

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE IBN KHALDOUN DE TIARET

INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES



**Mémoire de fin d'études
en vue de l'obtention du diplôme de docteur vétérinaire**

THEME :

**Physiopathologie des infections virales et mécanismes d'échappement
des virus au système immunitaire**

Présenté par :

Merhoum Abdeldjalil Ayoub

Encadré par :

Dr. BOUMEZRAG Assia

Année universitaire : 2017– 2018

Remerciements

Je remercie dieu le clement de m'avoir aide durant toute scolarite et sue lequel je compte tous pour atteindre mon but

En premier lieu ;j' exprime toute ma gratitude à ma promotrice Dr Assia boumezrag pour avoir accèpte de diriger mon travail ;pour ces precieux conseils ; ses encouragements et sa patience.

Je tiens a remercier mes chers parents, pour l'aide qu'ils m'avaient prodigue tout au long de mon chemin, leur patience ;leur soutient sans faillir,financier et moral.

Je tiens également a remercier tous les enseignants de l institut veterinaire de tiaret et a tous ceux qui m'ont rendu service de près ou loin

Merhoum Abdeljalil Ayoub

Dedicace

Mes chers et bons parents,

A la personne qui a sacrifié sa vie pour moi, et qui a pris le défi pour mes études ; à l'homme qui m'a éclairé le chemin de la réussite : à toi mon cher père : merhoum hamadouche.

A la prunelle de mes yeux, celle qui m'a poussé matériellement et surtout moralement, à la femme qui est toujours fière de moi à toi ma chère maman.

A mon frère :abd el illah

A toute ma famille : d'ici d'ailleurs parce que nous partageons tous un petit petit bout de patrimoine génétique et commun ; mais pas seulement...

A toute la promotion 5^{eme} année et 4^{eme} année docteur vétérinaire 2017/2018 et tous mes amis de la résidence universitaire sans exception et tous les enseignants du département vétérinaire.

Et mes amis : Si youcef, Oussama, Hichem, Rafik, Fouzi et tous ce que j'ai oublié de mentionner leur nom.

Merhoum Abdeldjalil Ayoub

SOMMAIRE

Liste des abréviations	i
Liste des figures.....	ii

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

I-1 - Infections virales aiguës.....	2
I- 1-1 Mode de pénétration des virus.....	3
I- 1-1-1 Pénétration per voie cutanée	4
I -1-1-2 Pénétration per voie muqueuse.....	4
I- 1-1-3 Infection directe de tissus profonds.....	4
I - 2 - Dissemination des virus	4
I -2- 1 Dissémination dans les différents tissus.....	4
I -2-1-1 Dissémination par voie lymphatique et sanguine.....	4
I -1-2-2 Dissémination par voie nerveuse	6
I- 3-1- Localisation : tropisme tissulaire et cellulaire	7
I- 3-1-1 Virus à tropisme pour les épithéliums.....	7
I- 3-1-2 Virus à tropisme pour d'autres tissus.....	7
I- 3-1-3 - Virus à tropisme lymphoïde.....	8
I- 4- Excrétion et transmission.....	8
I- 5-1 Réponse immunitaire non spécifique	9
I- 5-1-1-1- Réponse humorale non spécifique.....	11
I- 5-1-1-3 La réponse très précoce des neutrophiles.....	11
I- 5-1-1-4 Les interférons (IFN).....	12
I- 5-1-1-5 Les Tumor Necrosis Factor (TNF)	12
I 5-1-1-6 Les cellules Natural Killer	12
I 5-1-1-7 La phase aiguë.....	13
I -5-2 Réponse immune spécifique	13
I- 5-2-1 - Immunité systémique.....	13
I -5-2-2 - Immunité muqueuse.....	15
I – 6- Contrôle de l infection virale par le système immunitaire.....	16
I- 6-1 - Efficacité des différentes réponses dans les infections virales aiguës.....	16
I-6-1-1- Immunité systémique versus immunité mucoale	17

I- 6 1-2- Immunité humorale versus immunité cellulaire	17
I -7-blanchiment ou portage chronique.....	18
I-8- Infections virales persistantes	18
I-9- Echappement à la réponse non spécifique.....	19
I-9-1- Inhibition de la fonction des interférons	19
I-9- 2- Inhibition de la fonction des Tumor Necrosis Factor (TNF).....	19
I-9-3- Diminution de l'expression de Fas.....	19
I-9-3- Absence de synthèse des protéines virales.....	19
I-9-5- Induction d'une tolérance immune par infection fœtale.....	19
I-9-6- Immunosuppression non spécifique.....	19
I-9-7- Multiplication dans des sites anatomiques immunologiquement protégés.....	20
I-9-8- Echappement spécifique à certains effecteurs.....	20
I-9-8- 1-Echappement à la fonction CTL.....	20
I-9-8- 2-Echappement à la réponse anticorps	20

LISTE DES ABREVIATIONS

ADCC : Antibody Dependant Cell Cytolysis.

APC : Cellule présentatrice d'antigènes.

CD : Classe de différenciation.

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité.

CTL : lymphocyte T cytotoxique.

HIV : Virus de l'immunodéficience humaine

IFN : Interféron.

Ig : immunoglobuline.

LB : lymphocyte B.

LT : lymphocyte T.

MIP : macrophage inflammatory proteins

NK : Natural killer.

SIDA: Syndrome d'immunodéficience acquise.

LISTE DES FIGURES

Figure 01 : Evolution des infections aiguës et persistantes	2
Figure 02 : Principales étapes d'une infection aiguë.....	3
Figure 03 : Mécanisme de défense non spécifique à une infection virale.....	10
Figure 04 : Mécanisme de défense spécifique contre l'infection virale.....	14

Introduction

Introduction

Les virus sont des parasites stricts. Ils survivent dans les populations d'hôtes suivant deux grands types de modalités, qui connaissent aussi des situations intermédiaires i) en infectant des individus de manière aiguë, pendant une période courte, avant d'être éliminés, ce qui nécessite des modes de diffusion efficaces permettant l'infection de nouveaux hôtes avant élimination du virus ii) en infectant des hôtes de manière persistante, permettant une survie de l'espèce virale même en l'absence de contaminations fréquentes de nouveaux hôtes.

Les infections aiguës sont les plus simples. Elles comprennent différentes phases : entrée dans l'organisme, dissémination, tropisme vers différents tissus, excréto et transmission virale. Différentes contraintes structurales expliquent pour partie les voies d'entrée que peut exploiter chaque famille virale. L'entrée dans l'organisme implique le plus souvent la traversée d'un épithélium muqueux, dont le mécanisme est varié. Le virus diffuse dans l'organisme par voie sanguine (virémie plasmatique ou associée aux cellules), ou plus rarement par voie nerveuse. Il colonise différents organes en fonction de son mode de dissémination et de son tropisme tissulaire. Ce tropisme est gouverné par de nombreux gènes viraux, qui intéressent différentes étapes du cycle viral. L'organisme répond très rapidement à l'infection virale par différents mécanismes dits non spécifiques : barrières mécaniques, destruction des virus ou des cellules infectées, impliquant dans ce dernier cas essentiellement des cellules lymphoïdes comme les macrophages et les cellules NK (Natural Killer) et les interférons. Dans un second temps, l'organisme développe une réponse immunitaire spécifique dont les effecteurs sont principalement les lymphocytes T cytotoxiques (CTL) et les anticorps. Les premiers tuent les cellules infectées. Les seconds neutralisent ou inactivent le virus et peuvent participer avec certaines cellules lymphoïdes à la destruction des cellules infectées. Un rôle majeur est joué par les CTL.

Une protection contre les réinfections s'installe. Elle est gouvernée par la persistance d'une réponse anticorps et par une mémoire immunitaire permettant une nouvelle synthèse rapide de ces derniers. Ces anticorps présents jouent un rôle important en prévenant l'entrée du virus dans l'organisme et en limitant sa diffusion par virémie plasmatique. Les CTL sont également rapidement amplifiés à partir de leur précurseur mémoire, et tuent les cellules infectées au point d'entrée puis pendant l'éventuelle dissémination. Certains virus établissent des infections persistantes. Ils ont développé diverses stratégies leur permettant d'échapper à la réponse non spécifique ou à la réponse immunitaire spécifique. La plupart des modes de défense de l'organisme peuvent être contournés par certains virus très élaborés. La compréhension de ces notions permet d'aborder les chapitres relatifs à la maladie virale, aux vaccins et aux vecteurs viraux.

Synthèse bibliographique

I-1 Infections virales aiguës

Ces infections virales se caractérisent par une évolution dominante suivant un mode aigu : le virus pénètre dans l'organisme par une porte d'entrée où il se multiplie, dissémine dans différents organes en fonction des voies principales qu'il emploie (sanguine, lymphatique, nerveuse) et de son tropisme cellulaire, et est excrété.

Après développement de la réponse immune de l'hôte, le virus est éliminé de l'organisme chez la plupart des individus, mais peut subsister chroniquement chez certains d'entre eux (figure 1). Ces événements durent habituellement de quinze jours à un mois.

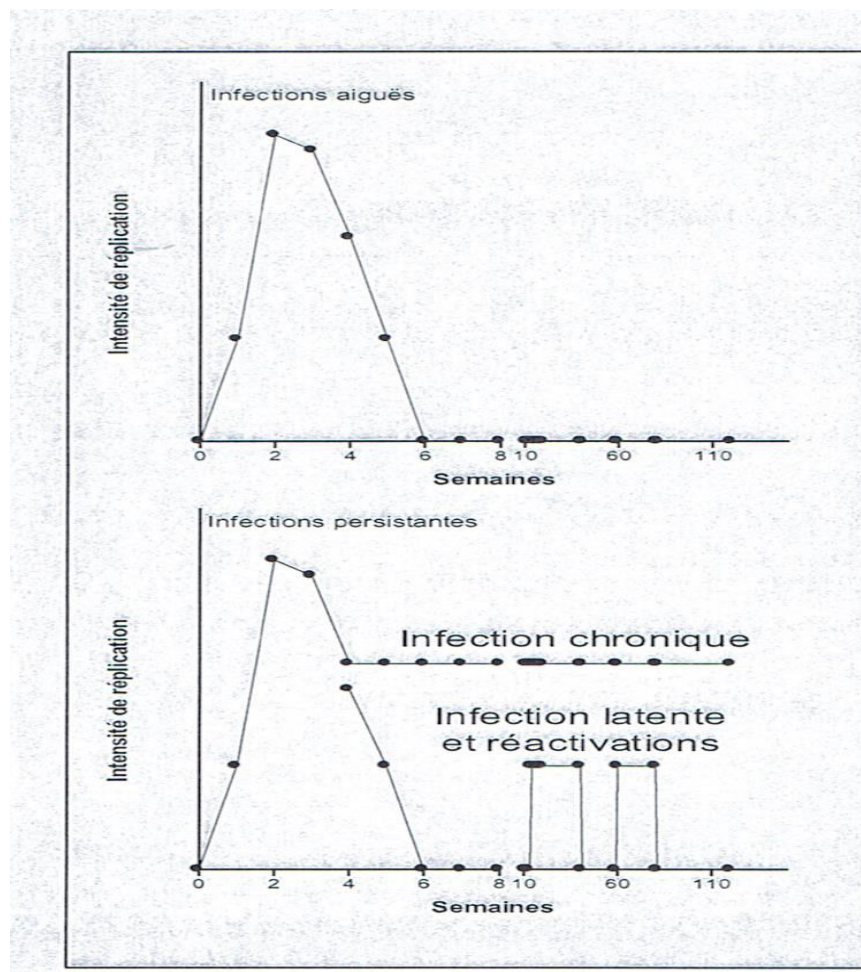


Figure 01 : Evolution des infections aiguës et persistantes

I 1-1 Mode de pénétration des virus

Les virus peuvent entrer dans un organisme par différentes portes d'entrée (figure 02). Dans la situation la plus courante (contact, voie respiratoire, digestive, vénérienne), le virus va devoir franchir un épithélium (peau ou muqueuse) dont la fonction majeure est de fournir à l'hôte une protection physique contre ce type de facteur d'agression. Dans d'autres situations, moins courantes et plus aisées pour le virus, celui-ci va directement être inoculé dans un tissu profond de l'organisme (piqûre d'arthropode, morsure, injections avec des aiguilles souillées, transfusion, électrodes d'électroencéphalogrammes).

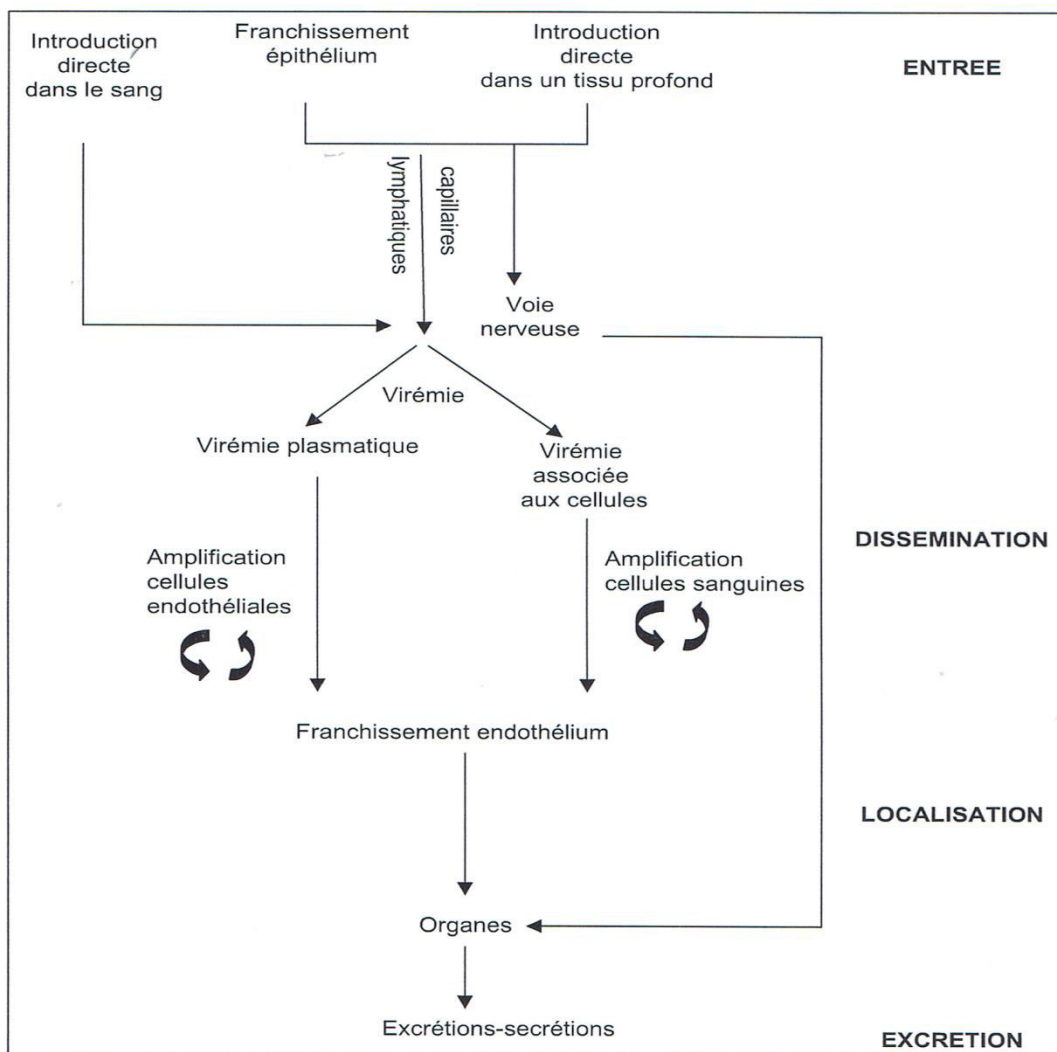


Figure 02 : Principales étapes d'une infection aiguë

I- 1-1-1 Pénétration par voie cutanée

Contrairement aux bactéries, les virus capable ne peuvent pas franchir la barrière cutanée en l'absence d'effraction de l'épithélium épidermique. En effet, la peau est constituée d'un épithélium pluristratifié : les cellules superficielles kératinisées de la peau sont des cellules mortes qui ne peuvent permettre la multiplication des virus.

Une porte d'entrée doit donc être créée à la faveur d'excoriations permettant le contact avec des couches plus profondes de l'épiderme. Les papillomavirus transduisent d'abord les cellules basales où ils expriment leurs gènes précoces, puis réalisent un cycle productif dans les cellules des couches supérieures (granulosa et cellules kératinisées).

I 1-1-2- Pénétration par voie muqueuse

Les muqueuses Les muqueuses (conjonctivale, de l'oropharynx, du tractus digestif et respiratoire, urogénitales) sont une porte d'entrée majeure des virus. En effet, ce sont des portes d'entrée ouvertes vers le milieu extérieur, dont la surface considérable offre une opportunité statistique importante aux virions. La plus faible implication de la voie urogénitale par rapport aux autres est très probablement à mettre au compte de la plus faible probabilité de contact avec des virus.

I 1-1-3- Infection directe de tissus profonds

L'inoculation directe dans des tissus profonds comme le muscle (morsure), le sang (piqûre d'arthropode, aiguille mal désinfectée, transfusion sanguine) correspond à des circonstances où le virus est d'emblée en situation de diffuser dans l'organisme pour atteindre ses tissus cibles.

I- 2 - Dissémination des virus

I -2- 1 Dissémination dans les différents tissus

I 2-1-1 Dissémination par voie lymphatique et sanguine

La virémie peut avoir plusieurs origines :

- a. un transport du virus à partir de son site d'entrée et de multiplication locale par les canaux lymphatiques drainants, le ganglion lymphatique afférent, le canal thoracique puis la circulation générale.
- b. une entrée directe du virus par les capillaires irriguant la zone de multiplication locale. Dans les deux cas, une amplification de la charge virale circulante peut également avoir lieu, en fonction du tropisme viral :
 - Dans les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins : les virus de la Peste Equine et de la Blue Tongue des Ruminants se multiplient dans les cellules endothéliales.
 - Dans les cellules sanguines : en corollaire, cette virémie peut se présenter sous deux formes :
 1. Une virémie plasmatique, où le virus est retrouvé à l'état libre dans le sang. Ce type de virémie est classique dans les infections virales aiguës. Elle est souvent associée à des charges virales importantes mais de durée brève, qui disparaissent parallèlement au développement d'une réponse immune. Néanmoins, dans de rares cas, une virémie plasmatique peut être mise en évidence même en présence d'une réponse immune, y compris en présence d'anticorps circulants : dans ce cas, les complexes immuns virus-anticorps restent infectieux (virus de la Péritonite Infectieuse Féline, virus de la maladie aléoutienne du vison).
 2. Une virémie associée aux cellules, qui peut-elle même être subdivisée en deux types :
 - Dans la première situation, plus fréquente dans les infections virales persistantes, la charge virale associée aux cellules est généralement faible. Elle s'accompagne d'un très faible degré de virémie plasmatique, correspondant probablement aux particules virales libérées accidentellement par la lyse de certaines cellules infectées. Généralement, ce type de virémie peut être identifiée y compris en présence d'une réponse immune détectable sous la forme d'anticorps neutralisants
 - Dans d'autres situations, plus rares, les cellules sanguines sont le siège d'une infection virale aiguë au cours de laquelle on constate des titres en virus élevés à la fois pour le virus isolé des cellules et pour la charge virale plasmatique associée. Au cours de cette virémie, il est nécessaire que le virus franchisse la barrière endothéliale pour atteindre les différents tissus cibles. Le virus libre associé aux virémies plasmatiques peut franchir la barrière vasculaire de différentes manières :
 - dans les capillaires fenêtrés, les cellules endothéliales ne sont pas jointives. Dans ce cas, le virus peut passer dans les espaces intercellulaires. C'est le cas, par exemple, des capillaires du plexus choroïde de l'encéphale ex : virus du Visna Maedi (*Retrovirus*)

- certains virus peuvent se multiplier dans les cellules endothéliales et donc pourraient franchir cette barrière par libération des virions à la face basale des cellules ou par lyse cellulaire, ex : virus de l'immunodéficience du singe (*Retrovirus*).

D'autres virus peuvent être transportés par transcytose de la lumière du capillaire au pôle basal

Le virus associé aux cellules lymphocytaires ou de lignée monocyte/macrophage peut être transporté dans le parenchyme de différents tissus, associé à ces cellules au cours de leur trafic normal de la circulation sanguine aux différents tissus. L'image du « cheval de Troie » reflète cette invasion qui exploite cette circulation normale, clé de la réponse immune.

Ainsi, la charge virale du sperme en matière de virus de la Leucose Bovine est faible, mais peut être augmentée en cas de lésion inflammatoires du tractus génital ou urinaire, qui conduit à un afflux important de lymphocytes hébergeant le virus. Il en est de même de la contamination du lait associée aux mammites. Seuls les virus disséminant par voie sanguine ont la possibilité d'atteindre les tissus fœtaux, d'une manière qui est modulée chez les mammifères par le type de placentation. Parvovirus félin –Parvoviridae

Peste Porcine Classique, Maladie des muqueuses – Flaviviridae-

I 1-2-2 Dissémination par voie nerveuse

Différents virus utilisent cette stratégie, soit de manière exclusive, soit en plus d'une diffusion par virémie. Les fibres sensitives, motrices ou autonomes peuvent être utilisées. Les modalités de diffusion peuvent varier en fonction des souches au sein d'une même espèce virale.

Exemple 1 : Virus de la rage : diffusion exclusive par voie nerveuse

Exemple 2 : Virus de la maladie d'Aujeszky chez le porc : les souches les moins pathogènes diffusent par voie nerveuse exclusive, les plus pathogènes par voie nerveuse et virémique

Exemple 3 : Virus de la maladie d'Aujeszky chez la souris : voie nerveuse exclusive

vitesse d'atteinte du système nerveux central est donc fonction de la distance du point d'inoculation, phénomène bien connu dans le cas de la rage où les morsures de la face sont responsables de l'apparition de symptômes plus rapidement que celles de la main.

La réplication du virus au sein de chaque neurone permet une accumulation de virions permettant de franchir les barrières synaptiques. Un caractère remarquable des virus neurotropes est leur

utilisation de trajets distincts à partir d'un même point d'inoculation pour atteindre le système nerveux central. Le virus de la rage et le virus de la maladie d'Aujeszky chez la souris utilisent des trajets différents pour atteindre le système nerveux central après inoculation au même point.

I 3-1- Localisation : tropisme tissulaire et cellulaire

La localisation du virus après la phase de dissémination est dépendante de :

1. l'étendue et le mode de dissémination permettant aux virions d'être au contact de tissus/cellules cibles potentiels
2. les interactions virus-cellules permettant, ou non, la réalisation d'un cycle infectieux

Les virus peuvent être classés en plusieurs catégories en fonction de leur tropisme. Cette classification ne préjuge pas de leur caractère pathogène ou non pour l'organe considéré. De plus, l'usage, correspondant aux critères de classification cliniques, considère le tropisme d'organe, alors qu'un virus possède en réalité un tropisme pour un tissu.

Ainsi les lésions cutanées érythémateuses dans la Peste Porcine Classique et dans beaucoup d'autres maladies sont dues au tropisme du virus pour les endothéliums des vaisseaux sanguins de la peau, alors que celles dues aux papillomavirus correspondent à une réplication virale au sein de l'épithélium.

I 3-1-1 Virus à tropisme pour les épithéliums

Dans la mesure où les épithéliums sont très souvent des points d'entrée, il existe une confusion possible entre la multiplication initiale du virus et la localisation secondaire après la phase de dissémination. En fait, parfois le même type d'épithélium est tout d'abord le siège de la réplication initiale, puis fait l'objet d'une colonisation secondaire à une plus grande échelle après dissémination.

- **Virus à tropisme respiratoire** : Virus des gripes des mammifères et *Coronavirus* porcin
- **Virus à tropisme digestif** : *Rotavirus* dans différentes espèces, Virus des gripes des oiseaux, *Coronavirus* de la Gastroentérite porcine et *Parvovirus* du chien.
- **Virus à tropisme cutané** : *Papillomavirus* dans différentes espèces et *Poxvirus*

I 3-1-2 Virus à tropisme pour d'autres tissus

L'atteinte de ces tissus est toujours secondaire à une phase de dissémination

- a. **Virus neurotropes** : virus de la rage et virus de la maladie d'Aujeszky chez les carnivores

- b. Virus hépatotropes :** Virus de l'hépatite du Canard de Pékin et virus de L'hépatite de Rubarth du chien .

I-3-1-3 - Virus à tropisme lymphoïde

- Cytomégalovirus dans différentes espèces
- Virus de la Leucose Bovine, de la Leucose Féline

I- 4- Excrétion et transmission

L'excrétion est contemporaine de deux phases : la phase aiguë et éventuellement, si elle a lieu, la phase chronique de l'infection :

Les voies d'excrétion découlent logiquement des modalités de multiplication au point d'entrée, de dissémination et de localisation tissulaire. Chaque virus peut être excrété par différentes voies, même si une voie majeure est souvent dominante en matière de transmission et donc d'épidémiologie de l'infection.

1. Porte d'entrée du virus

Les virus qui se multiplient dans des épithéliums peuvent être excrétés en grande quantité

- Multiplication dans l'épithélium respiratoire : excrétion dans les expectorations de la toux ou le jetage
- Multiplication dans l'épithélium de l'oropharynx ou digestif : excrétion pharyngée ou fécale
- Multiplication dans l'épithélium conjonctival : excrétion dans les sécrétions lacrymales
- Multiplication dans l'épithélium de la peau : excrétion à partir des lésions verruqueuses ou vésiculeuses

Au contraire, les virus qui ne se multiplient pas dans les épithéliums pendant leur entrée ne sont pas (ou peu) excrétés par cette voie pendant la primo-infection

- Dissémination : les virus qui induisent une virémie importante peuvent être excrétés dans l'urine, le sperme, le lait, soit sous forme libre, soit sous forme associée aux cellules. Par ailleurs le sang peut être source de transmission par les arthropodes (de manière mécanique passive ou biologique), par transfusion, par des aiguilles contaminées. La dissémination par voie nerveuse n'est pas responsable d'excrétion.

2. Localisation tissulaire

En fonction de la localisation, différentes voies d'excrétion sont logiquement enregistrées :

- Colonisation du foie et excrétion par voie fécale par l'intermédiaire de la bile : virus de l'hépatite A.
- localisation dans les glandes salivaires et excrétion dans la salive : Virus de la rage :

I- 5-1 Réponse immunitaire non spécifique

I- 5-1-1- réponse humorale non spécifique

Le sérum des individus d'une espèce peut héberger des anticorps qui reconnaissent des xénoantigènes, en particulier lipidiques ou glucidiques, après contact ou même sans contact préalable avec les antigènes correspondants. Ces anticorps peuvent avoir un large spectre de reconnaissance vis-à-vis de virus dont l'enveloppe contient ces lipides ou dont les glycoprotéines contiennent ces résidus sucrés.

Le système du complément agit habituellement de concert avec les anticorps pour lyser ou opsoniser l'enveloppe des virus enveloppés dont beaucoup ne possède pas de système de défense contre le complément, contrairement aux cellules. L'action du complément dépend dans ce cas de l'installation d'une immunité spécifique. Par ailleurs, beaucoup de virus enveloppés sont également sensibles à l'action isolée du complément, de manière dépendante des cellules d'origine.

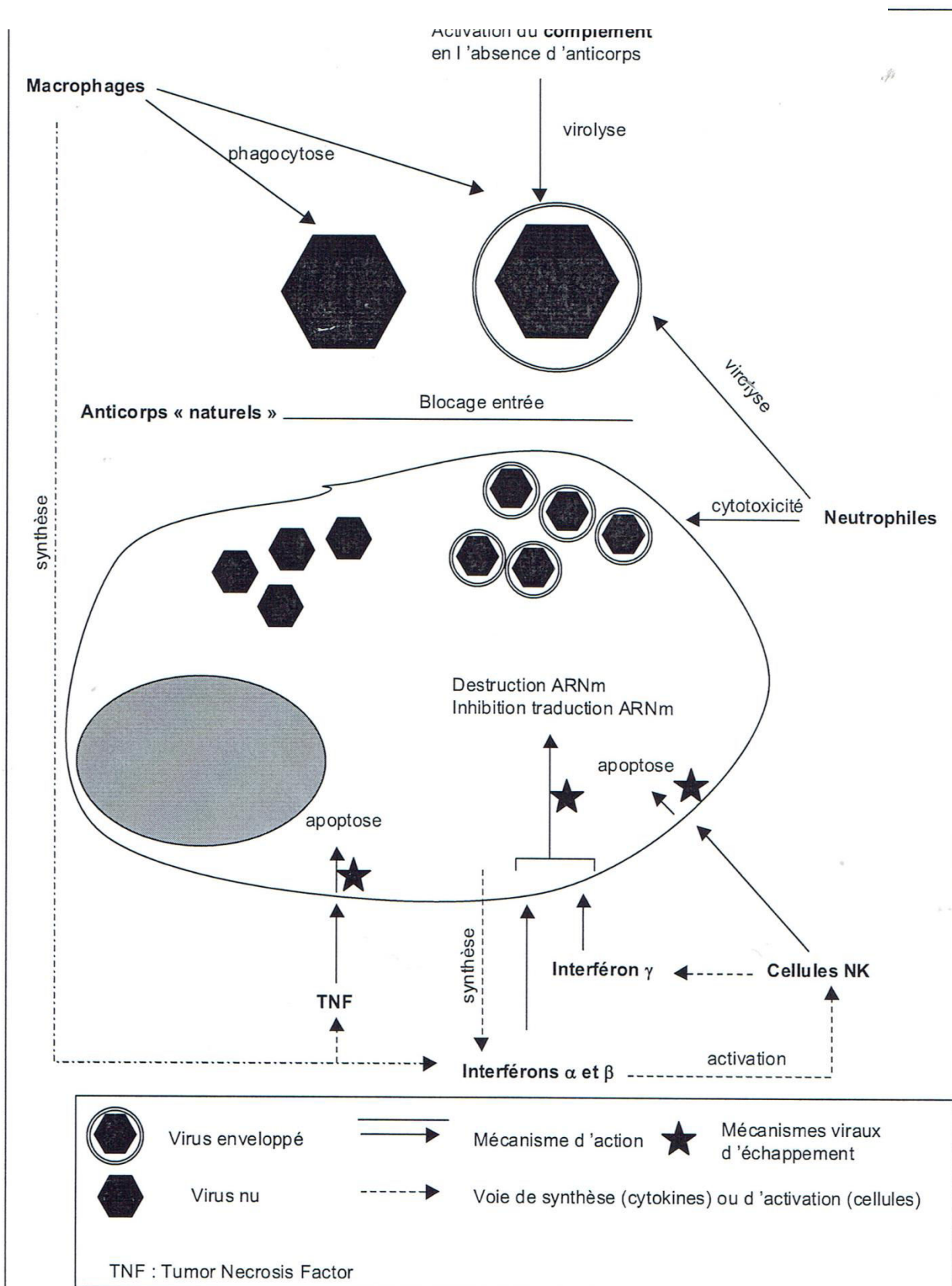


Figure 03 : Mécanisme de défense non spécifique à une infection virale

I- 5-1-2 Les macrophages en action

Les macrophages jouent un rôle important dans la lutte contre les premiers stades de l'infection. Leur localisation anatomique en bordure des épithéliums est en effet idéale pour les premiers stades de la lutte antivirale (ex: les macrophages alvéolaires pulmonaires). De plus, ils sont recrutés très rapidement, dans les 24 h, au niveau du site de réplication. De même, à un stade plus tardif de virémie, la filtration du sang par le foie met les virus au contact des macrophages hépatiques (cellules de Kupffer).

La fonction essentielle des macrophages dans la défense antivirale est de phagocyter les virus. Cette phagocytose se réalise en l'absence de récepteurs viraux (mais peut être facilitée lorsqu'ils existent). Elle est également facilitée par l'opsonisation des virions par les anticorps et/ou le complément. Pour beaucoup de virus, le macrophage est non permissif à l'infection virale, ce qui conduit à une élimination des virions phagocytés.

Les populations de macrophages sont habituellement hétérogènes en ce qui concerne leur état de différenciation (du monocyte vers le macrophage) ou d'activation. La résistance à l'infection est habituellement le fait des macrophages activés. Cet état d'activation est contemporain de la synthèse d'IFN α et β endogène, également excrété localement. La résistance des macrophages à l'infection virale apparaît un caractère clé de la résistance de l'organisme aux infections virales.

La destruction sélective des macrophages augmente considérablement la réceptivité de l'hôte dans de nombreux modèles d'infection virale et même de maladies à prions.

De plus cette synthèse d'IFN α et β est responsable de l'activation des cellules NK. Les macrophages synthétisent également des facteurs d'attraction des lymphocytes B et T (Macrophage Inflammatory Proteins : MIP), permettant l'installation d'une réponse immune. Ils sécrètent également du TNF

I 5-1-3- La réponse très précoce des neutrophiles

Les neutrophiles sont, avec les macrophages, les cellules prédominantes dans les infiltrations leucocytaires des tissus infectés. Néanmoins, ces cellules disparaissent généralement rapidement des tissus infectés, et beaucoup d'infections virales s'accompagnent de neutropénie. Le rôle effectif de ces cellules dans la résistance aux infections virales reste obscur, même si leur capacité à inactiver des virus enveloppés a été constatée *in- vitro*.

Le rôle cytotoxique des neutrophiles vis-à-vis des cellules infectées et la lyse des enveloppes virales sont dus à la synthèse de « défensines », polypeptides dont la structure tridimensionnelle permet la lyse des membranes.

15-1-4 Les interférons (IFN)

Les IFN α et β sont synthétisés par la plupart des cellules en réponse à l'infection virale. Un des inducteurs classiques de leur synthèse est la formation d'ARN double brin, qui semble être un produit accidentel de la réplication/transcription de nombreux génomes viraux. L'IFN γ est produit par les lymphocytes T et les cellules NK activés.

Les interférons partagent plusieurs propriétés : inhibition de la réplication virale et inhibition de la multiplication cellulaire. Ces mécanismes communs aux différents IFNs sont liés à une partie commune dans leur voie de signalisation cellulaire (alors que les récepteurs sont différents).

D'autres effets des interférons sont en rapport avec l'induction d'une réponse immune spécifique et seront envisagés ultérieurement.

1-1-5-1-5- Tumor Necrosis Factor (TNF)

Les TNF α et β sont synthétisés respectivement par les macrophages et les lymphocytes T activés. D'autres cellules sont également capables de produire du TNF α après infection virale. Ces molécules sont des analogues du ligand de Fas (FasL) et leur récepteur est comparable à Fas.

La liaison des TNF avec leur récepteur induit une apoptose dont la voie de signalisation est en partie identique à celle qu'induit l'interaction de FasL avec son récepteur Fas.

Pour des raisons parfois connues et souvent méconnues, les cellules infectées par certains virus peuvent être plus sensibles à l'apoptose due au TNF que des cellules non infectées.

15-1-1-6 Les cellules Natural Killer

Les cellules NK sont des cellules cytotoxiques pour les cellules infectées par un virus. Contrairement aux lymphocytes T cytotoxiques (CTL), elles reconnaissent les cellules infectées indépendamment d'une présentation d'antigènes par le CMHI. Au contraire, elles semblent d'autant plus actives que le niveau d'expression du CMHI par les cellules est faible. .

I 5-1-1-7 La phase aiguë

La réaction corporelle à la phase aiguë de l'infection virale se traduit par un cortège de symptômes accompagnant le syndrome fébrile. La physiopathologie de cette phase aiguë est commune à beaucoup d'infections et sera détaillée dans la partie correspondant à la maladie virale.

- le syndrome fébrile induit une température corporelle sub-optimale pour la réplication virale.
- les symptômes associés (nausée, douleurs musculaires, fatigue, manque d'appétit) limitent l'activité des individus pendant la phase maximale d'excrétion virale, et donc les possibilités de transmission horizontale des virus.

I -5-2- Réponse immune spécifique

L'infection virale conduit à l'apparition d'une réponse immune spécifique.

I- 5-2-1 Immunité systémique

Lors d'une infection initiale, le système immunitaire voit le virus sous deux formes différentes :

Sous forme de particules virales extracellulaires :

Les particules virales sont phagocytées par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) comme le macrophage et surtout les cellules dendritiques. Les particules virales sont alors partiellement dégradées et les portions de protéines sont présentées à la surface des APC par les antigènes d'histocompatibilité de classe II (CMH II), en même temps que des antigènes de costimulation. Cette présentation a lieu après migration de l'APC au sein du ganglion afférent qui intervient après la capture de l'antigène. Cette présentation active une cascade (et en particulier les lymphocytes T helper - CD4-) et conduit enfin à l'activation des lymphocytes B spécifiques et la production d'anticorps (Ig M et Ig G) dirigés contre les protéines de structure du virus. L'apparition des anticorps est relativement lente, et le pic d'IgG est généralement observé environ 4 semaines après infection.

Dans le cas d'infection lysant les cellules, des protéines non structurales peuvent être relarguées dans le milieu extracellulaire et faire l'objet, par le même mécanisme, de la synthèse d'anticorps spécifiques.

Sous forme de cellules infectées :

Dans les APC infectées par un virus, les protéines virales sont synthétisées de manière endogène à la cellule. Une partie d'entre elles est dégradée et présentée à la surface des cellules en association avec les antigènes d'histocompatibilité de classe I (CMH I) et des molécules de costimulation. Après migration

dans le ganglion lymphatique afférent, ceci induit une réponse cellulaire dont les effecteurs sont les lymphocytes T cytotoxiques (CTL, généralement de phénotype CD8). Ces derniers sont dirigés contre les protéines structurales et non structurales, toutes deux synthétisées dans les cellules. Cette réponse cytotoxique, très importante en matière de réponse antivirale est donc majeure en cas de synthèse intracellulaire de protéines. La réponse en CTL est très rapide, avec un pic des cellules effectrices 7-10 jours après infection, mais revient à un niveau faible 2-3 semaines plus tard.

La présentation par le CMH-II et donc l'activation des lymphocytes CD4 helper est possible pour les protéines virales synthétisées dans les cellules infectées.

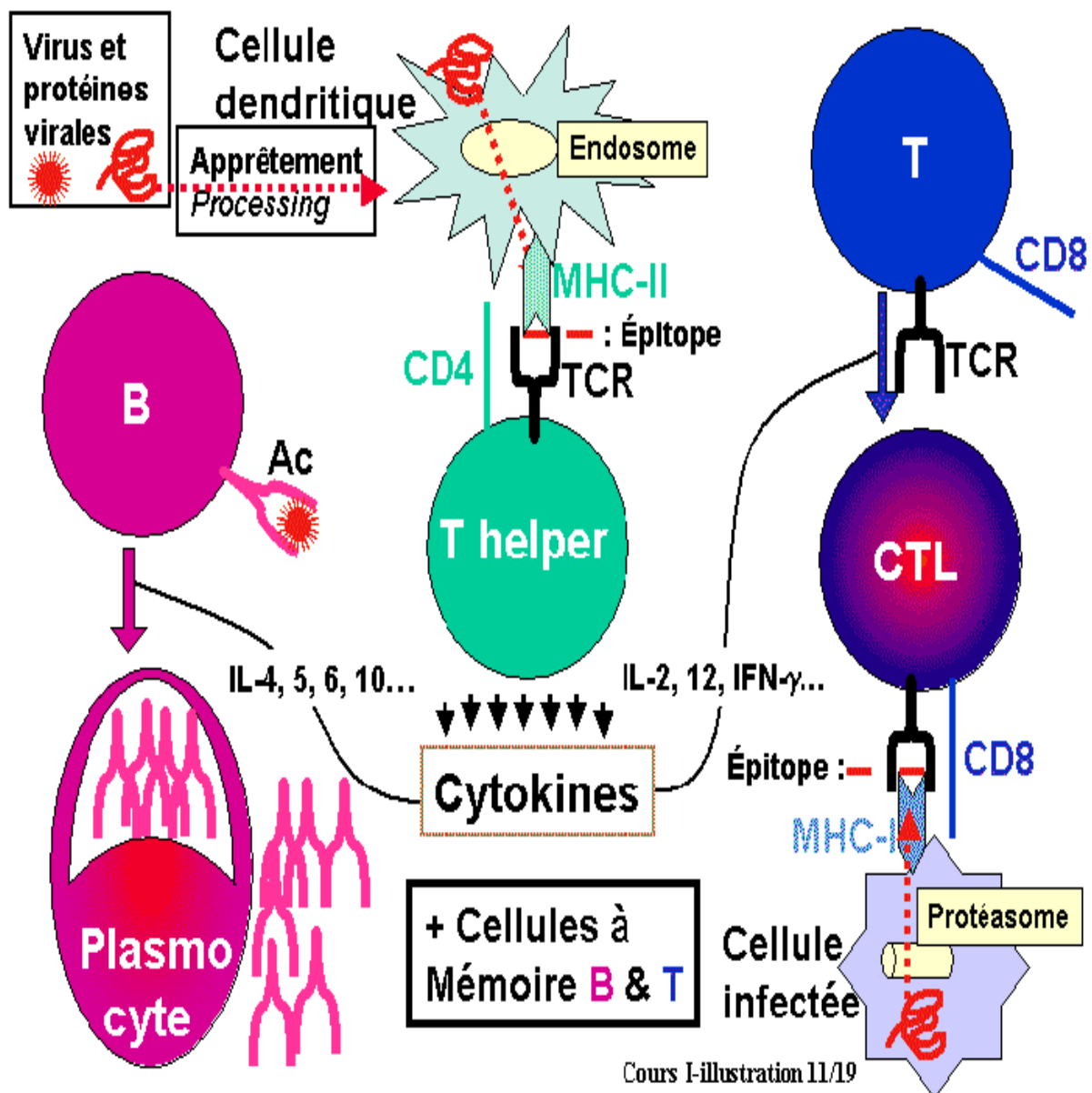


Figure 04 : Mécanisme de défense spécifique contre l'infection virale

I 5-2-2- Immunité muqueuse

Bien que la très grande majorité des agents pathogènes utilisent une porte d'entrée muqueuse (voie digestive, respiratoire, vénérienne), l'exploration de l'induction d'une immunité muqueuse n'a été conduite que depuis relativement peu de temps. Les muqueuses représentent une surface extrêmement importante (plus de 400 m² chez un homme). Au plan immunologique, elles se distinguent par l'existence de deux types de sites :

- les sites inducteurs d'immunité (où l'antigène est identifié, dégradé et présenté au système immunitaire) qui sont des formations anatomiques spécialisées. Dans l'intestin, ces formations sont les plaques de Peyer. Elles consistent en une région en forme de dôme constitué de macrophages, de lymphocytes et de cellules plasmiques. Ce dôme est recouvert, du côté de la lumière intestinale de cellules épithéliales, qui comprend une sous-population particulière, les cellules M, dérivées des cellules épithéliales intestinales. Des cellules M ont également été décrites dans l'épithélium pulmonaire. Certains virus sont transportés intacts par ces cellules M jusqu'aux CPA où l'antigène est dégradé et présenté au système immunitaire. Les lymphocytes T helper et B spécifiques de l'antigène sont alors activés, migrent dans le ganglion mésentérique, rejoignent la circulation générale par le canal thoracique, puis rejoignent...

- les sites effecteurs de l'immunité, représentés par la lamina propria des différentes muqueuses, où les lymphocytes B terminent leur différenciation et secrètent des IgAs (sécrétoires). Ces IgA peuvent traverser la barrière épithéliale par transcytose du pôle basal au pôle apical. Elles peuvent neutraliser les virus aussi bien à la surface des épithéliums qu'en position intracellulaire.

Dans le cas du virus *HIV*, il a été montré que les vésicules de transcytose contenant le virus (migration du pôle apical au pôle basal) pouvaient fusionner avec celles contenant les IgA (migration du pôle basal au pôle apical) mettant en contact virus et anticorps au sein d'une même vésicule.

Cette réponse IgAs est spécifique de l'immunité muqueuse. Il est important de retenir que cette localisation des lymphocytes B et donc de la sécrétion des IgAs n'est pas spécifique du site inducteur, mais s'étend parfois aux autres muqueuses. Le système immunitaire des muqueuses apparaît ainsi unique (ainsi, l'induction de la majorité des IgAs du lait a lieu dans l'intestin) et est appelé dans la littérature le « Common Mucosal Immune System ». A l'inverse, ce système apparaît relativement indépendant de l'immunité générale : l'infection virale par voie d'emblée systémique (par exemple par inoculation intraveineuse) induit généralement une réponse muqueuse faible ou nulle.

A l'inverse, l'infection virale par voie muqueuse est souvent capable d'induire une réponse générale significative, avec une réponse en lymphocytes cytotoxiques aussi bien dans les sites inducteurs des réponses anticorps (plaques de Peyer), que dans les sites effecteurs (lamina propria) et de manière systémique (rate).

Il est nécessaire de moduler les considérations précédentes. Ainsi, le site initial d'infection correspond également au site d'induction de la réponse immune locale la plus élevée, même si celle-ci s'étend en effet généralement à d'autres muqueuses.

A côté de cette synthèse spécifique d'IgAs, on trouve à la surface des muqueuses des IgG qui ont une origine systémique, ou sont sécrétés par des lymphocytes localisés au sein de la muqueuse, et qui peuvent être transportées activement au travers l'épithélium comme les IgA. Les lymphocytes CTL activés au niveau local semblent proches de ceux de la réponse systémique, mais ce constat résulte peut-être d'un manque de connaissances dans ce domaine.

I-6- Contrôle de l'infection virale par le système immunitaire

Deux effecteurs principaux (anticorps et lymphocytes T cytotoxiques) permettent de lutter contre l'infection virale en agissant soit sur le virus extracellulaire, soit sur les cellules infectées :

- Le virus extracellulaire peut être neutralisé par des anticorps reconnaissant certains épitopes particuliers (anticorps neutralisants): ceux-ci peuvent agir de différentes manières: attachement à des protéines nécessaires à la fixation ou à la pénétration dans les cellules, déformation de la capsid. Ce virus extracellulaire peut également être recouvert par des anticorps (opsonisé) et alors phagocyté par des cellules macrophages ou des cellules dendritiques. S'il s'agit d'un virus enveloppé, l'attachement des anticorps peut également entraîner l'activation du complément et la lyse de l'enveloppe.
- Les cellules infectées présentant des fragments de protéines virales en association avec le CMH I peuvent être détruites par les lymphocytes T cytotoxiques. Si elles expriment un antigène viral à leur surface (ce qui est fréquent), elles peuvent également être reconnues par des anticorps et en définitive tuées par des cellules cytotoxiques NK qui possèdent le récepteur au fragment Fc des anticorps (mécanisme dit ADCC).

I 6-1- Efficacité des différentes réponses dans les infections virales aiguës

Le rôle respectif de chacun de ces effecteurs reste encore controversés, probablement parce que les données sont issues de deux types de situation différentes.

Dans le premier cas, on tire parti des rares cas de déficit immunitaire spontané dans des populations humaines ou animales, ou plus fréquemment désormais de l'utilisation de souris knock out pour certains effecteurs de la réponse immune. On observe alors la sensibilité aux différentes infections virales soit naturelles, soit provoquées pour en tirer les enseignements nécessaires

Dans le second cas on développe des vaccins expérimentaux et on corrèle leur efficacité à l'induction de certains effecteurs de l'immunité. Cette approche est souvent critiquable car elle confond le rôle des effecteurs dans la réponse à l'infection primaire et dans les réinfections

L'analyse du premier type de situation sera donc retenu ici pour développer la réponse immune naturelle

I- 6-1-1 Immunité systémique versus immunité mucosale

L'immunité mucosale est la première à intervenir pour tous les virus à porte d'entrée mucosale, les plus nombreux. Si la multiplication de ces virus est confinée à l'épithélium mucosal, elle est logiquement également la seule à intervenir. Dans le cas de virus qui disséminent par voie sanguine ou nerveuse, puis colonisent d'autres tissus, l'immunité systémique est également impliquée.

I-6-1-2- Immunité humorale versus immunité cellulaire

Le constat tiré de l'analyse de certains défauts génétiques dans la synthèse des Ig chez l'homme (alors que les lymphocytes T sont fonctionnels) montre que les personnes aglobulinémiques ne développent pas plus fréquemment des infections virales, et que la gravité clinique de ces infections n'est pas supérieure. Il en est de même des déficits dans la synthèse du complément et des cellules NK.

Au contraire, les déficits en lymphocytes T, qu'ils soient génétiques (syndrome de Di George) ou d'origine infectieuse (SIDA), tumoral (leucémie) ou thérapeutique (immunosuppression post-greffe) s'accompagnent d'une recrudescence de la fréquence et de la gravité des infections virales. Ces déficits en lymphocytes T étant conjoints de déficits dans la synthèse des immunoglobulines, la conclusion n'est pas univoque. Néanmoins, au regard des données obtenues chez les patients aglobulinémiques, ces résultats suggèrent un rôle important des lymphocytes T.

Les modèles de souris knock-out pour certains gènes, ou ayant subi des traitements visant à éliminer sélectivement certaines cellules de la réponse immune montrent régulièrement le rôle important des lymphocytes T dans la résistance à l'infection et/ou des cytokines qu'ils sécrètent. Le rôle très important des macrophages a également été bien démontré.

Par exemple, la primo-infection par le virus *HIV* s'accompagne d'une virémie qui connaît un pic puis qui diminue considérablement : cette diminution est due aux lymphocytes CD8

La réponse anticorps semble secondaire dans le contrôle des infections virales aiguës. Son apparition relativement tardive semble d'ailleurs en faveur de cette hypothèse. Son efficacité lors de primoinfection est donc probablement limitée.

Par contre, la persistance des anticorps permet, dans le cas d'infections ultérieures, de limiter l'entrée (IgAs), et la dissémination des virus qui disséminent par virémie plasmatique (sous forme libre) et même sous forme de virémie associée aux cellules

I-7- blanchiment ou portage chronique

Les infections aiguës peuvent donc être assimilées à une course de vitesse entre l'infection virale et les mécanismes de protection de l'hôte.

Dans certains cas, la réponse immune parvient ultérieurement à blanchir complètement l'hôte. Pour que l'espèce virale survive, il est nécessaire que cette course soit tout d'abord gagnée par le virus chez un nombre significatif d'individus afin d'être produit en quantité suffisante pour être transmise à un autre hôte. Dans d'autres cas, le virus va pouvoir subsister dans l'organisme en établissant une infection persistante.

I-8- Infections virales persistantes

Dans certains cas, les virus développent essentiellement des infections aiguës, mais, chez certains individus, un portage chronique s'installe pendant une durée limitée (semaines à mois). Cette double notion de persistance à une fréquence limitée et pendant une durée courte définit des virus chez qui les mécanismes de persistance sont relativement peu élaborés. La contribution de cette persistance virale à l'épidémiologie de l'infection est le plus souvent faible.

Dans d'autres cas, les virus ont développé des stratégies complexes leur permettant de persister chez pratiquement tous les individus ayant été infectés pendant toute leur vie. L'épidémiologie de ces infections virales est souvent dominée par cette caractéristique.

I-9- Echappement à la réponse immune

I-9-1- Inhibition de la fonction des interférons

Certains virus interfèrent avec la voie de signalisation des interférons tel que les *Adénovirus* (protéine E1A) et le virus de la myxomatose qui secrète une protéine qui se fixe au récepteur de l'interféron γ , empêchant son activation

I-9-2- Inhibition de la fonction des Tumor Necrosis Factor (TNF)

Plusieurs virus empêchent la mort cellulaire apoptotique induite par la liaison du TNF à son récepteur.

I-9-3- Diminution de l'expression de Fas : la diminution de l'expression de Fas à la surface des cellules limite leur mort apoptotique due au ligand de Fas (Fas L) des cellules NK

I-9-4- Absence de synthèse des protéines virales

Certains virus ont la propriété de réprimer complètement la synthèse de protéines virales, de telle manière que seul leur génome subsiste dans la cellule. Les effecteurs de la réponse immune activés lors de la primo-infection (anticorps, réponse CTL) n'ont alors aucun moyen d'identifier la cellule infectée. Ce type d'infection qui n'est pas associée à la présence de particules virales est appelée infection latente. Ces génomes viraux peuvent faire l'objet de réactivation sous différents stimuli, conduisant alors à une reprise de la multiplication virale et éventuellement à une réexcrétion contaminant de nouveaux hôtes. Cette excrétion est fonction de la réponse immune préexistante de l'hôte.

I-9-5- Induction d'une tolérance immune par infection fœtale

L'infection fœtale, en cas de naissance d'un animal viable, permet aux antigènes viraux de ne plus être considérées comme des xénoantigènes mais comme des antigènes du soi. En conséquence, les animaux infectés de cette manière sont habituellement immunotolérants vis-à-vis de la souche infectante, même si cette tolérance peut n'être que partielle vis à vis de surinfection par une souche antigéniquement différente d'un même virus.

I-9-6- Immunosuppression non spécifique

L'infection massive de certaines cellules du système immunitaire peut entraîner une immunodépression généralisée.

I-9-7- Multiplication dans des sites anatomiques immunologiquement protégés

Certains sites semblent peu accessibles aux cellules immunitaires, comme l'encéphale, le rein, la peau. L'encéphale semble relativement protégé par la barrière hémato-encéphalique, sauf dans certaines zones comme les plexus choroïdes. Les épithéliums du rein et de la peau seraient protégés par une lame basale continue.

I-9-8- Echappement spécifique à certains effecteurs

I-9-8- 1-Echappement à la fonction CTL

Un des moyens les plus simples consiste à infecter des tissus relativement protégés de la reconnaissance par les lymphocytes CTL en raison de leur faible niveau d'expression des antigènes du CMHI. C'est le cas des neurones : beaucoup d'*Herpesvirus* persistent dans certains ganglions nerveux. Des stratégies plus élaborées visent à sous réguler les antigènes du CMHI ou d'autres protéines nécessaires à l'interaction cellule infectée-lymphocyte T

Certains virus inhibent l'apprêtage qui clive les protéines endogènes en peptides transportés vers les antigènes de CMHI naissantes, d'autres se protègent de l'action des CTL en inhibant leurs effecteurs

Enfin, des variants viraux exprimant des épitopes CTL différents peuvent être générés, permettant théoriquement aux générations successives de virus d'échapper à la réponse CTL mémoire. Néanmoins, il semble que ces variants portant sur un seul épitope possèdent peu d'avantage sélectif, car d'autres épitopes CTL restent non altérés et suffisent pour que les cellules infectées soient reconnues.

I-9-8- 2-Echappement à la réponse anticorps

L'échappement à la réponse anticorps utilise également une stratégie de génération de variants modifiés pour leurs épitopes B, tout particulièrement ceux reconnus par les anticorps neutralisants. Ces variations correspondent souvent à un avantage sélectif important, avec une tendance pour le clone muté à devenir dominant. En effet, les épitopes neutralisants sont souvent en petit nombre, voire uniques, dans le virus.