la <destruction mutuelle assurée> n'est pas une option viable en matière d'évolution biologique ("La guerre nucléaire n'est bénéfique à aucun des rivaux"). L'hôte a des mécanismes de défense contre les virus mais, en revanche, les virus ont des mécanismes d'échappement aux défenses de l'hôte.

1. Camouflage

Le camouflage des virus consiste en deux mécanismes.

— La modification des épitopes de neutralisation ou de cytolysse par les lymphocytes T (CTL), cela par mutations. Ceci concerne surtout les virus à ARN, comme les virus de la grippe et le virus de l'hépatite C, car l'ARN polymérase ARN-dépendante qui réplique le génome n'a pas de mécanisme de lecture et de correction des erreurs, d'où la facilité des mutations. Les antigènes du HIV mutent aussi énormément, la rétrotranscriptase (RT) manque également d'un mécanisme de correction d'erreur.

— La latence virale. C'est le cas, notamment, des Herpesviridae, des polyomavirus, des papillomavirus, du virus de l'hépatite B, des rétrovirus. Après la primo-infection, le génome viral persiste dans la cellule avec, dans certains cas, intégration dans le génome cellulaire, mais il ne s'exprime pas, ou n'exprime qu'une partie de son information génétique. Ainsi, il ne produit pas d'antigène et échappe donc aux défenses immunitaires ; de même, il ne se multiplie pas et échappe donc aux antiviraux qui sont essentiellement des inhibiteurs de la multiplication virale. Ainsi, le virus en phase de latence < survit en faisant le mort >, et il est difficile ou impossible de le déloger.

2. Sabotage

Le sabotage des mécanismes de défense de l'hôte peut être :

— un sabotage brutal comme dans le cas de l'HIV détruisant les lymphocytes T CD4+ ;

— un sabotage plus subtil, il repose sur la production de protéines virales altérant ou bloquant les différents mécanismes de défense. C'est le fait des plus gros virus donc des gros virus à ADN (poxvirus, adénovirus, herpèsvirus) qui sont suffisamment riches en gènes pour, outre se faire reproduire par la cellule, en consacrer à la production de protéines virales capables de remanier la cellule : il s'agit en particulier de protéines capables d'antagoniser les interférons et autres cytokines antivirales ou le complément, de perturber la présentation des antigènes viraux, de détruire ou bloquer l'expression du CMH-I, d'inhiber l'apoptose, etc. Les protéines virales exécutant ces remaniements sont, pour une part, des homologues de protéines cellulaires

de notre système de défenses antivirales, jouant ainsi le rôle de leurres. Elles viennent sans doute du <piratage de gènes cellulaires>.

Ainsi on parle de virokines, analogues de cytokines cellulaires, de virorécepteurs, analogues des récepteurs de virokines cellulaires. Une adaptation réciproque et co-évolution des virus et des systèmes de défense de l'hôte sont observés. Ceci ressemble à l'évolution des virus informatiques, tant en ce qui concerne la physiologie que le traitement (*Philippe Descamps. Du gène à l'octet : les virus informatiques. Virologie 1998 ; 2 : 393-400*). On peut voir également des analogies entre le système immunitaire et l'appareil psychique, tous deux en relation avec le monde extérieur et le monde intérieur pour assurer notre identité et notre survie, analogies qui ont une traduction dans le vocabulaire : mécanismes de défense, résistance, moi/self, ambivalence, surdétermination, échappement/évitement, latence, réactivation, transfert, suicide (programmé).

4. Immunothérapie passive

C'est l'administration à titre préventif d'immunoglobulines humaines préparées à partir du plasma de donneurs, et injectées généralement par voie intra-musculaire. Donneurs de sang tout-venants pour la préparation d'immunoglobulines ordinaires efficaces dans la prévention de la rougeole et de l'hépatite A.

Des donneurs sélectionnés fournissent des immunoglobulines spéciales visant tel ou tel virus. Trois exemples : les immunoglobulines varicelle zona obtenues grâce à des donneurs convalescents de zona (non disponible en France) ; les immunoglobulines antirabiques provenant de sujets vaccinés contre la rage ; les immunoglobulines anti-HBs contre le virus de l'hépatite B, obtenues à partir de plasmas riches en anticorps contre ce virus.

La perfusion de CTL spécifiques d'un virus donné est une méthode encore expérimentale, tentée dans certaines infections à *Herpesviridae* chez les personnes immunodéprimées.

5. Immunothérapie active

C'est la vaccination.

5.1. Vaccins inactivés ou tués

Ce sont des préparations de virus dépourvus de pouvoir infectieux, gardant le pouvoir immunogène. Ceci est possible en traitant les virus infectieux par traitement physico-chimique (chaleur ou formol par exemple).

Les vaccins sont donc des antigènes inertes, injectés par voie intra-musculaire, sous cutanée voire intradermique, pour stimuler le système immunitaire et protéger l'organisme vis-à-vis d'une infection future éventuelle par le virus correspondant.

5.2. Vaccins vivants atténués

Ce sont des vaccins préparés à partir de souches bactériennes ou virales vivantes mais atténuées dans leur pouvoir pathogène et induisant une protection immunitaire proche de celle qui succède à une infection naturelle, au prix d'une infection asymptomatique. Le vaccin BCG, le vaccin poliomyélite oral, les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons, la varicelle, le vaccin amaril en sont des exemples.

6. Interférons de type I et III : des effecteurs de l'immunité innée antivirale

Les interférons sont des protéines produites suite à une infection virale. En se fixant sur leurs cellules cibles, ces cytokines déclenchent chez celles-ci diverses réactions permettant la mise en place d'un état de résistance aux virus.

Les interférons (abrégiés IFN) sont des glycoprotéines de la famille des cytokines (des molécules de signalisation contrôlant le système immunitaire). Ils ont été découverts en 1957 par Isaacs et Lindenmann, qui ont remarqué que des cellules de poulet infectées par le virus de la grippe produisaient un facteur permettant à d'autres cellules de devenir résistantes à ce virus. Ce facteur fut nommé interféron, car il permet l'interférence virale, c'est-à-dire l'acquisition de la résistance à un virus par une cellule. Il a été mis en évidence par la suite que ce facteur était en réalité composé de différentes protéines de la même famille, dont on a découvert qu'elles jouent des rôles variés chez les vertébrés. Les IFN sont classés en 3 types : les types I et III sont impliqués dans l'immunité innée antivirale dans la plupart des cellules de l'organisme, tandis que le type II joue un rôle prépondérant de molécule de communication entre des cellules spécialisées du système immunitaire.

6.1. Diversité des interférons

Les interférons de type I sont eux-mêmes divisés en plusieurs sous-types : les IFN- α et β , les plus courants et les plus étudiés, mais aussi les IFN- ω , ϵ et κ , qui sont moins étudiés et dont l'action est limitée à certains organes, au contraire des IFN- α et β qui sont quasiment ubiquitaires dans l'organisme. Le type II comprend uniquement l'IFN- γ , qui joue un rôle très semblable aux autres cytokines, c'est-à-dire principalement une fonction de communication entre cellules du système immunitaire. Par conséquent, les propriétés de l'IFN- γ ne seront pas

développées dans cet article. Le type III regroupe les IFN- λ , découverts récemment et dont les fonctions biologiques sont encore débattues. Cependant, il semble que leurs fonctions soient très proches de celles des IFN de type I : les IFN- λ induisent un état non spécialisé de résistance antivirale et utilisent la même voie de transduction que les IFN de type I, à l'exception de leur récepteur. L'être humain possède 21 gènes codant des interférons : 13 pour les IFN- α , 3 pour les IFN- λ , et un seul pour chacune des classes β , ω , ϵ , κ et γ . Le regroupement de plusieurs gènes dans un même sous-type est dû à la très forte homologie des leurs séquences : on dit que ces gènes constituent une famille multigénique.

6.2. Production des interférons

Chez les vertébrés, la quasi-totalité des cellules est capable de produire des interférons de type I. Ceux de type III sont produits et induisent un état de résistance antiviral dans de nombreux types cellulaires, mais semblent plutôt spécifiques des tissus fortement exposés aux infections virales, comme les muqueuses. Enfin, il est à noter que des cellules immunitaires spécialisées capables de produire des quantités phénoménales d'interférons en réponse à une infection virale ont été identifiées : les cellules dendritiques plasmacytoïdes ou pDC. Ces cellules sanguines produisent jusqu'à 10 000 fois plus d'IFN- α que les autres cellules et, à ce titre, sont qualifiées d'IPC (*interferon producing cells*).

La production d'interférons est activée par la perception de signaux indiquant une infection virale. Cette perception est assurée par les PRR (*pattern recognition receptors*), une vaste classe de protéines de l'hôte qui reconnaissent des PAMP (*pathogen-associated molecular patterns*) présentés par les pathogènes. Cette réponse immunitaire est innée, c'est-à-dire immédiatement mobilisable lors de la première rencontre avec un pathogène donné. Elle ne nécessite pas une longue période « d'éducation » du système immunitaire comme c'est le cas pour la réponse immunitaire dite adaptative qui est caractérisée par la production d'anticorps et de lymphocytes hautement spécifiques de l'agent pathogène.

Les PAMP peuvent être des acides nucléiques présents dans un compartiment cellulaire particulier : par exemple, la présence d'ARN double-brin ou d'ADN dans le cytosol indique à la cellule qu'elle est infectée, parce que, physiologiquement, les cellules des vertébrés ne produisent pas d'ARN double-brin libre, et confinent leur ADN dans leur noyau ou leurs mitochondries. Or de nombreux virus soit ont un génome d'ARN double brin ou d'ADN qui est libéré dans le cytosol lors d'une infection, soit produisent au cours de leur cycle répliatif

une telle molécule dans le cytosol. Leur génome est alors répliqué et exprimé directement dans le cytosol. Ces molécules stimulent la réponse immunitaire innée et en particulier la production d'interférons. Les PAMP regroupent encore d'autres molécules.

Les PRR impliqués dans la réponse interféron appartiennent, pour la plupart, à deux familles protéiques : les TLR (*Toll-like receptors*) et RLR (*RIG-I-like receptors*). Les TLR 3, 7, 8 et 9 sont impliqués dans la reconnaissance des acides nucléiques viraux présents dans le milieu extracellulaire ou dans les voies endosomales. TLR3 est un récepteur localisé à la membrane plasmique ou à la membrane des endosomes (des organites chargés du recyclage ou de la dégradation des produits d'endocytose ; ils constituent la zone d'entrée dans la cellule pour de nombreux virus), qui reconnaît les ARN double-brin situés dans les endosomes ou le milieu extracellulaire. Quand il fixe son ligand, il active TRIF, une protéine adaptatrice, qui à son tour active IRF3. Cette protéine migre alors dans le noyau et induit l'expression des gènes codant les interférons. De même, les TLR 7 et 8 reconnaissent l'ARN simple-brin dans les endosomes et le milieu extracellulaire, et le TLR 9 est activé par l'ADN présent dans les endosomes.

De même, les voies de signalisation activées par de nombreux PRR convergent vers IRF3 ou IRF7, qui induisent la synthèse des interférons. Cette synthèse peut également être induite par l'intermédiaire de membres de la famille des RLR, notamment RIG-I et MDA5, en réponse à la présence d'ARN viraux dans le cytosol. Enfin, une famille hétérogène de récepteurs cytosoliques à l'ADN, comprenant notamment le couple cGAS/STING, a été caractérisée ces dernières années, et permet l'induction d'une réponse interféron dans les cellules infectées par un virus à ADN.

6.3.Voie de transduction des interférons

En tant que molécules de communication intercellulaire, les IFN sont des petites protéines qui sont sécrétées par les cellules productrices et diffusent dans le milieu extracellulaire. Elles se fixent à leurs récepteurs quand elles les rencontrent, ce qui induit une cascade de signalisation intracellulaire. Les interférons α et β disposent d'un récepteur commun, qui est à l'état activé un hétérodimère des sous-unités IFNAR1 et IFNAR2. Les interférons λ se fixent sur un récepteur qui leur est spécifique.

La fixation d'un IFN par un récepteur membranaire, alors à l'état monomérique entraîne sa dimérisation avec un autre monomère, ce qui entraîne un changement de leurs conformations respectives, et par conséquent l'activation d'une protéine qui est liée au récepteur, une kinase

de la famille JAK. Sur l'un des monomères, il s'agit de JAK1, sur l'autre de TYK2. Ces deux protéines s'activent mutuellement quand les deux sous-unités du récepteur dimérisent. et phosphorylent alors des protéines STAT, qui sont des protéines cytosoliques libres. La phosphorylation des protéines STAT favorise leur dimérisation, qui provoque un changement de conformation révélant des séquences de localisation nucléaire. Le dimère STAT1/STAT2 peut alors se fixer sur la séquence consensus qu'il reconnaît, nommée ISRE (*interferon-stimulated response element*). On retrouve cette séquence dans les promoteurs de plusieurs gènes, qui sont activés par la fixation du dimère STAT. Cette voie de transduction est nommée voie JAK/STAT.

6.4.Réponse interféron

Les IFN de type I et III activent environ 300 à 400 gènes, nommés ISG (*interferon-stimulated genes*), qui assurent une réponse antivirale complète ciblant toutes les étapes des cycles réplicatifs des différents virus. Par exemple, Mx2 s'associe à la capsid du VIH, et, par un mécanisme encore méconnu, empêcherait ainsi sa réplication ; les IFITM modifient vraisemblablement la structure des membranes et le pH des endosomes, inhibant la fusion des membranes virales avec les membranes cellulaires ; en plus de nombreux rôles dans la régulation de la réponse immunitaire, ISG15 se fixe sur certaines protéines virales et les inactive, et la tetherine inhibe la libération des particules virales du VIH en les séquestrant à la membrane des cellules infectées. De plus, d'autres gènes activés par les IFN conduisent à une surexpression des PRR, renforçant la vigilance des cellules aux signaux de danger, ou bien répriment la traduction de nouvelles protéines, ce qui permet d'empêcher le virus de produire ses protéines et d'allouer l'essentiel des ressources cellulaires à la défense antivirale (les ARNm codés par les ISG échappant à la répression traductionnelle).

En outre, certains des ISG sont eux-mêmes des facteurs de transcription qui activent ou inhibent d'autres gènes, assurant une amplification du signal interféron. La réponse interféron est ainsi diversifiée dans ses cibles et a une amplitude considérable, puisque presque toute l'activité de la cellule est modifiée, et désormais consacrée en grande partie à sa défense.

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

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

6.5. Contournement des interférons par certains virus

Les interférons étant des antiviraux puissants, les virus capables de contourner ce système ont été fortement sélectionnés au cours de l'évolution. Ainsi, les virus disposent de différents mécanismes leur permettant d'échapper aux interférons et ainsi de contourner les défenses de leur hôte.

En temps normal, la synthèse des interférons est régulée grâce à des systèmes de rétrocontrôle. En effet, un maintien trop prolongé de la réponse interféron nuirait à l'organisme, car les cellules concernées cessent d'accomplir beaucoup de leurs fonctions quand elles sont en état de défense antivirale. De plus, une surproduction d'IFN conduit parfois à des maladies autoimmunes telles que le lupus érythémateux. Il existe plusieurs voies de désensibilisation des cellules aux interférons, mais la principale est directement activée par les interférons eux-mêmes. Entre autres mécanismes, les IFN induisent la synthèse de protéines SOCS, qui se fixent sur les JAK et les récepteurs aux IFN, bloquant ainsi les phosphorylations nécessaires à la transduction du signal en aval des récepteurs d'interférons.

Cette voie physiologique de désensibilisation aux interférons est utilisée par certains virus. Par exemple, le virus de l'encéphalite japonaise (nommé JEV) réprime un miRNA cellulaire qui lui-même inhibe SOCS-5 : le virus active donc l'expression de cette protéine.

Les virus disposent d'une grande diversité de facteurs de virulence qui inhibent une ou plusieurs étapes de la réponse interféron qui les ciblent. Tous les stades de la réponse interféron, en amont comme en aval des IFN, sont ciblés par plusieurs virus.

Par exemple, le virus de la dengue induit des déformations de la membrane du réticulum endoplasmique qui empêchent les PRR de reconnaître l'ARN double-brin produits lors de sa réplication, ce qui lui permet de passer inaperçu ; l'EBV cible en particulier TYK-2, une JAK nécessaire à la transduction du message interféron, dont il empêche l'activation.

6.6. Utilisation clinique des interférons

La découverte de l'efficacité des interférons dans la lutte antivirale a permis d'envisager leur utilisation thérapeutique. Des molécules d'interférons recombinants sont produites par des

bactéries, des levures ou des cellules humaines en culture dans lesquelles a été cloné l'un des gènes d'interféron humain : on parle d'IFN recombinants. Cette méthode permet d'obtenir de grandes quantités d'interférons purs. Ces molécules sont utilisées principalement pour traiter les hépatites B et C car elles permettent d'induire un état de résistance antivirale, utilisées conjointement avec d'autres médicaments à action antivirale directe. Elles peuvent cependant être la source d'effets secondaires, comme des fièvres ou des migraines, mais elles restent bien tolérées par la plupart des patients.

Conclusion

Les interférons sont des molécules au fonctionnement très complexe, impliquées dans de nombreuses voies biologiques d'importance capitale : en effet, les souris dont tout ou partie des gènes codant les IFN ont été invalidés (souris KO) meurent de la moindre infection virale. Les interférons sont donc l'une des bases de notre immunité... et de l'évolution des virus qui la contournent.

Références bibliographiques

Principles of Molecular Virology. Third Edition, Alan J. Cann, Academic Press Fauquet C.M., Mayo, M.A., Maniloff, J., Desselberger, U., Ball, L.A. 2005.

Virus taxonomy. 8th Report of the International committee on Taxonomy of viruses, Elsevier Academic Press, Oxford, UK, 1259 pp.

Büchen-Osmond C. (2003). **The Universal Virus Database ICTVdB.** Computing in Science and Engineering 5 (3), 16-25.

Saiki RK, Scharf S, Faloona F, Mullis KB, Horn GT, Erlich HA, Arnheim N. (1985).

Temin HM, Mizutani S. (1970). **RNA-dependant DNA polymerase in virions of Rous sarcoma virus.** *Nature*, 226 : 1211-1213.(bibliothèques UCL : bibliothèque de médecine et bibliothèque des sciences exactes)

Baltimore D. (1970). **RNA-dependent DNA polymerase in virions of RNA tumour viruses.** *Nature*, 226 :1209-11. (bibliothèques UCL : bibliothèque de médecine et bibliothèque des sciences exactes)

David M. Knipe, Peter M. Howley, Wolters Kluwer, **Fields Virology**, Fifth edition (2 volumes), - Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

Nigel J. Dimmock, Andrew J. Easton, Keith N. Leppard, **Introduction to Modern Virology**, Sixth Edition, Blackwell Publishing, 2007.

Huraux J.-M., Nicolas J.-C., Agut H., Peigue-Lafeuille H. (ed) 2003, **Traité de Virologie Médicale**, Estem De Boeck Diffusion, Paris, France. (UCL-bibliothèque de Médecine).

Fenner F, Henderson DA, Arita I, Jezek Z, Ladnyi ID. **Smallpox and its eradication**, World Health Organization, Geneva, 1988, pp 1460. (référence UCL : 10066479, localisation : bibliothèque de médecine)

Pasteur L, Chamberland C, Roux E. (1884). **Physiologie expérimentale : nouvelle communication sur la rage.** *C. R. Acad. Sci.*98 : 457-63.

Rous P. (1911). **A sarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from tumor cells.** *J Exp Med*, 13: 397-9.

Watson JD. **The double helix.** A personal account of the discovery of the structure of DNA, New American Library, New-York, 1968 (référence UCL: 500087107, localisation: bibliothèque des sciences exactes)

Isaacs A., Lindenmann J.(1957) **Virus interference.** I. The interferon. Proc. R. Soc. London Ser. B 147:258–267.

Liu, YJ (2005). **IPC: professional type 1 interferon-producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors.** *Annu Rev Immunol.* 23 : 275–306.

CE Samuel. **Antiviral Actions of Interferons.** *Clin. Microbial. Rev.* October 2001 vol. 14 no. 4 778-809 1, doi: 10.1128/CMR.14.4.778-809.2001 .

Vilcek J (January 2003). **Novel interferons.** *Nat. Immunol.* 4 (1): 8–9.

Khier S. *et al.* (2015). **Stimuler la réponse interféron de type I avec des petites molécules : le renouveau d'une vieille idée.** *Biologie Aujourd'hui*, 209 (2), 145-159

Schneider M. *et al.* (2014). **Interferon-Stimulated Genes: A Complex Web of Host Defenses.** *Annu Rev Immunol.* 513–545

Gonzalez-Navajas J *et al.* (2013). **Immunomodulatory functions of type I interferons.** *Nat Rev Immunol.* ; 12(2): 125–135

Egli A *et al.* (2014). **The impact of the interferon-lambda family on the innate and adaptive immune response to viral infections.** 3 e51

Rönblom L. **The type I interferon system in etiopathogenesis of autoimmune diseases.** *Upsala J. Med. Sci.* 2011; 116:227–237

Schultz K. *et al.* (2016). **Viral evasion strategies in type I interferon signaling – a summary of recent developments.** *Front. Immunol.* 7:498.

Uchida L *et al.* **The dengue virus conceals double-stranded RNA in the intracellular membrane to escape from an interferon response.** *Sci Rep.* 2014; 4:7395

Ghizlane Maarifi, Nikaïa Smith and Sébastien Nisole. **La réponse interféron - Un grand pouvoir implique de grandes responsabilités.** *Med Sci (Paris)*, 36 3 (2020) 206-209.

Site Web :

http://www.imgt.org/IMGTrepertoireRPI/LocusGenes/overview_locusRepresentation/Interferons/Interferons.php