

Université DE MSILA

Faculté des sciences

Departement de microbiologie et biochimie

**COURS DE  
VIROLOGIE FONDAMENTALE  
MASTER -1 MICROBIOLOGIE APPLIQUEE**

**SELLOUM .M**

**2020-2021**

# SOMMAIRE

1	DÉFINITION, STRUCTURE DES VIRUS	1
1.1	Définition d'un virus	2
1.2	Structure des virus	4
1.2.1	Génome	5
1.2.2	Capside	5
1.2.3	Enveloppe ou péplos	7
1.2.4	Virus nus	8
1.2.5	Rôle du péplos	8
2	CLASSIFICATION DES VIRUS	13
2.1	Bases de classification des virus	14
2.2	Règles de "ICTV" pour nommer les virus	17
3	MULTIPLICATION DES VIRUS	21
3.1	Conditions nécessaires à la multiplication d'un virus	22
3.2	Étapes de la multiplication d'un virus	23
3.2.1	Attachement	23
3.2.2	Pénétration	25
3.2.3	Décapsidation	26
3.2.4	Réplication	26
3.2.5	Assemblage	28
3.2.6	Libération	28
3.3	Devenir de la cellule infectée par un virus	28
3.3.1	Mort de la cellule	28
3.3.2	Tolérance de l'infection	29
3.3.3	Transformation cellulaire maligne	30

## SOMMAIRE

4	IMMUNITE ANTIVIRALE	33
4.1	Introduction	34
4.2	La peau et les muqueuses	34
4.3	Immunité naturelle, innée	35
4.4	Immunité acquise, spécifique	37
4.4.1	Schéma général	37
4.4.2	Les anticorps	41
4.4.3	Lymphocytes T CD8+ Cytotoxiques ou CTL	41
4.4.4	Interactions et < ambivalence > des moyens de défense	42
4.4.5	Immunodépression et infections virales	44
4.4.6	Échappement des virus aux défenses immunitaires	44
5	CLINIQUES DES INFECTIONS VIRALES	47
5.1	Porte d'entrée des virus	48
5.2	ORGANES CIBLE DES INFECTIONS VIRALES	49
5.3	Modes d'infections virales	51
5.3.1	Infection symptomatique	51
5.4	Infections aiguës	53
5.4.1	Infection localisée et infection généralisée	53
5.4.2	Infection symptomatique ou cliniquement manifeste	53
5.4.3	Éradication ou latence	54
5.5	Infections chroniques	54
6	LUTTE CONTRE LES INFECTIONS VIRALES	56
6.1	Immunothérapie passive	57
6.2	Immunothérapie active	57
6.2.1	Vaccins inactivés (< tués >)	57
6.2.2	Vaccins atténués (< vivants >)	58
6.2.3	Autres vaccins	58
6.3	Chimiothérapie antivirale	58
6.3.1	IDU (Iduviran®)	59
6.3.2	Aciclovir (ACV)	59
6.3.3	Nucléosides anti-HIV	61
6.3.4	Trois autres catégories d'anti-HIV ont été mises au point	62
6.4	Mesures d'hygiène : last but not least	63

## **CHAPITRE 1**

# **DÉFINITION, STRUCTURE DES VIRUS**

## 1.1 Définition d'un virus

C'est un agent infectieux très simple, défini par une structure se résumant à deux ou trois éléments, selon les virus. Les virus sont donc totalement différents des bactéries ou des parasites, qui sont des cellules, ce que ne sont pas les virus. < Les virus sont les virus (figure 1.1).

Un virion a 4 caractères essentiels :

- Le virion possède un seul type d'acide nucléique qui peut être soit de l'ADN, soit de l'ARN. Les deux molécules ne coexistent donc pas dans la particule virale, ce qui oppose les virus aux autres formes vivantes connues jusqu'à ce jour. L'acide nucléique viral porte l'intégralité de l'information génétique du virus et constitue ce que l'on appelle le génome viral.
- le virion se reproduit uniquement à partir de son matériel génétique par réplication de son génome. Il ne se multiplie pas par mitose comme chez les bactéries et comme les cellules eucaryotes.
- Les virus sont des parasites intracellulaires obligatoires. Ils ne peuvent se reproduire qu'au sein d'une cellule hôte vivante. Le virus ne possède aucun système enzymatique du métabolisme énergétique. Il est donc amené à détourner, pour sa propre biosynthèse, l'ensemble des macromolécules de la cellule qu'il parasite (ribosome, tARN, activité enzymatique, système de régulation).

Au cours de l'interaction entre la particule virale et sa cellule hôte, deux éventualités peuvent survenir :

- La multiplication virale peut aboutir à la mort de la cellule : souvent sous forme de lyse cellulaire.
- Le virus ne tue pas la cellule, il interagit avec elle en provoquant des lésions non léthales : c'est ce qu'on appelle la persistance virale

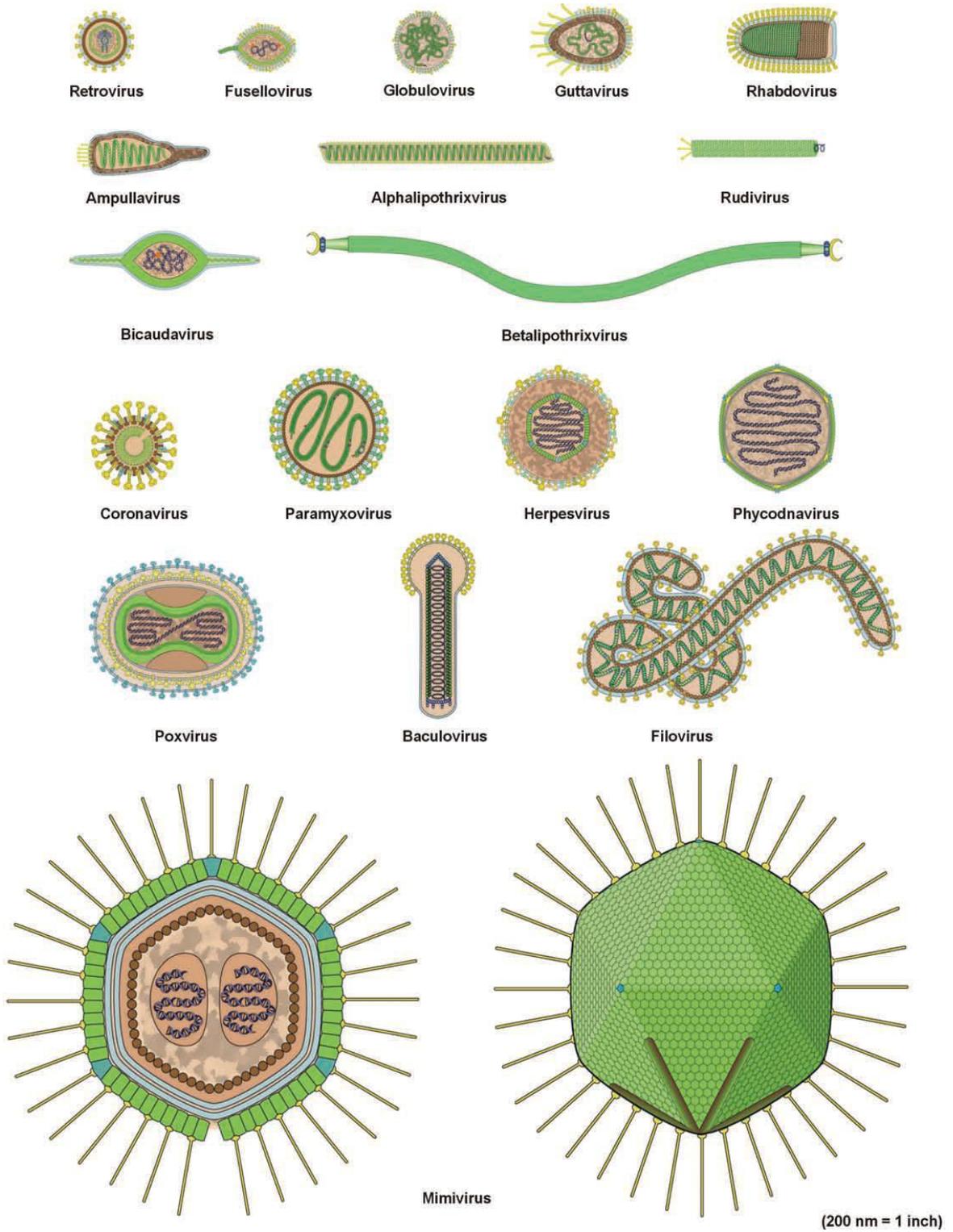


Figure 1.1 – formes et dimensions des virus

Les virus sont donc **incapables** de se reproduire **sur des milieux inertes** de type **bactériologique**. Leur **isolement** passe forcément par **l'inoculation** à un système **biologique** vivant (**cellules en culture ou animal**),

Dit **permissif** afin **d'assurer** leur **réplication**.

Le mode de **reproduction** des virus **explique** également **leur insensibilité** aux antibiotiques (aux antibactériens)

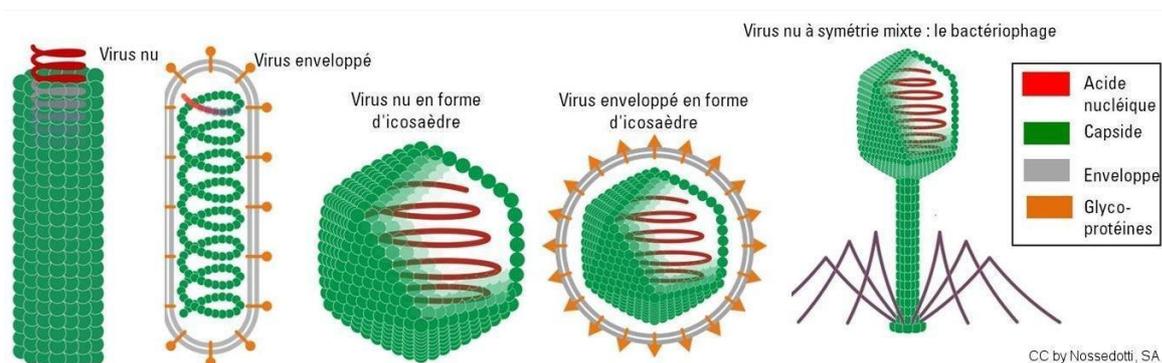
— le virion **présente** une structure **particulière** qui **l'oppose** aux être vivants à structure cellulaire procaryote (**les bactéries**) ou **eucaryote**. **L'agencement** des principaux **constituants** de la **particule** permet de reconnaître aux virions un type de **symétrie caractéristique** (par exemple, symétrie hélicoïdale ou symétrie cubique)

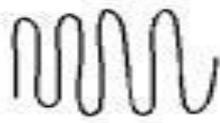
**En résumé**, les **4 caractères** de **définition** du virion **sont** les suivants :

- **un seul** type d'acide **nucléique** (**ADN** ou **ARN**) qui constitue le génome viral
- une **reproduction** par **réplication** du génome
- un **parasitisme** intracellulaire **absolu**
- une **structure particulière**.

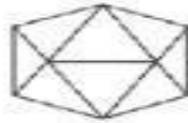
## 1.2 Structure des virus

Les virus possèdent une **structure** se résumant **à deux** ou **trois éléments**, selon les virus (figures 1.2 et 1.3)





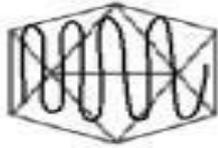
**Génome**



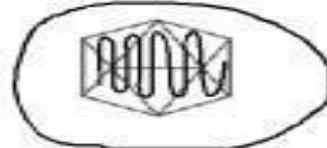
**Capside**



**Enveloppe**



**Virus Nu**



**Virus Enveloppé**

Figure 1.2 – Structure de quelques virus

Figure 1.3 – les éléments constitutifs du virus

## 1.2.1 Génome

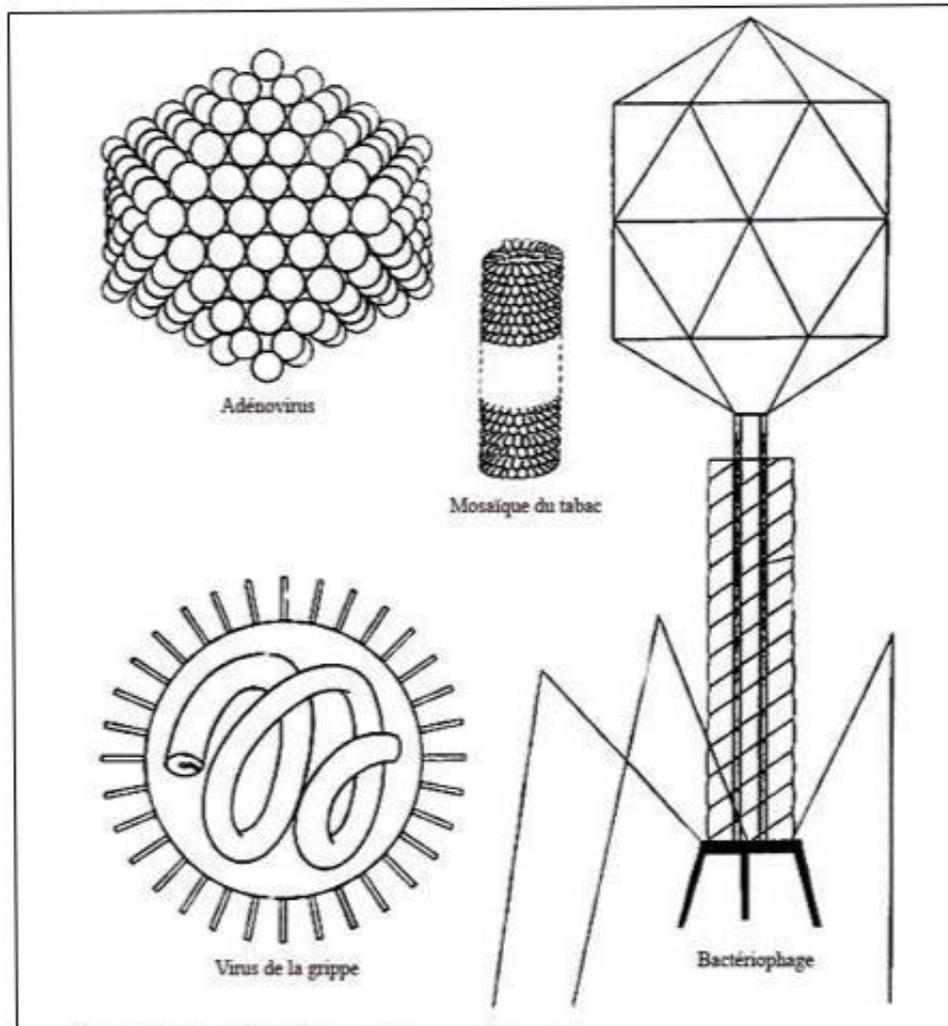
Un virus comporte **toujours** un génome qui est de **l'ADN** ou de **l'ARN**, de sorte que dans la classification des virus on distingue en premier lieu **virus à ADN** et **virus à ARN**. Ce **génome** peut-être **monocaténaire** (à **simple brin**) ou **bicaténaire** (à **double brin**). D'une **façon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

## 1.2.2 Capside

Le génome est **emballé** dans une **structure protéique** appelée **CAPSIDE**, d'un mot grec, *capsa*, signifiant boîte. La capside **protège le génome**. Elle a une **conformation géométrique** qui, **selon** les virus est, soit **tubulaire**, soit **polyédrique**. On appelle **nucléocapside** la **structure** compacte formée par **l'assemblage de la capside autour du génome** (figure 1.4).

- 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**.



Sur ce schéma les tailles relatives sont plus ou moins respectées.

Figure 1.4 – différentes formes de capsides virales

### Nucléocapside tubulaire ou hélicoïdale

C'est un tube enroulé en peloton (pour ce qui concerne les virus humains ou animaux, ce peloton est lui-même enveloppé dans un 3ème élément appelé péplos).

## Nucléocapside polyédrique

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

### 1.2.3 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 capsid et le génome d'un virus enveloppé comme le virus de la grippe s'assemblent en une nucléocapsid 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 capsid et le génome des virus de la famille des *Herpesviridae*. Le virus va sortir de la cellule après bourgeonnement de la membrane nucléaire, puis de la membrane de l'appareil de Golgi.

#### 1.2.4 Virus nus

Ce sont les virus sans péplos, les poliovirus par exemple.

#### 1.2.5 Rôle du péplos

Avoir un péplos rend le virus très fragile. Le péplos a 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 capsid (capsid icosaédrique), résistent beaucoup plus longtemps.

Cela explique l'épidémiologie virale, étroitement liée 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.

Tableau comparaison entre les virus à péplos (enveloppe) et virus sans péplos

	Virus à péplos	Virus sans péplos
Stabilité dans l'environnement	0	+
Elimination dans les selles	0	+
Elimination dans la gorge	+	+
Contamination interhumaine directe, respiratoire ou salivaire	+	+
Contamination interhumaine indirecte, fécale-orale	0	+
Température de stockage de longue durée des prélèvements pour isolement	-80 C	-20 C suffit
Inactivation par l'éther	+	-

**0- Ne Résiste pas**

**+/- résiste**

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 inter muqueux, 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 cytomégalo virus, 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%.

### La transmission de la grippe

Elle se fait directement par contact rapproché de deux sujets, et par voie aérienne uniquement. On respire les microgouttelettes infectantes projetées par la toux du sujet grippé. Les virus de la grippe ne résistent pas longtemps à l'air. On ne les retrouve pas dans la poussière. Ils ne sont pas excrétés dans les selles ; on ne les retrouve pas dans les eaux usées. On ne s'infecte pas par ingestion mais par inhalation, face au sujet grippé.

D'autre part, la brève survie des virus de la grippe dans l'air, autour des sujets infectés, est favorisée quand l'air est humide et froid, le péplos craignant la chaleur et la dessiccation. Rien d'étonnant à ce que, dans les hémisphères Nord et Sud, la grippe sévisse l'hiver et non l'été.

## La transmission de la poliomyélite, du virus de l'hépatite A et des entérovirus en général

On affaire à des virus relativement résistants qui peuvent persister plusieurs jours dans le milieu extérieur, surtout dans l'eau. Ils sont excrétés non seulement dans les microgouttelettes respiratoires mais plus encore dans les selles et cela pendant des semaines. On les trouve donc dans les eaux usées. Ainsi, la transmission se fait de deux façons :

- comme pour la grippe, par contact direct rapproché, respiratoire, face à un sujet infecté ;
- mais surtout par contamination indirecte faisant intervenir les selles, par contamination fécale- orale, c'est-à-dire, ingestion du virus avec des aliments contaminés, consommation d'eau contaminée, bains de rivière. La transmission est évidemment favorisée par les mauvaises conditions d'hygiène. Les épidémies de poliomyélite survenaient surtout l'été où l'on se baigne, où l'on consomme des végétaux crus, où les orages perturbent la circulation des eaux usées (normalement les eaux de W.C. passent par des circuits séparés mais en cas d'orage brutal les vannes qui les contiennent sont débordées). Les cas de poliomyélite ne surviennent plus que dans les pays du Tiers Monde où la vaccination fait défaut.

En somme, le virus de la poliomyélite et le virus de l'hépatite A, qui sont des entérovirus, ont à tous égards un mode de propagation superposable à celui des entérobactéries.

Chaque fois qu'on étudiera un virus, il vous faudra savoir s'il a ou non un péplos. La nature du génome, ADN ou ARN, intervient pour comprendre la variabilité génétique et la chimiothérapie. Quant à la conformation de la capsid, tubulaire ou icosaédrique, elle a en elle-même peu de conséquence pour ce qui intéresse la virologie médicale, mais il se trouve que tous les

virus humains à capsid tubulaire ont un péplos et donc une transmission par contacts rapprochés.

Vous verrez deux exceptions importantes à l'équation virus à enveloppe = virus fragile, avec le virus de l'hépatite B (HBV) et les Poxviridae (dont la variole) : ce sont des virus résistants mais, justement, leur enveloppe est très particulière, compacte, bien différente du péplos à bicouche lipidique dérivé par bourgeonnement des membranes cellulaires.

## CHAPITRE 2

### CLASSIFICATION DES VIRUS

## 2.1 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.

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.

Une nouvelle classification, proposée par David Baltimore, lauréat du prix Nobel de médecine en 1975, est basée sur le type d'acide nucléique des virus (ADN ou ARN) et son mode d'expression (figure 2.1.). Il semble que Baltimore s'est inspiré des travaux préalables de Lwoff, Horne, et Tournier en 1962.

Actuellement, la classification repose sur la structure des virus et non plus sur leur pouvoir pathogène ou leur taille. Elle est basée sur des critères objectifs. On retient 4 critères (figure 2.2) :

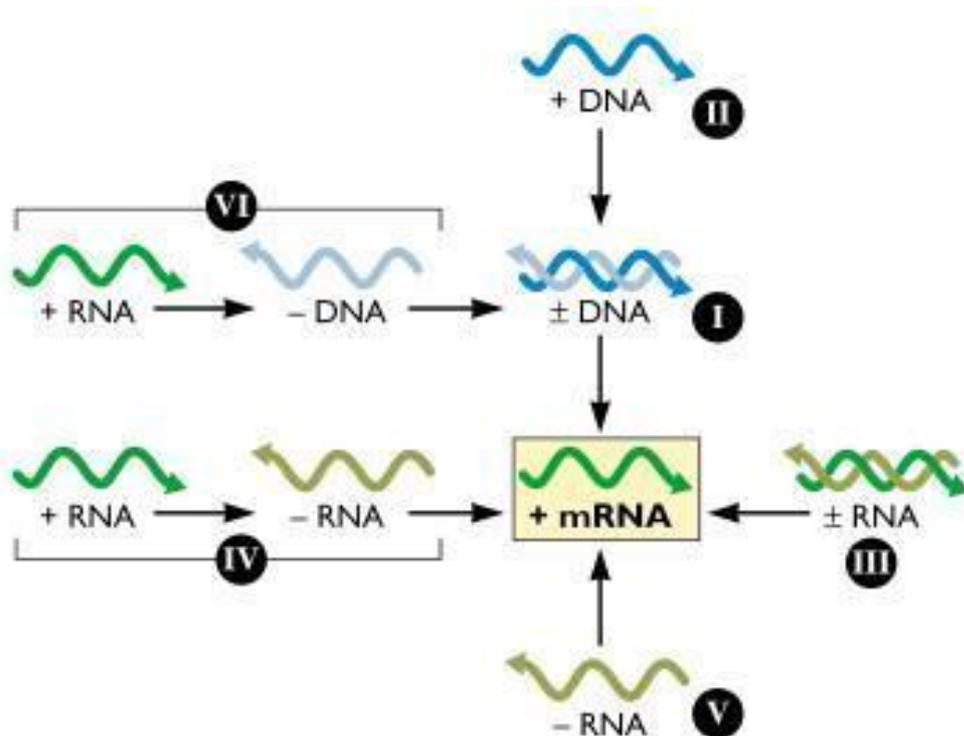


Figure 2.1 – Classification de Baltimore selon le mode d'expression des virus

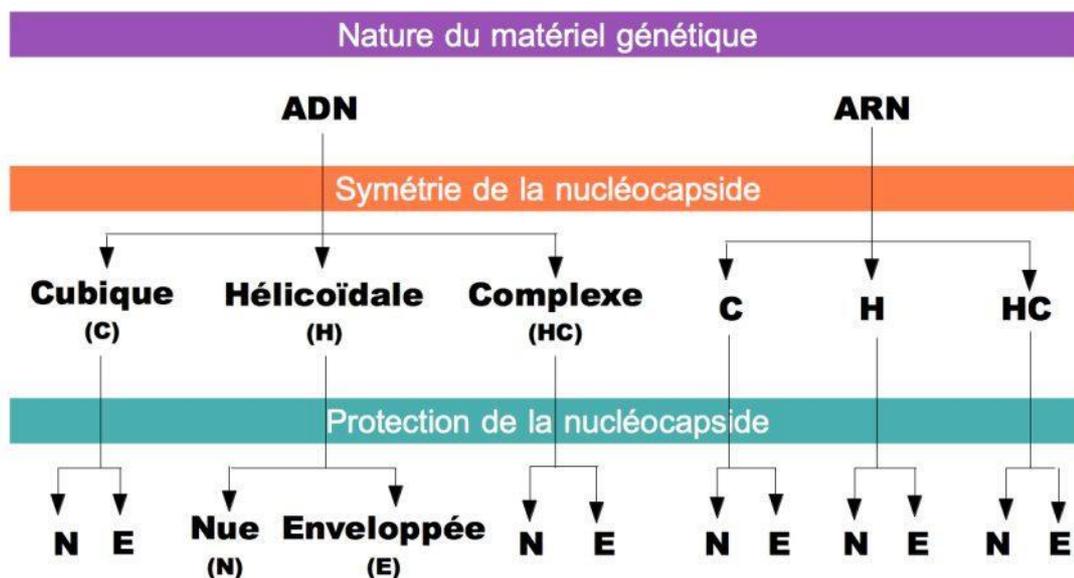


Figure 2.2 – Critères actuels de classification des virus

- La nature de l'acide nucléique : virus à ADN et virus à ARN,
- La symétrie de la nucléocapside : hélicoïdale (H), cubique (C) ou mixte,

- La présence ou l'absence du péplos (l'enveloppe),
- le nombre de capsomères pour les virus à nucléocapside icosaédrique ou bien le diamètre de la nucléocapside pour les virus hélicoïdaux.

Des classifications simplifiées sont proposées dans les tableaux 2.1., et 2.2.

Tableau 2.1 – Virus à ADN

Virus à péplos	Virus sans péplos
Virus herpétiques Herpes simplex virus 1 & 2 (HSV 1 & 2) Virus de la varicelle et du zona (VZV) Cytomégalovirus (CMV) v. Epstein-Barr (EBV) 6e, 7e et 8e herpesvirus humains Herpesvirus simiæ (virus B)*	Adénovirus Poxvirus Papillomavirus Polyomavirus Parvovirus
Virus de l'hépatite B (HBV) : enveloppe non acquise par bourgeonnement Poxvirus : virus à enveloppe complexe, non acquise par bourgeonnement, et très résistants.	

\* infection mortelle pour l'homme.

L'ajout d'autres critères comme la structure du génome ou le cycle de réplication viral dans la cellule permet une discrimination plus fine. Le comité international de taxonomie des virus (ICTV) a défini une nomenclature des virus et a proposé une classification à vocation universelle.

Tableau 2.2 – Virus à ARN

Virus à enveloppe	Virus sans enveloppe
<ul style="list-style-type: none"> <li>— <i>Myxoviridae</i> = virus influenza A, B, C</li> <li>— <i>Paramyxoviridae</i></li> <li>Virus parainfluenza 1 à 4</li> <li>Virus des oreillons</li> <li>Virus de la rougeole</li> <li>Virus respiratoire syncytial (RS)</li> <li>— Coronavirus</li> <li>— Virus de la rage*</li> <li>— Togavirus et Flavivirus (anciens arbovirus)</li> <li>— Virus de l'hépatite C (HCV)</li> <li>— <i>Arenaviridae</i></li> <li>Virus de la chorioméningite</li> <li>Virus de la fièvre de Lassa*</li> <li>— <i>Filoviridae</i> :</li> <li>Virus Marburg*</li> <li>Virus EBOLA*</li> <li>— Hantavirus</li> <li>— Virus de la rubéole (c'est un <i>Togaviridae</i>)</li> <li>— <i>Retroviridae</i></li> <li>HTLV-1 et 2</li> <li>HIV-1 et 2*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Picornavirus</li> <li>Entérovirus</li> <li>— Poliovirus 1 à 3</li> <li>— Coxsackievirus ( 30)</li> <li>— Échovirus ( 30)</li> <li>Virus de l'hépatite A (HAV)</li> <li>Rhinovirus</li> <li>— Virus de l'hépatite E</li> <li>— Rotavirus</li> <li>— Calicivirus</li> </ul>
Virus de l'hépatite D (Delta) ou HDV : génome et core de l'HDV sous enveloppe de l' HBV (Ag HBs).	

## 2.2 Règles de "ICTV" pour nommer les virus

Ci-dessous, nous donnons un bref guide sur la façon d'écrire les noms Des virus et les taxons de virus. La classification de l'"International Committee on Taxonomy of Viruses" (ICTV), qui utilise une méthode assez semblable à celle existant pour les êtres vivants où les virus sont rangés

Par ordre, famille, sous-famille, genre et espèce. En usage taxonomique officiel, les noms des ordres de virus (par exemple, *Mononegavirales*), les familles (par exemple, *Picornaviridae*), sous-familles (par exemple, *Parvo-virinae*), et genres (par exemple, *Hepacivirus*) sont imprimés en italique et les premières lettres des noms sont en Majuscule.

Les noms des souches de virus, ne sont pas en italique. La première lettre du premier mot n'est pas en majuscule (par exemple, l'herpès simplex virus), sauf si c'est un nom propre (virus du Nile), généralement sur la base du nom binomial des espèces qu'il infecte ; Exemple : *Saccharomyces cerevisiae* virus L-A.

Les noms des espèces sont en italique.

Des informations supplémentaires sur les règles formelles pour l'ortho-graphe des noms de taxons de virus peut être trouvé dans la section IX du Code ICTV de classification et nomenclature des virus (voir code de classification et nomenclature Virus).

## CHAPITRE 3

### MULTIPLICATION DES VIRUS

### 3.1 Conditions nécessaires à la multiplication d'un 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.

- L'information génétique. Le virus a cette information dans son génome.
- La matière première : en biologie, de petites molécules, acides aminés, acides gras, molécules organiques simples, sels minéraux. Le virus qui doit se multiplier n'a pas de réserves de petites molécules. Pas de vacuoles, pas de système digestif, même primitif, qui lui permettrait de puiser ces composants dans le milieu extérieur.
- Autre élément manquant au virus : des sources d'énergie. Tout anabolisme consomme de l'énergie. En biologie, c'est très souvent 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.
- 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.

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 répliation.

## .2 Étapes de la multiplication d'un virus

La multiplication d'un virus **comporte six étapes** (figure 3.1) :

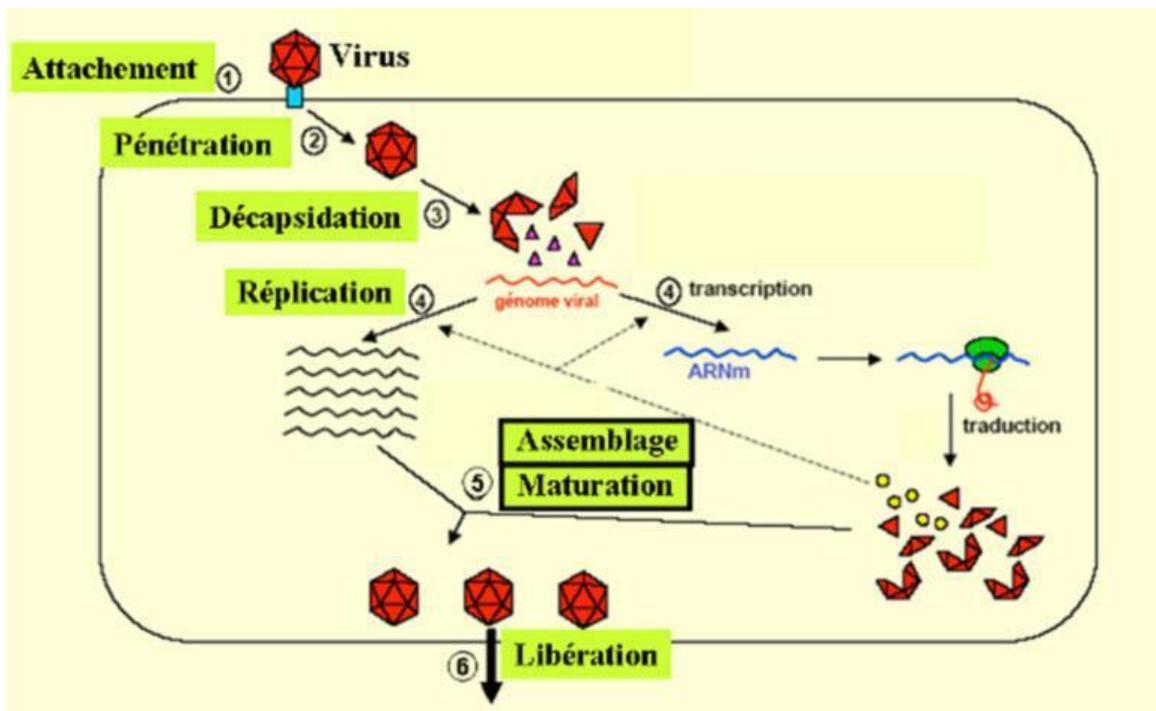


Figure 3.1 – Etapes du cycle de vie d'un virus

### 3.2.1 Attachement

Elle **commence** par **l'entrée en contact** du virus et de **la cellule**. C'est **l'ATTACHEMENT** de la **surface** virale sur la **surface cellulaire**. Il se fait **donc** par **des protéines de la capsid** pour les virus **nus**, par **des glycopro-téines** du péplos pour les virus **à péplos**. Ces **protéines** ou **glycoprotéines** **s'attachent** à **des récepteurs** situés sur la **membrane** cytoplasmique de **la cellule hôte**.

Ce **besoin** de **récepteurs** cellulaires de la membrane cytoplasmique pour les virus **explique** **qu'un** virus donné ne peut infecter qu'un **nombre restreint** d'espèces **animales** (tropisme d'hôte) avec des tropismes **tissulaires** et **cellulaires** précis.

Ainsi, les **poliovirus** n'infectent **que l'homme et**, expérimentalement, les singes supérieurs, mais pas les oiseaux, **ni les poulets** : c'est parce que les

Le virus de la fièvre jaune qui se multiplie chez l'homme, chez le singe et chez l'anophèle trouve des récepteurs à la surface des cellules de ces trois espèces d'êtres vivants. On ne connaît pas les récepteurs de tous les virus.

Les virus de l'immunodéficience humaine (HIV) infectent principalement les lymphocytes T CD4+ car leur enveloppe peut s'attacher sur la molécule CD4, récepteur spécifique de ces virus. La structure d'attachement de l'HIV est la glycoprotéine de surface de l'enveloppe, la gp120 (glycoprotéine de 120 000 daltons, 120 kDa, d'où son nom) (figure 3.2).

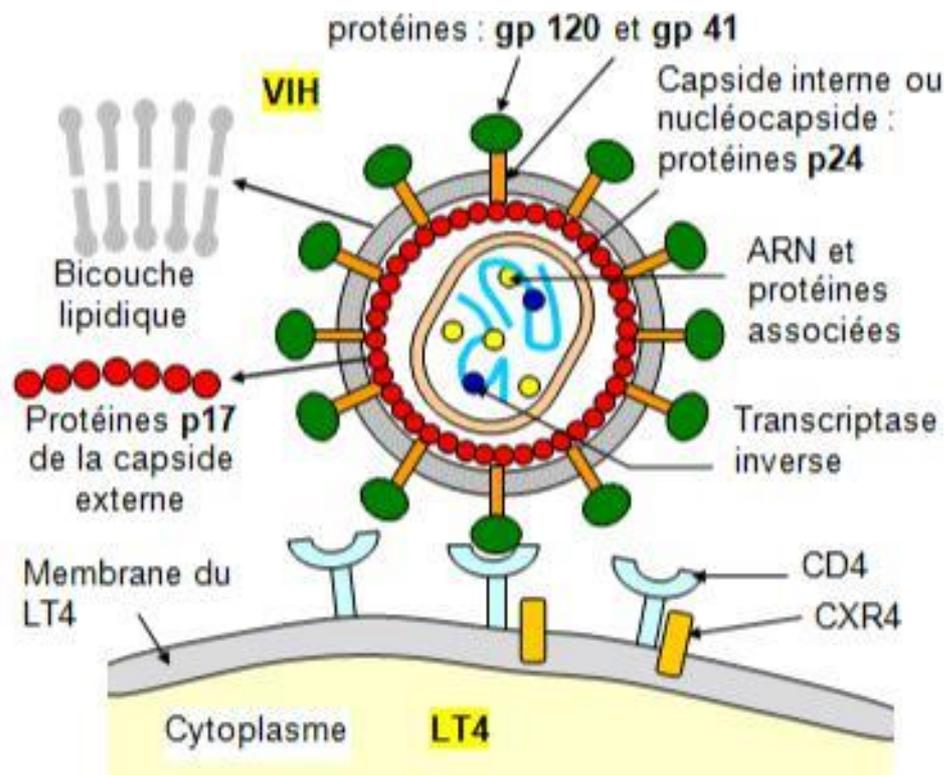


Figure 3.2 – Spécificité virus-hôte : cas du HIV

### 3.2.2 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 3.3).

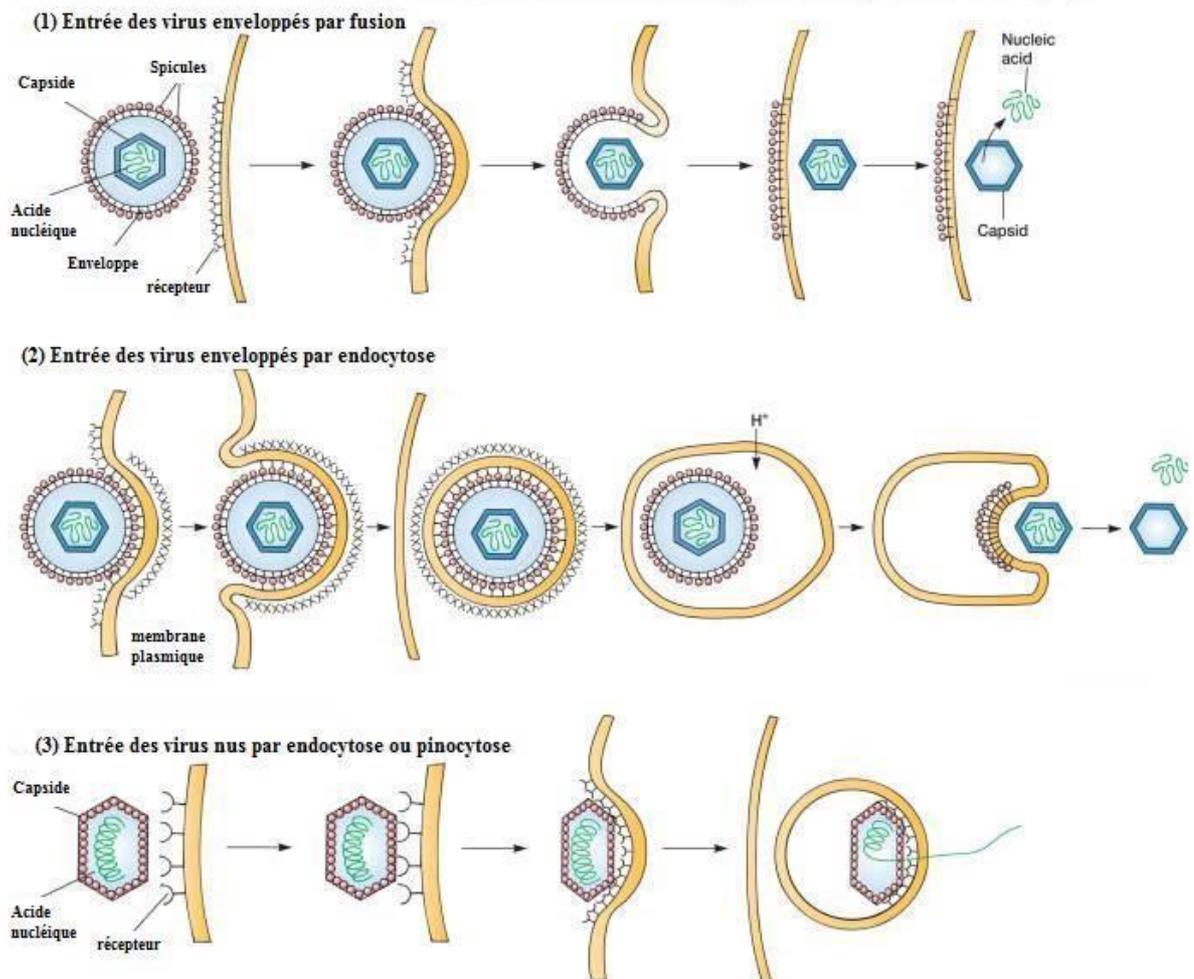


Figure 3.3 – Entrée (pénétration) des virus dans la cellule hôte

### 3.2.3 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.

### 3.2.4 Réplication

Le génome viral libéré prend la voie des synthèses, dans la cellule. Il se substitue en totalité ou en partie au génome cellulaire qui jusqu'alors organisait les synthèses cellulaires. Le génome cellulaire faisait en sorte que la cellule produise tous les éléments pour faire une deuxième cellule. Désormais, la cellule va produire des virus.

Il y a donc un changement radical dans la direction des synthèses. Plus précisément, elle va faire des copies (répliques) du génome viral, des répliques de protéines virales, protéines de capsid et glycoprotéines de pé-plos pour les virus à péplos.

Le mécanisme de cette réplication virale varie selon le génome viral (ARN ou ADN). Mais dans tous les cas, c'est par des ARN messagers viraux que les génomes viraux transmettent leur information, donnent leurs ordres à la machinerie cellulaire (figure 2.1 page 15).

Dès que des ARN messagers viraux apparaissent dans la cellule, celle-ci est <piégée> : elle lit sur ses ribosomes les messagers viraux comme si c'était ses propres messagers et elle les traduit en protéines virales. Les virus sont de véritables perturbateurs.

1. Suivant les virus, l'élaboration des messagers viraux ou transcription est une opération plus ou moins complexe. Pour les poliovirus, tout est simple : le génome est un ARN qui sert tel quel de messenger ; de ce fait il est dit < positif > et donc il est immédiatement traduit par les ribosomes cellulaires en protéines de capsid (et enzymes viro-induites).

Pour les poliovirus, il n'y a pas de transcription. Pour les virus à ADN, il faut nécessairement une transcription.

Pour les rétrovirus (virus des sarcomes et leucémies animales, HTLV et HIV) il y a également une transcription. Il s'agit d'une transcription du génome à ARN en une copie d'ADN qui sera intégrée dans l'ADN cellulaire, cela par une transcriptase virale dite inverse (elle catalyse l'opération inverse de la transcription cellulaire normale de ADN en ARN). Le terme anglais est reverse transcriptase (RT).

2. Les enzymes viro-induites. La synthèse des composants viraux par la cellule exige généralement un réajustement de la machinerie cellulaire. Ainsi, la cellule normale est incapable de répliquer l'ARN des poliovirus. Cette opération consiste à polymériser de l'ARN en utilisant le génome du poliovirus infectant comme matrice. Cela nécessite une enzyme appelée réplicase, qui est une ARN polymérase ARN-dépendante (c'est-à-dire travaillant sur une matrice d'ARN). Or, dans la cellule normale, une telle opération et une telle enzyme n'ont pas de raison d'être et n'existent pas :

les ARN cellulaires (ARN messagers, ribosomiques ou de transfert) sont synthétisés par des ARN polymérases ADN-dépendantes, travaillant sur une matrice d'ADN, le génome cellulaire. Donc, pour se multiplier dans une cellule, un poliovirus et d'une façon générale tous les virus à ARN, doivent faire fabriquer à la cellule infectée une ARN réplicase, enzyme nouvelle, viro-induite, absente de la cellule normale, inutile au fonctionnement normal de la cellule, mais nécessaire à la multiplication virale.

La **transcriptase inverse (TI)** ou **rétrotranscriptase (RT)** des rétrovirus **est** également une **enzyme viro-induite**.

**Certains gènes** viraux **codent** des protéines **transactivatrices**. Tel est **le cas de l'HIV** produisant la **protéine TAT (p14)**. Elle **<transactive>** d'un facteur x 50 la **transcription** des messagers **viraux à partir de l'ADN** proviral **intégré** dans la cellule. Cette **transcription** des **messagers** viraux est **également** activée **dans** le **cas de l'HIV** par des **facteurs cellulaires comme le NF Kappa B**.

**Enfin**, la **synthèse** des **différentes protéines virales passe**, pour certains virus, par la **synthèse d'un précurseur unique**, donc **d'un polypeptide géant**, **secondairement clivé par des protéases** pour **produire** les **différentes protéines virales**. Certaines de **ces protéases** (cas du HIV et du virus de l'hépatite C) sont **des enzymes virales**, qui vont donc **s'autocliner**.

### 3.2.5 Assemblage

**Les nouveaux génomes fabriqués** par la cellule **s'entourent de nouvelles protéines virales** fabriquées par la cellule. **Cet emballage** est **l'encapsulation** (l'inverse de la décapsidation) des **génomes** qui **aboutit** à la formation de **nouveaux virions** (figure 3.1).

### 3.2.6 Libération

**les nouveaux virions sortiront** de la cellule par éclatement pour les **virus nus**, par **bourgeoisement** pour les **virus à péplos**. C'est lors du **bourgeoisement** que les virus à enveloppe **reçoivent** leur enveloppe qui est une **bicouche lipidique** cellulaire **hérissée de spicules glycoprotéiques**. Une cellule produit de l'ordre **de 100 à 1000 virus**. C'est là la différence entre la **multiplication** des **virus** et celle des **bactéries**. **Une bactérie** est une **cellule**, particulière, mais c'est une cellule, **alors qu'un virus n'est pas** une cellule. Ainsi, **un virus ne croît pas, ne se divise pas, sort complet, terminé de la cellule, et ne se modifie plus**.

### 3.3 Devenir de la cellule infectée par un virus

Trois conséquences sont possibles :

#### 3.3.1 Mort de la cellule

La cellule en meurt, les synthèses cellulaires ayant été gravement perturbées par les virus. C'est l'INFECTION LYTIQUE. C'est ce que donnent la plupart des virus humains dans les cellules. C'est in vivo l'équivalent de l'effet cytopathique (ECP = altération morphologique de la cellule infectée, visible en microscope optique) observé in vitro en culture de cellules (figure 3.4). 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 par poliovirus, la destruction des neurones de la corne antérieure de la moelle donne des paralysies définitives, car un neurone détruit n'est pas remplacé. En revanche, si ce sont les cellules gliales qui sont détruites, les paralysies peuvent régresser

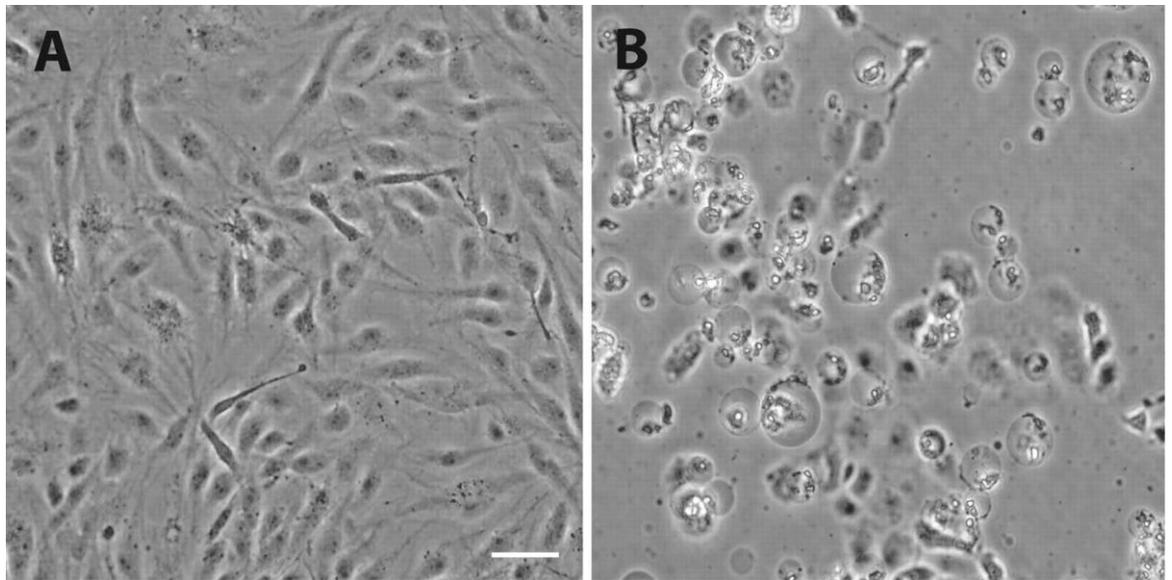


Figure 3.4 – Effet cytopathique du poliovirus (B) caractérisé par l'arrondissement des cellules qui deviennent aussi réfringentes. Les cellules non infectées sont à gauche (A) attachées les unes aux autres, elles forment une monocouche.

### 3.3.2 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 TEMPÉRÉE d'un bactériophage en est un exemple.

### 3.3.3 Transformation cellulaire maligne

La cellule se multiplie de façon anarchique : c'est la TRANSFORMATION CELLULAIRE MALIGNNE, la cellule infectée acquérant des caractères généralement attribués aux cellules cancéreuses.

Toute cellule normale est diploïde (2N chromosomes). Ces cellules ont, in vitro, un potentiel de multiplication limité, ne pouvant dans les meilleurs cas se diviser plus de 50 fois. Elles connaissent l'inhibition de contact : des cellules normales en culture sur un support en verre ou en plastique cessent de se multiplier dès qu'elles entrent en contact les unes avec les autres par leur membrane cytoplasmique, de sorte qu'elles forment une couche strictement monocellulaire. Au contraire, les cellules transformées ou cancéreuses sont aneuploïdes (>2 N chromosomes) ont un pouvoir de multiplication in vitro illimitée (c'est l'exemple des cellules KB qui ne cessent de se multiplier depuis qu'on les a mises en culture à partir d'un cancer buccal, il y a soixante ans) ; elles ont perdu l'inhibition de contact, de sorte qu'elles forment en culture sur le support des couches pluricellulaires. Elles ont un cytosquelette désagrégé et portent des antigènes particuliers (tumoraux) notamment sur leur membrane cytoplasmique, de sorte qu'elles soit rejetées par les lymphocytes T, étant considérées comme étrangères à l'organisme.

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. Il existe en effet, des virus cancérigènes.

Le premier virus cancérigène, reconnu au début du 20<sup>ème</sup> siècle par ROUS, est responsable de sarcomes à développement rapide chez le poulet. C'est un rétrovirus. Il comporte des gènes pour les protéines constituant le virus (gènes gag pour antigène de groupe, pol pour polymérase

= transcriptase inverse et env pour enveloppe) et de plus un oncogène responsable du pouvoir sarcomatogène rapide de ce virus. Cet oncogène

<sarc> est en fait un gène cellulaire normal du poulet, <récupéré> par le génome du virus.

Cela a conduit à se demander quel est le rôle de l'oncogène sarc et des autres oncogènes en général, d'une part chez les poulets normaux, et d'autre part chez les poulets inoculés par le virus de ROUS ou par d'autres virus sarcomatogènes.

Chez le poulet normal, l'oncogène cellulaire sarcomatogène, appelé c-sarc (c pour cellule) code en fait un facteur de croissance cellulaire ; son expression est indispensable au poulet pour assurer l'embryogenèse au début de la vie, et plus tard les processus de réparation nécessaires aux poulets adultes, cicatrisation par exemple.

Quand le gène sarc est au sein du génome viral lui-même intégré dans l'ADN cellulaire, son expression se trouve très augmentée, cela de façon inappropriée, avec pour conséquence le sarcome. Dans le génome viral, l'oncogène se trouve en effet sous contrôle des promoteurs viraux qui sont considérablement plus actifs que les promoteurs du génome cellulaire. Il existe d'autres oncogènes cellulaires (c onc), et des oncogènes viraux (v onc) correspondants, chez les souris, les chats et autres mammifères : ces v onc, inclus dans les virus sarcomatogènes rapides, sont, chez ces animaux aussi, responsables de tumeurs rapidement mortelles.

D'autres rétrovirus du poulet, de la souris, du chat, sont, eux, à l'origine de leucémies qui surviennent après une longue durée de l'infection et cela de façon inconstante. Il s'agit cette fois de rétrovirus leucémogènes < lents >, dépourvus de v onc, responsables d'une infection chronique de l'hôte animal. Cette infection est asymptomatique jusqu'à ce que, éventuellement, l'ADN viral vienne s'insérer dans le génome cellulaire au contact d'un c onc qui passe alors sous contrôle de promoteurs viraux et se trouve ainsi exprimé de façon inappropriée. On parle de cancérogenèse insertion-nelle. C'est un risque de la thérapie génique par vecteur rétroviraux.

Chez l'homme, d'une façon générale, on reconnaît toute une série d'oncogènes cellulaires (par exemple le gène c myc) mais, par chance, pas d'équivalent des rétrovirus sarcomatogènes rapides ou leucémogènes lents. Chez l'homme, les mécanismes de la cancérogenèse peuvent être résumés comme suit :

- Il peut s'agir d'une activation d'oncogène cellulaire, soit par mutation, soit par amplification, ou soit par passage sous contrôle d'un promoteur rapide, lors d'une translocation chromosomique (rappelons que la cancérogenèse insertionnelle virale n'a pas été décrite chez l'homme).
- Mais, à l'opposé, il existe des cancers liés à l'inactivation d'un anti-oncogène, par exemple le gène de la protéine p53 ou de la protéine Rb, soit par mutation, soit par insertion d'un virus en son milieu (autre forme de cancérogenèse insertionnelle).

Chez l'homme, cinq catégories de virus sont liées à un cancer :

- l'HTLV-1 humain (human T lymphotrope virus type 1) qui est un rétrovirus responsable de leucémies et sarcomes à lymphocyte T de l'adulte dans des zones géographiques particulières (Caraïbe, Japon, Afrique) ;

- le virus de l'hépatite B ou HBV, responsable du cancer primitif du foie, endémique dans la zone intertropicale. Le virus de l'hépatite C ou HCV participe également à l'étiologie du cancer primitif du foie ;
- les HPV-16, 18, 31,...etc, virus des papillomes humains associés au cancer du col utérin ;
- le virus Epstein-Barr ou EBV, associé notamment au lymphome africain de Burkitt, au carcinome nasopharyngé des Chinois de la région de Canton, aux lymphomes des sujets immunodéprimés ;
- Le 8ème herpesvirus humain ou HHV-8 associé à la maladie de Kaposi et au lymphome diffus des séreuses.

## CHAPITRE 4

### IMMUNITE ANTIVIRALE

## 4.1 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.

## 4.2 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 mucociliaire (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

En plus, l'utilisation de spermicide tel que le nonoxylol (ou N9), pour prévenir l'acquisition de l'HIV, l'a, au contraire, facilitée, cela par altération de la muqueuse vaginale. 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.

### 4.3 Immunité naturelle, 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 (cyto-kines, 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.

Ainsi, parmi une 20aine de CYTOKINES, les INTERFÉRONS alpha et bêta (IFN-) 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.

1. 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- 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 pré-sident 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.

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 nonsoi (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 virales, comme l'herpès, s'explique par l'immaturité physiologique transitoire de ses macrophages et de ses cellules NK.

## 4.4 Immunité acquise, spécifique

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

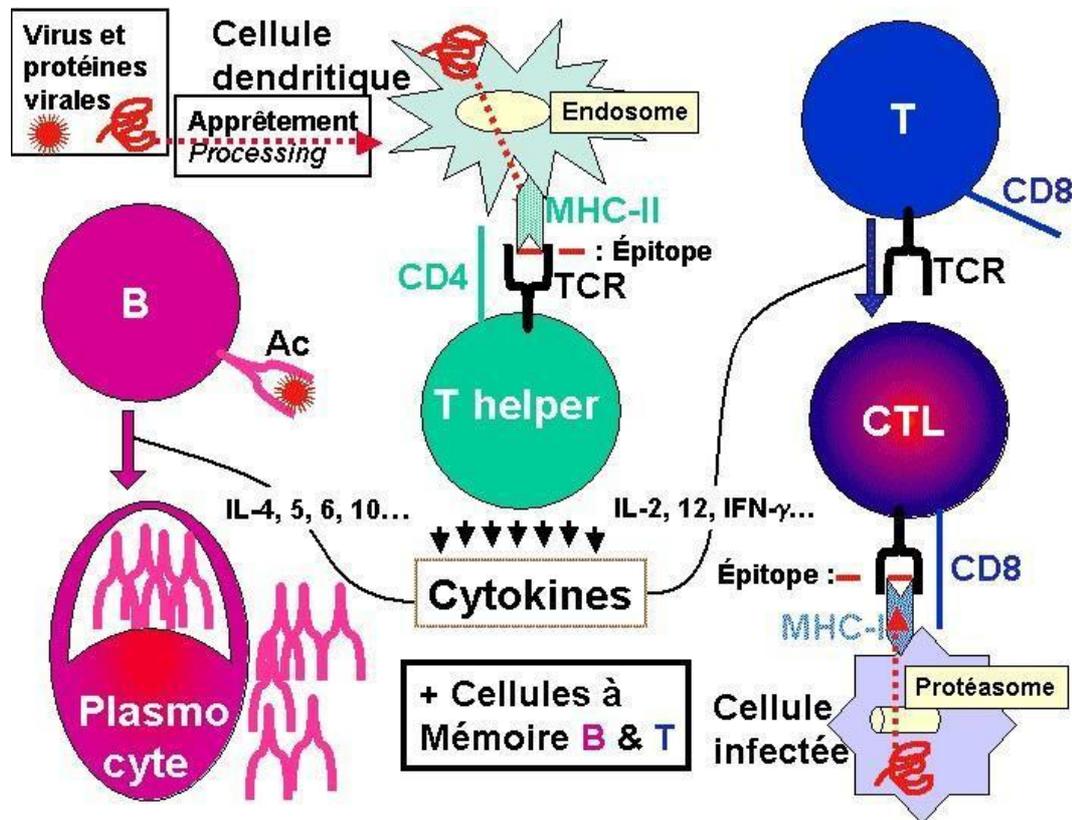
### 4.4.1 Schéma général

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 (figure 4.1, 4.2 et 4.3).

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 **génom**e 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 **génom**e humain.



**Figure 4.1 – Immunité antivirale adaptative**

— 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**.

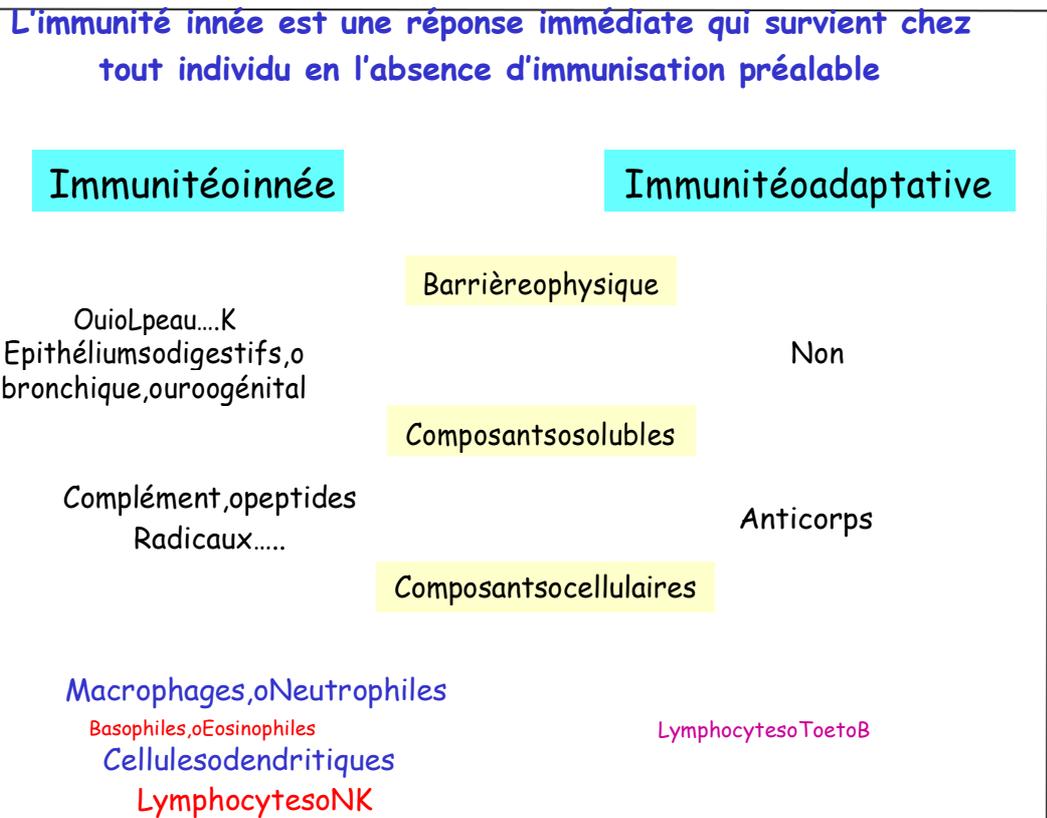
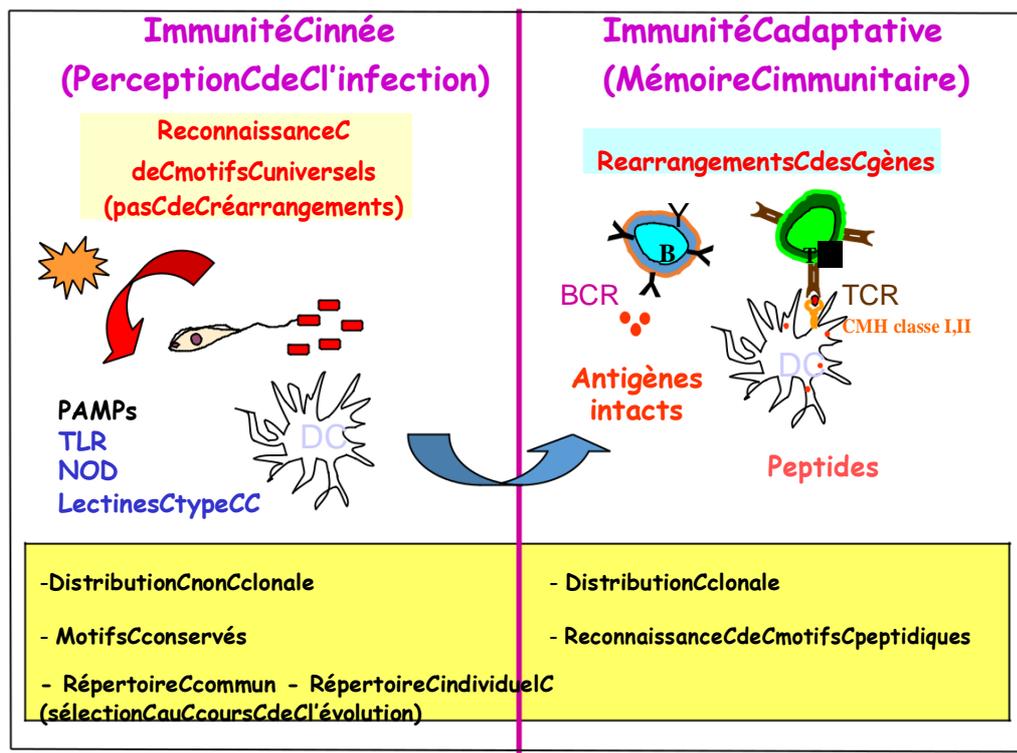
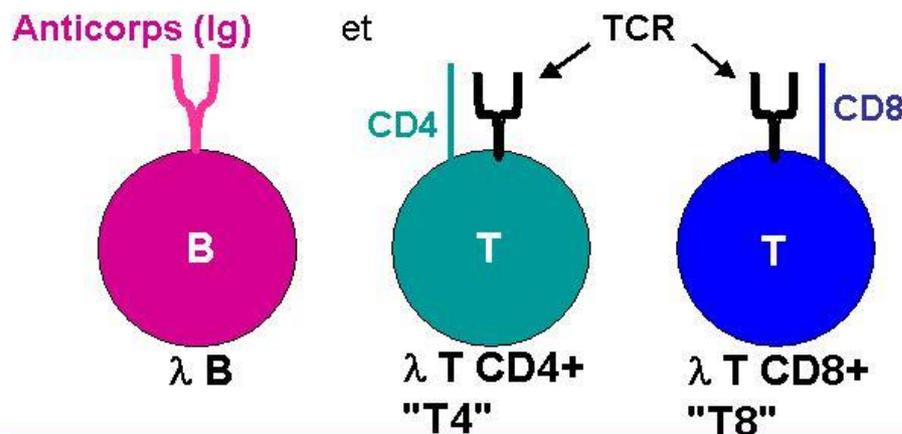


Figure 4.2 – Immunité innée et immunité adaptative



- 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.

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



Génome humain  $< 10^5$  gènes  
 Récepteurs de l'immunité innée codés par quelques 100 gènes.  
 Récepteurs de l'immunité acquise  $\approx 10^{14}$  gènes pour les Ig  
 $\approx 10^{18}$  gènes pour les TCR  
 ← recombinaisons entre quelques 100 gènes humains

Figure 4.4 – récepteurs de l'immunité adaptative

#### 4.4.2 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 réinfections ultérieure.

#### 4.4.3 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<sup>+</sup> 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 (antibody-dependant cellmediated cytotoxicity, cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps). Les cellules K sont ni B ni T, ni macrophages, ni polynucléaires.

#### 4.4.4 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 **secrétée** par les cellules **NK** ou les **lymphocytes T** sous **l'effet** d'une **stimulation** antigénique virale (ou d'une stimulation non spécifique).
- Les **interférons** / 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 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** (**immunopathologie**).

- La **cytotoxicité**, par **CTL** ou cellules **NK**, **débarrasse** l'organisme de cellules **infectées** avant qu'elles n'aient pu **produire** de **nouveaux vi-rus** infectieux, mais c'est au **prix** d'une **cytolyse**, qui peut apparaître **indésirable** lorsque l'infection **virale** n'est pas **cytolytique**.
- 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 **infraneutralisante**, les anticorps **antivirus** 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- 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.

#### 4.4.5 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.

#### 4.4.6 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.

	CAMOUFLAGE	SABOTAGE
Au système immunitaire	Latence virale Mutation des cibles (épitopes) des anticorps et des CTL	Destruction des cellules immunitaires (HIV) Leures : virokinases, virorécepteurs, antagonistes de l'IFN, dégradation du CMH, Blocage de l'apoptose
Aux médicaments antiviraux	Latence virale Mutation des cibles (enzymes) des antiviraux.	Non (pas avant longtemps !)

- 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 vi-rales altérant ou bloquant les différents mécanismes de défense. C'est le fait des plus gros virus donc des gros virus à ADN (poxvirus, adé-novirus, 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.

## CHAPITRE 5

# **CLINIQUES DES INFECTIONS VIRALES**

## 5.1 Porte d'entrée des virus

Tableau 5.1 – Portes d'entrée des virus

OCULAIRE	RESPIRATOIRE	ORALE	SEXUELLE
<ul style="list-style-type: none"> <li>— HSV</li> <li>— adénovirus</li> <li>— vaccine</li> <li>— HBV</li> <li>— entérovirus des conjonctivites</li> <li>— v. rougeole</li> <li>— HVSimiæ par projection</li> <li>— [v. de la rage et agent de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par greffe cornée]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— VZV</li> <li>— adénovirus</li> <li>— v. variole</li> <li>— Parvovirus B19</li> <li>— v. de la grippe</li> <li>— v. parainfluenza</li> <li>— v. ourlien</li> <li>— v. de la rougeole</li> <li>— v. RS</li> <li>— coronavirus,</li> <li>— arénavirus</li> <li>— rhinovirus</li> <li>— entérovirus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— HSV</li> <li>— CMV</li> <li>— EBV</li> <li>— adénovirus</li> <li>— HBV</li> <li>— v. ourlien</li> <li>— entérovirus</li> <li>— rotavirus</li> <li>— calicivirus</li> <li>— astrovirus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— HSV</li> <li>— CMV</li> <li>— HBV</li> <li>— papillomavirus</li> <li>— HIV</li> <li>— HTLV</li> </ul>
SANGUINE	CUTANEE	MERE-ENFANT	GREFFE
<ul style="list-style-type: none"> <li>— HBV</li> <li>— CMV</li> <li>— EBV</li> <li>— parvovirus B19</li> <li>— HIV</li> <li>— HTLV</li> <li>— HCV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— HSV</li> <li>— HVSimiæ</li> <li>— poxvirus cutanés</li> <li>— HBV</li> <li>— papillomavirus</li> <li>— arbovirus (arthropode)</li> <li>— v. de la rage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— v. de la rubéole</li> <li>— HSV</li> <li>— CMV</li> <li>— VZV</li> <li>— HBV</li> <li>— parvovirus B19</li> <li>— HIV</li> <li>— HTLV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— CMV</li> <li>— EBV</li> <li>— HBV</li> <li>— HIV</li> <li>— HTLV</li> <li>— HCV</li> <li>— agent de la maladie de Creutzfeldt-Jakob</li> <li>— v. de la rage</li> </ul>

Le **risque** résiduel **d'infection** post-transfusionnelle par l'HIV, l'HBV et l'HCV est **devenu négligeable** en **Algérie**, suite au **dépistage** des **donneurs** par **recherche** des **marqueurs viraux** et **entretien médical**.

En Europe : pardon, il est tombé à 1/ 2 740 000 pour HIV ; 1/470 000 pour HBV (il baisserait encore si les donneurs et receveurs se faisaient vacciner !) ; 1/8150000 pour HCV. Dans certains pays du Tiers Monde, ce dépistage est défectueux, voire inexistant, malgré une prévalence considérable de ces infections.

## 5.2 ORGANES CIBLE DES INFECTIONS VIRALES

L'infection néonatale à HBV est presque toujours asymptomatique. C'est tardivement qu'elle donne des signes, cirrhose et/ou cancer du foie. C'est le principal mécanisme de pérennisation de l'endémie, justifiant la campagne d'éradication de l'OMS par la vaccination universelle.

Tableau 5.2 – Organes cibles des virus

DÉFINITION	ŒIL	SNC	ORL et VADS
Organe-cible = organe dont l'atteinte au cours de l'infection virale donne les signes cliniques caractéristiques de la maladie.	— HSV — VZV — CMV — adénovirus — vaccine — entérovirus des conjonctivites — v. de la rubéole	— HSV — HVSimiæ — CMV — JCV — entérovirus — v. ourlien, — v. de la rougeole — v. de la rage, — agent de la maladie de Creutzfeldt-Jakob	— HSV — EBV — adénovirus — rhinovirus — v. grippe — v. parainfluenza — v. rougeole, — v. RS — coronavirus PAROTIDES — v. ourlien
<b>VADI</b>	<b>T. DIGESTIF</b>	<b>FOIE</b>	<b>PEAU</b>
— VZV — CMV — adénovirus — v. grippe — v. parainfluenza — v. rougeole — v. RS — v. SARS	— rotavirus — adénovirus entériques — astrovirus — calicivirus — coronavirus	— HAV, HBV, HCV — EBV, CMV, HSV — v. fièvre jaune — v. Marburg et v. Ebola	— VZV — HHV-6 — HHV-8 — poxvirus — papillomavirus — v. rougeole — v. rubéole — échovirus
<b>ORGANES GÉNITAUX</b>	<b>VESSIE</b>	<b>EMBRYON/ FŒTUS</b>	<b>LIGNÉES SANGUINES</b>
— HSV — HPV	— adénovirus type 11 (cystite hémorragique) — BKV — HPV	— HSV — CMV — VZV — v. rubéole — HIV — HBV	— EBV — CMV — parvovirus — HTLV — HIV

## 5.3 Modes d'infections virales

### 5.3.1 Infection symptomatique

L'interaction de l'infection virale avec les mécanismes de défense de l'organisme et la constitution génétique de l'hôte modèle le trajet du virus dans l'organisme et détermine l'expression clinique de l'infection, c'est-à-dire la maladie. Toute infection ne donne pas de maladie. Nous distinguons les infections aiguës et les infections chroniques.

Tableau 5.3 – Modes d'infections virales

	Infection localisée	Infection généralisée
Porte d'entrée	Respiratoire, digestive ou cutanéomuqueuse selon les cas	Respiratoire, digestive ou cutanéomuqueuse, selon les cas
Multiplication initiale de l'inoculum	Au niveau de la porte d'entrée	Au niveau de la porte d'entrée
Multiplication secondaire, dans les organes profonds avec virémie	Non	Oui
Localisation de l'organe cible	= Porte d'entrée	A distance de la porte d'entrée
Durée de l'incubation	Quelques jours	Plusieurs semaines
Exemples	Grippe, rhume	Poliomyélite, rubéole, hépatite B

Tableau 5.4 – Symptomatologie de l'infection virale

Infection symptomatique : 10 % des infections à poliovirus ; <i>versus</i> infection asymptomatique : 90 % des infections à poliovirus.
Infection aiguë régressive : grippe, 90 % des hépatites B chez l'adulte ; <i>versus</i> infection aiguë suivie d'une infection chronique : 5 à 10 % des hépatites B chez l'adulte et environ 100 % des infections du nouveau-né par ce virus donnent un portage chronique, conduisant une fois sur trois à la cirrhose et/ou au cancer primitif du foie.

## 5.4 Infections aiguës

### 5.4.1 Infection localisée et infection généralisée

. Dans les infections aiguës localisées, le virus se multiplie au niveau de la porte d'entrée du virus dans l'organisme et s'y cantonne. Porte d'entrée et organe cible (= organe dont l'infection donne les signes cliniques de la maladie) sont confondus, d'où une incubation courte, de l'ordre de deux jours. L'exemple en est la grippe.

Dans les infections généralisées, après infection et multiplication du virus au niveau de la porte d'entrée, l'infection gagne les organes cibles situés à distance, d'où l'existence d'un trajet par voie sanguine, lymphatique ou neuronale selon les virus, avec une incubation nécessairement longue, de l'ordre de deux semaines, si ce n'est plus.

Rappelons que le temps d'incubation de la maladie est le temps séparant la contamination initiale (ou contage) et l'apparition des premiers signes cliniques. Un exemple d'infection aiguë généralisée à incubation longue : la poliomyélite où, après contage respiratoire ou digestif et trajet par voie sanguine l'infection, touche les motoneurons de la corne antérieure de la moelle (polio, en grec, signifie gris). Certaines maladies à incubation longue (pas toutes, malheureusement) laissent le temps à une vaccination efficace pour enrayer le développement de la maladie si cette vaccination intervient assez tôt après la contamination : cas de la variole, de la rougeole, de l'hépatite B, de la rage, le maximum d'efficacité étant obtenu par l'association au vaccin de l'administration d'immunoglobulines spécifiques (sérovaccination).

#### 5.4.2 Infection symptomatique ou cliniquement manifeste

. Une autre distinction essentielle oppose infection aiguë ASYMPTOMATIQUE et infection aiguë CLINIQUEMENT MANIFESTE. Ainsi, dans l'infection à poliovirus, on observe un cas d'infection manifeste avec paralysies pour 100 cas d'infection asymptomatique. Pour la rougeole, c'est l'inverse puisque toutes les infections donnent l'éruption morbilleuse. A l'extrême, l'infection par le virus de la rage est toujours symptomatique et toujours mortelle.

Le terrain joue un rôle : gravité de l'infection à herpes simplex chez le nouveau-né ou chez le nourrisson atteint d'eczéma, gravité générale des infections à Herpesviridae chez les sujets immunodéprimés. L'âge intervient, avec, paradoxalement pour certains virus, davantage de formes symptomatiques chez l'adulte que chez l'enfant : pour les infections à poliovirus (paralysies), virus de l'hépatite A (ictère), virus Epstein-Barr (mono-nucléose infectieuse).

#### 5.4.3 Éradication ou latence

Toujours dans le cadre des infections aiguës, certaines évoluent non seulement vers la guérison mais, de plus, le virus se trouve éliminé de l'organisme. C'est le cas d'infections plus ou moins graves initialement comme la grippe, les oreillons, les infections à poliovirus, la variole, la fièvre jaune. Dans d'autres cas, au-delà de l'infection initiale asymptomatique ou cliniquement manifeste, malgré la guérison clinique, s'installe à vie dans l'organisme une infection latente, non seulement asymptomatique mais sans multiplication virale. Ainsi, après la varicelle de l'enfance, le virus VZV persiste <dormant> dans les refuges que sont les ganglions nerveux sensitifs, l'infection pouvant s'y réactiver à l'âge mûr en donnant le zona.

## 5.5 Infections chroniques

Au-delà de l'infection **initiale asymptomatique** ou cliniquement manifeste, **persiste** une infection **chronique**, plus ou moins **symptomatique**, **mais active**, avec risque de **transmission** à **d'autres sujets** : c'est **le cas** de l'infection à **HIV** où, après la primo-infection **marquée** par une **multiplication** virale **intense**, **persiste** une **infection à bas bruit**, **partiellement contrôlée** par le système **immunitaire** jusqu'à **l'effondrement immunitaire** final du SIDA **marqué** par, **à nouveau**, une multiplication finale **intense**.

Dans l'infection par virus de l'hépatite **B (HBV)**, **l'évolution** chez **l'adulte** se fait **9 fois** sur **10** vers la **guérison complète, définitive**. **Une fois** sur **10** (chez **l'adulte**, mais **9 fois** sur **10** chez le **nouveau-né**) persiste une infection plus ou moins **intense**, plus ou moins **symptomatique**, plus ou moins **contagieuse**, avec à terme un **risque** de **complications** sous forme d'insuffisance hépatique, de **cirrhose** ou de **cancer primitif** du foie. Chez le **nouveauté contaminé** par sa **mère**, **l'évolution** vers **l'infection** chronique est au contraire **quasi constante**, du moins en l'absence de **sérovaccination** contre l'**HBV**. Pour le **virus** de **l'hépatite C (HCV)**, **l'évolution** chronique **survient** dans **70% à 80%** des cas, avec là **aussi** **risque** de **cirrhose** et de **cancer primitif** du **foie**.

## CHAPITRE 6

# LUTTE CONTRE LES INFECTIONS VIRALES

## 6.1 Immunothérapie passive

C'est l'administration à titre préventif d'immunoglobulines humaines préparées à partir du plasma de donneurs, et injectées généralement par voie intramusculaire. 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.

## 6.2 Immunothérapie active

C'est la vaccination.

### 6.2.1 Vaccins inactivés (< 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 intramusculaire, 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.

### 6.2.2 Vaccins atténués (< vivants >)

Ils visent le même but, mais ce sont des mutants du virus vis-à-vis duquel on veut protéger l'organisme, mutants non pathogènes - du moins pour l'homme aux défenses normales - et administrés sous forme infectante, éventuellement par voie naturelle :

**Exemple** des **poliovaccins oraux**. **Deux contre-indications** : les états d'affaiblissement des défenses antivirales - les états **d'immunodépression** notamment - et la **grossesse**.

### 6.2.3 Autres vaccins

**Encore** à l'état de **recherche**, il existe **trois autres vaccins** :

- Les vaccins à **base** de **protéines recombinantes**, c'est-à-dire **fabriquées par** des **cellules** en culture ayant **incorporé** par **génie génétique** un **gène viral** (**exemple** : le vaccin actuel contre l'hépatite B est de l'anti-gène de surface du virus, produit par des cellules en culture ou dans d'autres cas par des levures) ;
- les **peptides viraux** produits par **synthèse chimique** ;
- la **vaccination** par **inoculation** d'un **gène viral isolé** sous forme **d'ADN** nu, **encore expérimentale**, semble très prometteuse. Il peut s'agir d'un **segment d'ADN viral** soit < nu > (approche encore expérimentale), soit **intégré** par < transgénèse > **dans** un **vaccin** vivant (la vaccination des renards contre la rage utilise un vaccin **antivaricelleux** ayant intégré le **gène** de la **glycoprotéine d'enveloppe** du virus de la rage).

### 6.3 Chimiothérapie antivirale

C'est **l'introduction dans** l'organisme de **molécules** de **synthèse** pour **inhiber** la **multiplication** virale.

Elle **ne vise pas** directement les **virus eux-mêmes** ; une fois **fabriqués**, les virus sont par **eux-mêmes** métaboliquement **inertes**, et leurs constituants

ne peuvent être détruits sans risque pour les constituants cellulaires de l'hôte. La chimiothérapie antivirale vise la fabrication à virus, nos cellules, où elle prétend rectifier le métabolisme, inhiber la déviation métabolique qui mène à la synthèse des constituants viraux, sans altérer le métabolisme cellulaire normal, sans cytotoxicité. Les antiviraux applicables à l'organisme sont < virostatiques > et non virucides. Voici des exemples de chimiothérapie.

### 6.3.1 IDU (Iduviran®)

C'est le 1er antiviral ; mis au point par William Prusoff c'est un nucléoside artificiel à base modifiée, iodée. C'est la 5 iodo 2' désoxyuridine, analogue structural de la 5 méthyl 2' désoxyuridine qui est la thymidine, le nucléoside caractéristique de l'ADN. L'IdU est comme tout nucléoside actif sous la forme triphosphorylée (IdUTP).

Ainsi, l'ADN se répliquant en présence d'IdU va incorporer de l'IdU à la place de la thymidine. Il en résulte des erreurs de codage, de sorte que, par voie générale, l'IdU est, expérimentalement, aplasiant, tératogène, cancérigène, hépato-toxique, alopeciant. Son usage thérapeutique n'est possible que par voie locale dans les conditions très particulières de la kératoconjonctivite herpétique où l'ADN des cellules cornéennes à divisions très espacées incorpore infiniment moins d'IdU que l'ADN viral à répllication rapide.

### 6.3.2 Aciclovir (ACV)

C'est le 1er antiviral bien toléré, mis au point par Gertrude Elion ; il a pour nom scientifique l'acycloguanosine. Dans ce nucléoside artificiel, la modification ne porte pas sur la base, la guanine, mais sur le pentose remplacé par une structure acyclique, une chaîne hydrocarbonée linéaire, et donc dépourvue de 3'OH.

L'ACV est principalement utilisé dans la prévention et le traitement des infections à herpès simplex virus (HSV-1 et -2) et à virus de la varicelle et du zona (VZV). Ce nucléoside agit, comme tout nucléoside (et comme

l'IdU), sous la forme de nucléotide triphosphate ACV-TP, mais deux phénomènes vont faire de l'ACV un produit **très** peu **toxique** par voie générale (intraveineuse, ou orale) (figure 6.1).

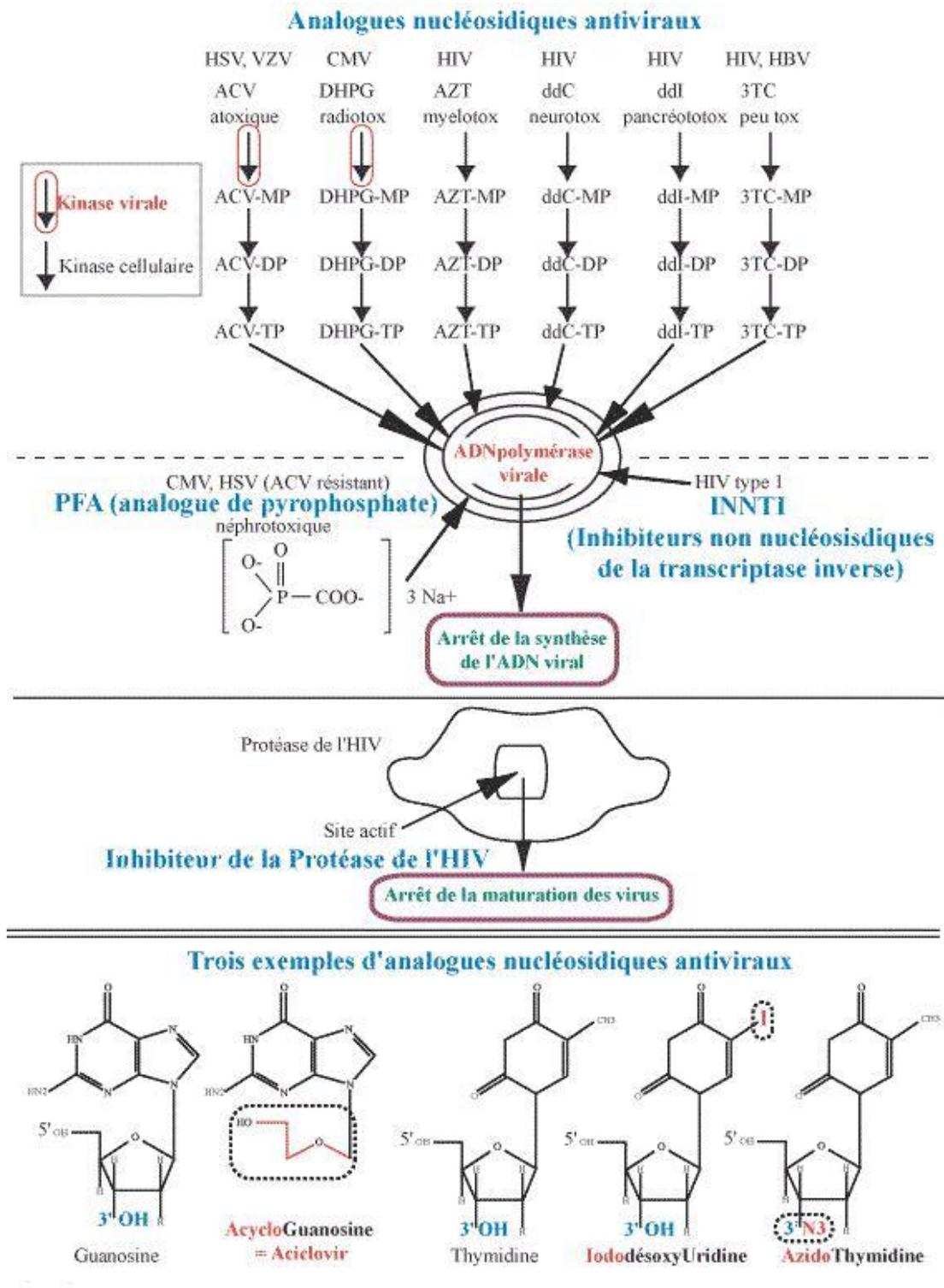


Figure 6.1 – Action spécifique de l'acyclovir par rapport aux autres antiviraux

- D'abord le fait que la 1<sup>ère</sup> phosphorylation en ACV-MP (mono-phosphate) n'est assurée que par une enzyme virale, la thymidine kinase (TK) de l'HSV et du VZV. Cela fait que l'ACV n'est actif que dans les cellules infectées par ces virus.
- L'ACV-TP **interagit** de façon élective **avec** une autre **enzyme virale**, l'**ADN polymérase** de l'HSV et du VZV, **sans interagir** avec **aucune** des **ADN polymérases cellulaires**. La production **d'ADN viral** sera **bloquée**, de deux façons : tantôt l'ADN polymérase virale est bloquée de façon compétitive par l'ACV-TP agissant comme leurre, tantôt l'ACV-TP est incorporé dans la chaîne d'ADN viral en formation, ce qui **bloque** la **croissance** de cet **ADN viral** car l'ACV est un arrêt de chaîne, une butée : cela par manque du radical 3'OH nécessaire à l'accrochage d'un autre nucléotide triphosphate (liaison sucre-phosphate constituant le montant de l'échelle pour la construction de l'ADN, les paires de base appariées constituant les barreaux). L'ACV-TP agit donc comme leurre et comme butée. D'où un excellent index de sélectivité (rapport de la dose cytotoxique sur la dose anti-virale) de l'ordre de 1 000 à 10 000.

En termes de spécificité antivirale, d'atotoxicité, l'ACV n'a guère d'équivalent dans la pharmacopée antivirale. Tout vient de ce que l'action de l'ACV passe par deux enzymes virales : la TK virale, enzyme activatrice et l'ADN polymérase virale, enzyme cible. Grâce à sa TK, le virus est assez stupide pour activer l'antiviral qu'on lui présente ! mais il apprend à résister !

### 6.3.3 Nucléosides anti-HIV

L'**azidothymidine** (AZT), premier **antiviral anti-HIV**, est, elle aussi, un **nucléoside** à base **normale** mais à **pentose modifié** : sans **3'OH**, **remplacé** par un **radical azide N3** ; c'est donc un 2' 3' didésoxynucléoside (ddN). Là encore, l'AZT nécessite, pour être active, une triphosphorylation en AZT-TP. La différence avec l'ACV est que les 3 étapes de phosphorylation de l'AZT sont toutes assurées par des kinases cellulaires.

Heureusement, car l'HIV ne code aucune kinase. Cela étant, sa **transcriptase inverse** (reverse transcriptase, RT) est spécifiquement **sensible** à l'**AZT-TP** avec, là encore, deux mécanismes possibles, leurre ou butée : ou bien **inhibition** de la **RT** ou bien incorporation de l'**AZT-TP** dans l'ADN proviral avec arrêt d'élongation de chaîne (Peut-être avez-vous appris que ce mécanisme d'arrêt de chaîne est à la base du séquençage de l'ADN selon la technique de Sanger ou < dye terminator > qui utilise précisément des ddN, dont le ddC, autre nucléoside anti-HIV) Une différence avec l'ACV est que l'**AZT-TP** n'est pas aussi bien ciblée que l'**ACV-TP**. L'**AZTTP**, contrairement à l'**ACV-TP**, a une action parallèle sur l'ADN polymérase gamma (mitochondriale) de la cellule. Cela, joint au fait que l'activation de l'**AZT** en **AZT-TP** se passe d'enzyme virale, aboutit à ce que l'**AZT** soit notablement plus cytotoxique que l'**ACV**, avec des effets secondaires, indésirables (dommages collatéraux ou bavures, selon la terminologie belliqueuse à la mode) : anémie et neuropathies périphériques.

Les **autres nucléosides** anti-HIV privés de 3'OH [la **didésoxyinosine (ddI)**, la **didésoxycytidine (ddC)**, la **d4T (didéhydrodésoxythymidine)**] ont les mêmes mécanismes d'action que l'**AZT** (**inhibition** de la **RT** et **arrêt** de **chaîne**), avec également une **cytotoxicité notable**, en particulier par inhibition de l'ADN polymérase gamma des mitochondries (index de sélectivité de l'ordre de 100 et non de 1000 comme c'est le cas de l'**ACV**). Seule la 3TC (la didésoxythiacytidine), qui n'a pas d'effet secondaire sur l'ADN polymérase gamma des mitochondries, est relativement bien tolérée.

#### 6.3.4 Trois autres catégories d'anti-HIV ont été mises au point

La chimiothérapie vise différents stades de la multiplication virale (figure 6.2).

- les **inhibiteurs non nucléosidiques** de la transcriptase inverse ou rétrotranscriptase (INNTI ou NNRTI en anglais) qui **agissent** spécifiquement **sur l'HIV-1** (et non sur l'HIV-2).
- les **inhibiteurs** de la **protéase** de l'HIV (IP ou PI en anglais) ;

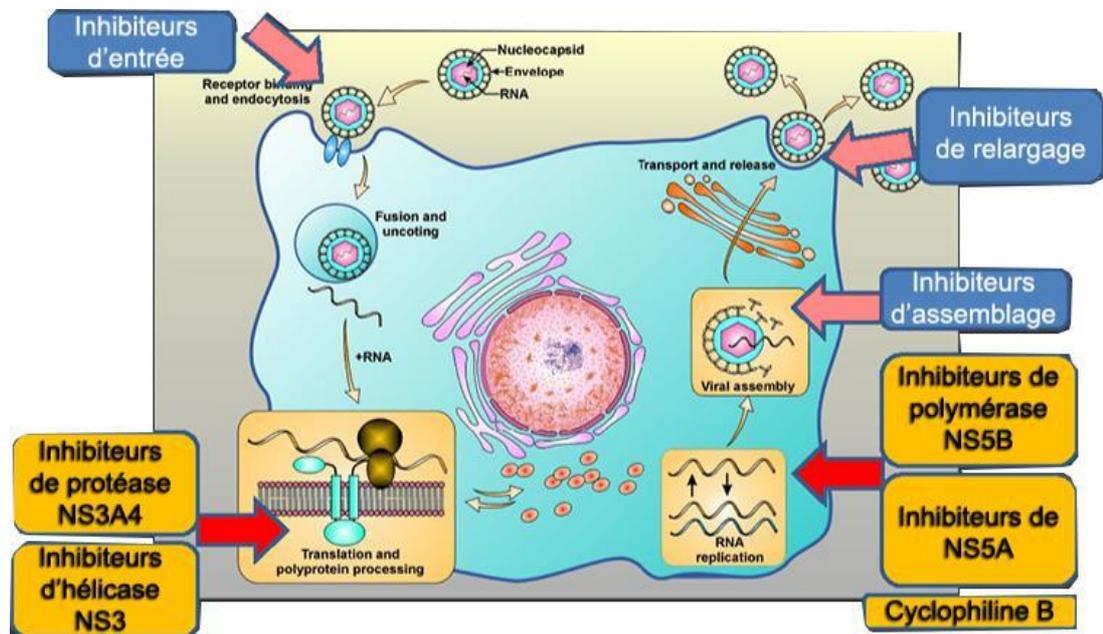


Figure 6.2 – Différentes cibles de la chimiothérapie antivirale

— les **inhibiteurs** de la **fusion**, fusion de l'enveloppe virale à la membrane cytoplasmique qui résulte de l'action de la gp41 virale. Le T20 est un peptide de synthèse qui bloque l'action de la gp41.

#### 6.4 Mesures d'hygiène : last but not least

**Mesures d'hygiène** restent à la base de la lutte contre les infections virales et sont dans bien des cas les **seules mesures disponibles**. Ce sont la **fourniture en eau potable**, une **alimentation quantitativement et qualitativement suffisante**, le **lavage des mains**, la **lutte et la protection contre moustiques**, **l'éducation** et notamment **l'éducation sexuelle**, les **bonnes pratiques de soins** et notamment la **désinfection du matériel** et le **contrôle des dons de sang**.