

UNIVERSITE MOHAMED KHIDER BISKRA

Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

Département des Sciences de la Nature et de la Vie

2^{ème} année LMD



Module : Immunologie générale



TD N°= 3

Les réponses immunes antivirales

I- Introduction



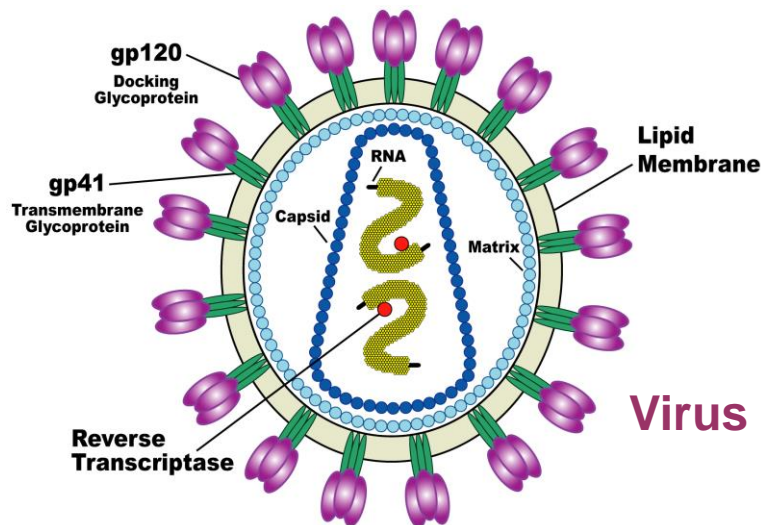
❑ Un virus est une structure biologique **particulière**, un agent pathogène qui ne peut se reproduire sans l'aide d'une cellule vivante.

❑ Défini par **sa structure** :

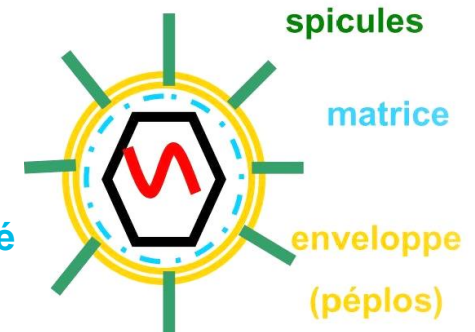
- ✓ **Génome, capsid, +/- enveloppe**
- ✓ Un seul type d'acide nucléique (ARN ou ADN)
→ Porte l'intégralité de l'information génétique



Génome
+
Capsid (core)
=
Nucléocapside

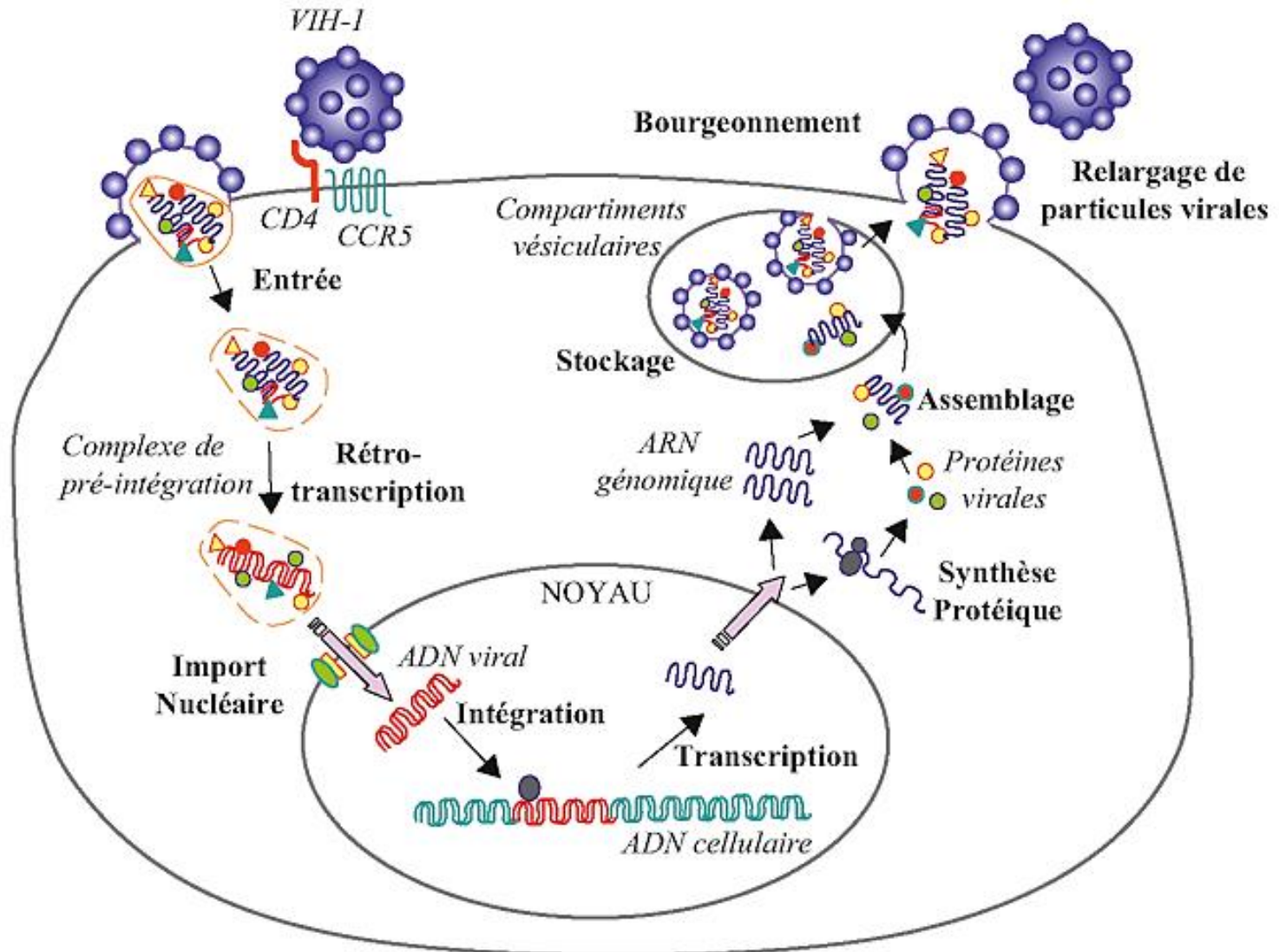


Virus enveloppé



Virus de l'immunodéficience humaine

Cycle de reproduction du VIH dans les cellules-hôtes





Le coin des biologistes

Le cycle du VIH

La multithérapie du SIDA

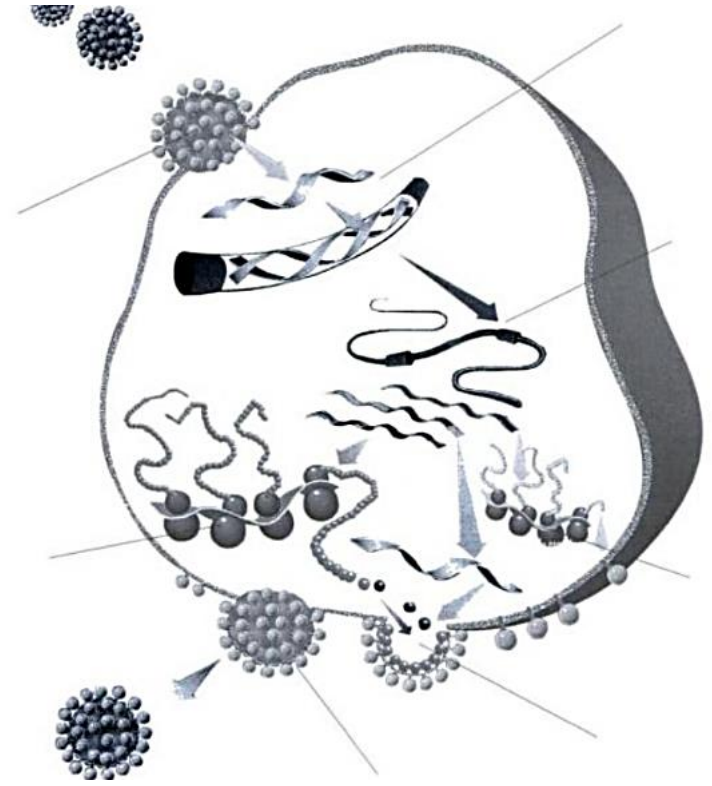
- La thérapie de référence était, entre **1987 et 1992**, le traitement par un seul médicament, **l'AZT** qui **inhibe la transcriptase inverse**, enzyme indispensable à la synthèse de l'ADN double brin à partir de l'ARN viral.
- De **1992 à 1997**, on prescrivait **deux inhibiteurs de la transcriptase**, par exemple **l'AZT** et la **didanosine**, des analogues de nucléosides.
- Depuis **1997**, on a introduit avec succès un troisième traitement, **inhibiteur de la protéase du VIH** (**ritonavir**), qui agit sur la formation des protéines virales par clivage des chaînes protéiques.

→ Le résultat est une **↓ de la quantité de virus dans le sang**, jusqu'à parfois, un niveau indétectable.

- Cependant, **le VIH mutant rapidement**, les médicaments **perdent leur efficacité progressivement** et la **recherche de nouvelles molécules s'impose**.

Mise au point d'un **inhibiteur de la fusion des membranes** virale et cellulaire

Autre espoir est d'empêcher l'action de **l'intégrase virale** (styrylquinolines).



2. Les réponses immunes antivirales

- ❑ Les virus sont des **parasites intracellulaires obligatoires**



- Seuls, ils sont incapables de croître et de se diviser
- L'information génétique ne peut s'exprimer que grâce à la machinerie de synthèse de la cellule infestée.

- ❑ Ils sont **relargués** par les cellules infectées, ce qui leur permet **d'infecter d'autres cellules**.

- ❑ Les **effecteurs de l'immunité** doivent être capables :
 - ✓ **Limiter ou d'éliminer** les cellules infectées donc de **contrôler une infection établie**
 - ✓ **Prévenir les réinfections** essentiellement par des **AC**

Immunité anti-virale

Virus cytopathogènes

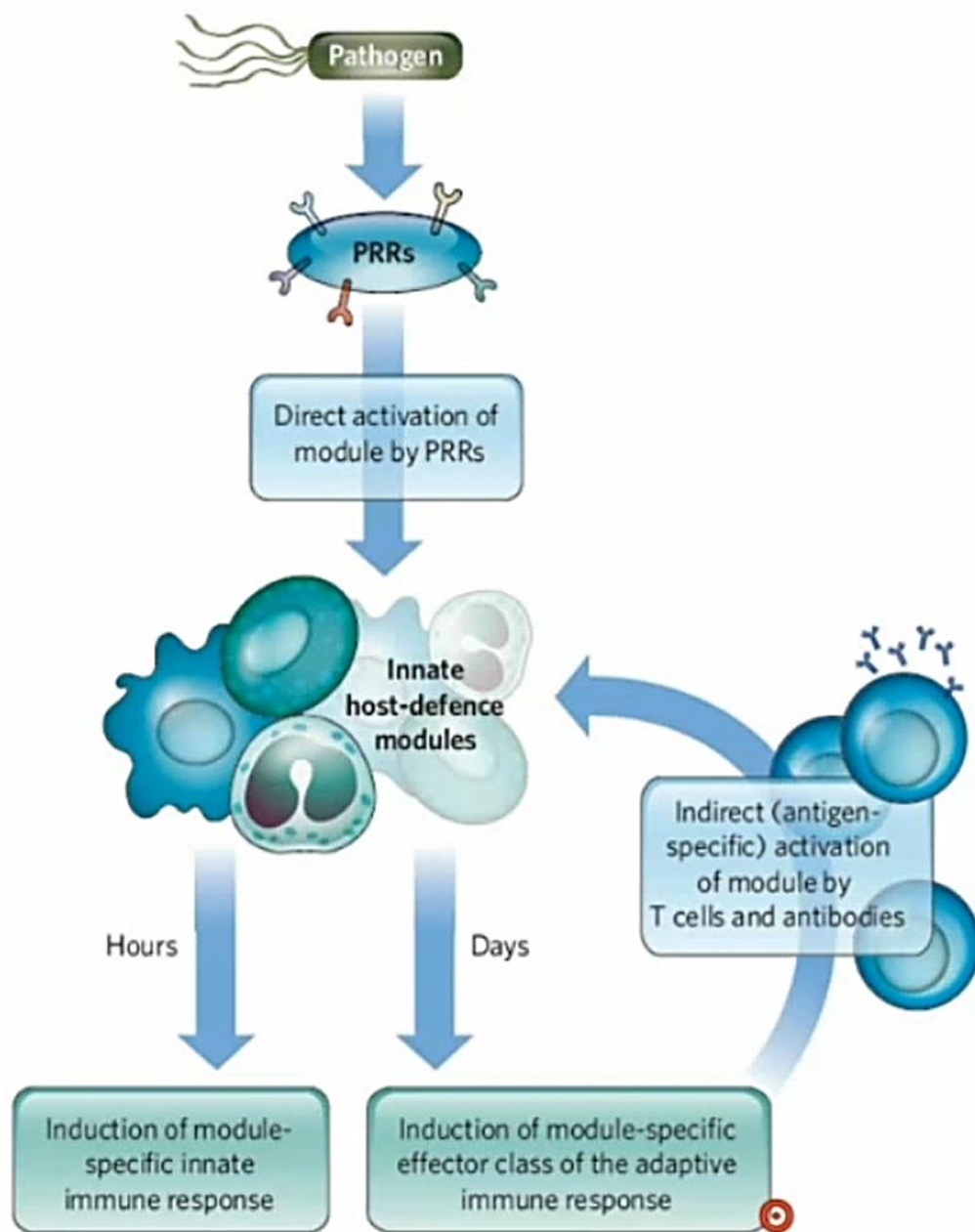
→ Induire une immunité protectrice

- Infections aiguës résolutives avec élimination du virus :
 - ✓ Grippe
 - ✓ Hépatite A
 - Immunité >> empêche réinfections
 - Protection >> par des vaccins.
- Virus cytopathogènes persistants :
 - ✓ Herpès
 - ✓ Varicelle
 - Les réactivations sont possibles.

Virus peu cytopathogènes

→ Induire une RI + Immunopathologie

- Infections aiguës résolutives :
 - ✓ VHB (guérit spontanément) chez l'hôte immunocompétent
- Persistance et Latence virale :
 - VHB (induire des hépatopathies)
 - Epstein-Barr (persister de façon latente et se réactiver à la faveur d'une baisse de l'immunité)
 - VIH persistant car ils sont intégrés dans le génome de cellules



Activation des mécanismes de défense anti-infectieuse

2.1 L'immunité innée antivirale

❑ **Production d'IFN de type I** (α et β) par les cellules

Infectées +++

- Résistance à l'infection
- Inhibition de la réplication virale.

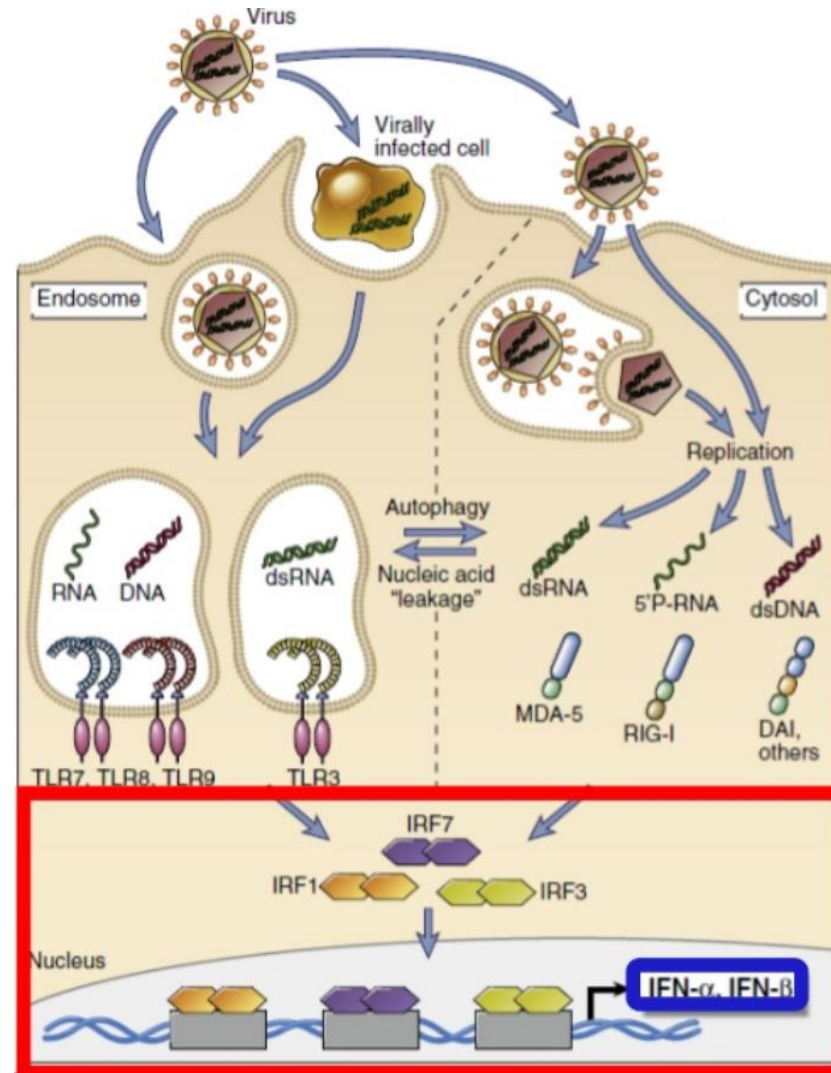
❑ **Lyse des cellules infectées par les cellules NK** qui sont activées par les IFN et l'IL-12

Les interférons (IFN)

- ❑ Les IFN sont des **glycoprotéines** de la famille des **cytokines**
- ❑ Ils ont été découverts en 1957 par **Isaacs** et **Lindenmann**, qui ont remarqué que des cellules de poulet infectées par le **virus de la grippe** produisaient un **facteur** permettant à d'autres cellules de **devenir résistantes à ce virus**.
- ❑ Ce facteur fut nommé **interféron**, car il permet l'interférence virale (l'acquisition de la résistance à un virus par une cellule).
- ❑ Les IFN sont classés en 3 types : **les types I et III** sont impliqués dans **l'immunité innée antivirale** dans la plupart des cellules de l'organisme, tandis que le **type II** joue un rôle prépondérant de **molécule de communication** entre des cellules spécialisées du système immunitaire

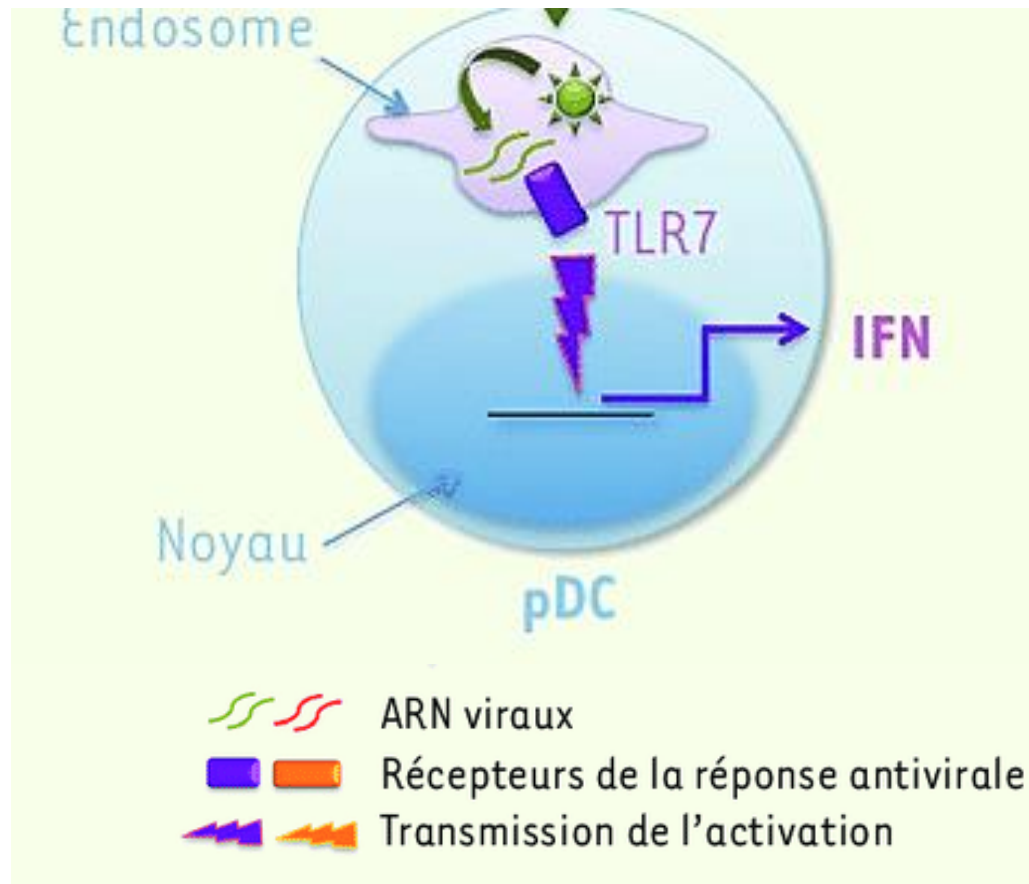
La production des interférons

- Principalement sécrétés par les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pCD)
- Produits de **façon précoce** en réponse aux **ARN viraux** présents dans toutes les cellules infectées
- La reconnaissance initiale des virus s'exerce principalement via les **TLR endosmiques**
- Les ARN viraux peuvent interagir avec les **TLR-7 et TLR-8** exprimés dans les cellules dendritiques.
- La voie de signalisation des TLR induit la transcription des **ISG** (*Interferon Stimulating Genes*) qui sont mesurés comme un reflet de la production d'Interférons.



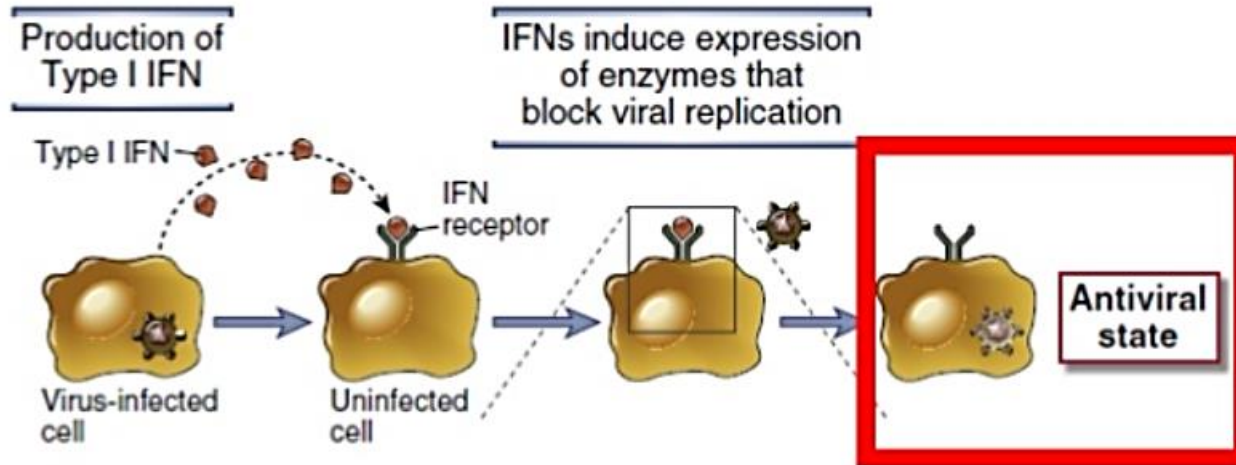
La production des interférons

Les TLRs sont des récepteurs localisés à la **MP** ou à la membrane des **endosomes** → des organites chargés du recyclage ou de la dégradation des produits d'endocytose ; ils constituent la zone d'entrée dans la cellule pour de nombreux virus



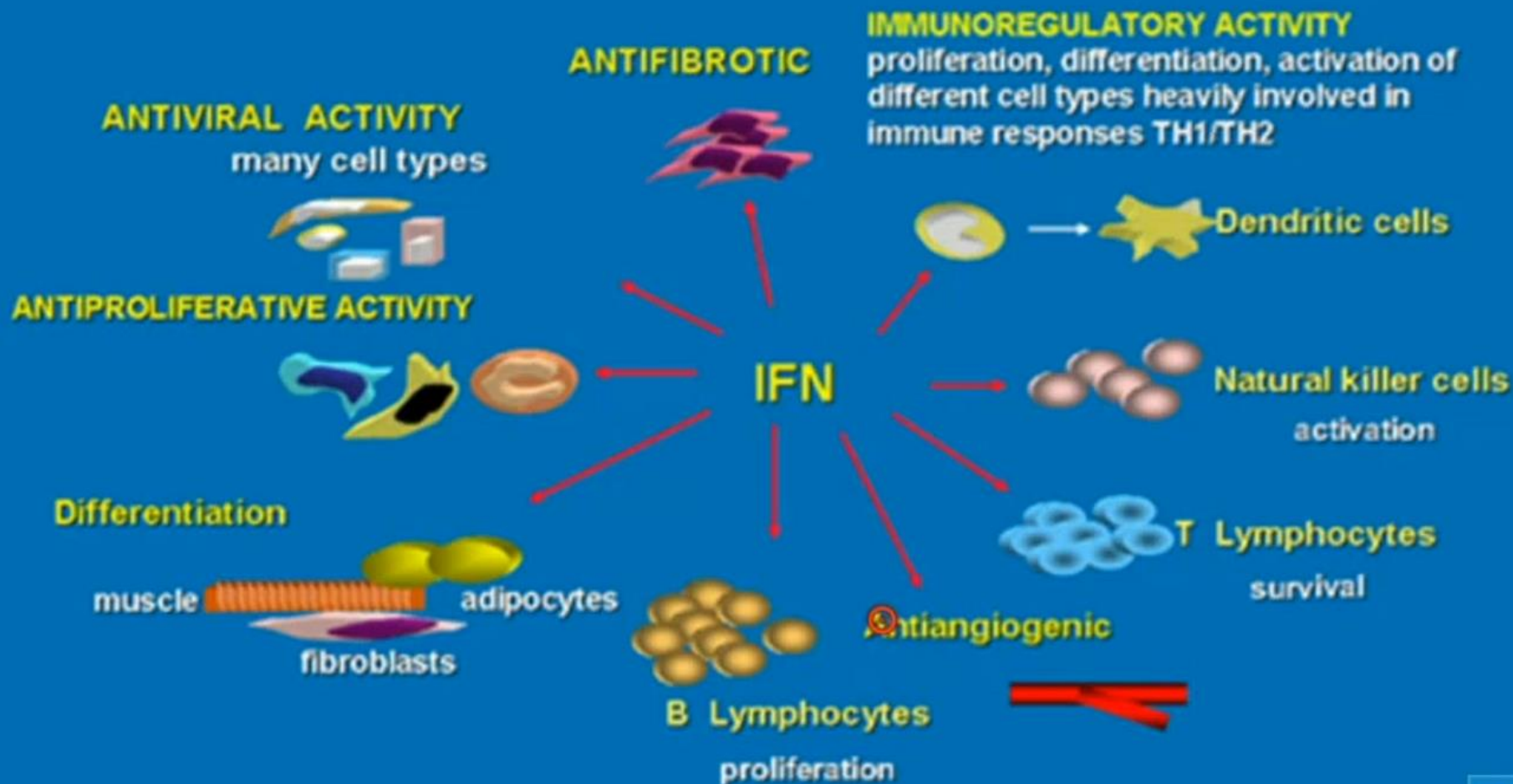
Interférons de type I

→ Les produits de ces gènes ont une **activité antivirale** importante :



- En interférant avec la production des virus,
- En inhibant la synthèse des protéines virales,
- En inhibant la pénétration, le bourgeonnement et la libération d'acides nucléiques viraux.
- Ils améliorent la présentation d'antigène par les CD
- Ils activent les cellules NK

Type 1 Interferons Exhibit Multiple Activities



Les cellules NK : Cinétique de stimulation dans une infection virale

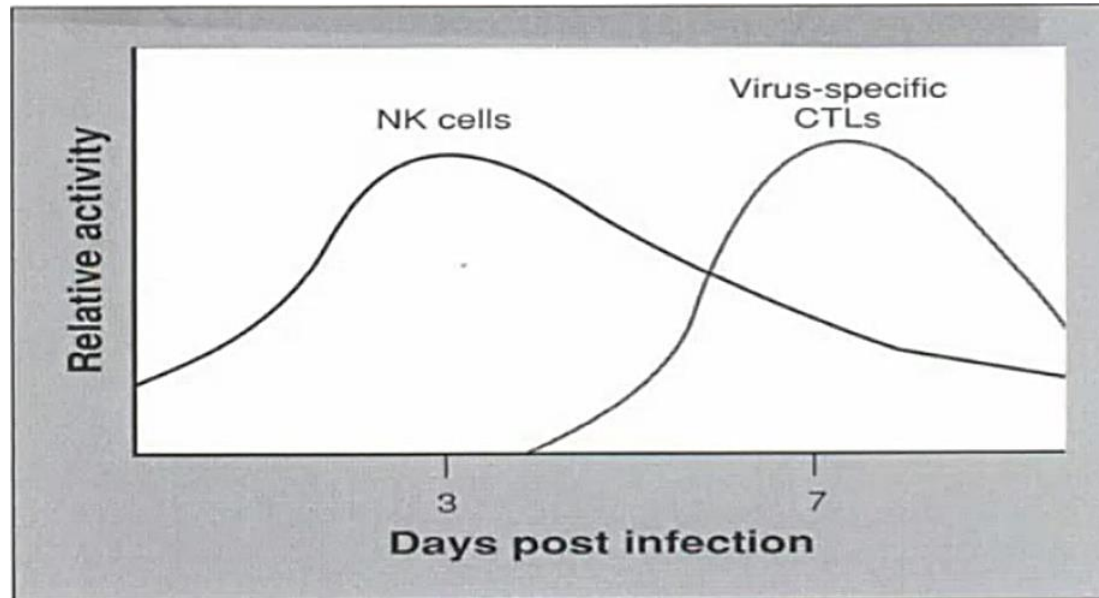
- ❑ **Les cellules NK** sont un élément important de la **réponse innée antivirale**
- ❑ **Toujours prêtes**
 - Pas besoin de sensibilisation
 - Pas de différenciation préalables
- ❑ **Cellules lymphoïde mais**
 - Ni B (pas de BCR ou d'immunoglobuline cytoplasmique)
 - Ni T (pas de TCR)
- ❑ **Cellules reconnaissant**
 - Cellules infectées
 - Cellules tumorales
- ❑ **Ne sont pas des cellules phagocytaires**

□ Lyse spontanée (sans activation Ag) des cellules infectées

- Cytotoxicité naturelle non restreinte
- Réguler par le CMH

□ Mécanismes lytiques

- Protéines contenues dans les granules (perforine, granzyme)



Modèle murin de l'infection par le virus de la chorioméningite lymphocytaire.

- **L'activité des NK est parallèle à la production d'Interférons de type I et atteint un pic au 3^e jour de l'infection**

- **Reconnaissance des cellules transformées ou infectées par un virus, sans TCR ?**
 - **Hypothèse 1** : la cellule NK reconnaît une sorte de PAMP à la surface des cellules
 - **Hypothèse 2** : la cellule NK perçoit l'absence d'antigène du CMH
- La perte des molécules CMH est un moyen utilisé par les cellules tumorales et les cellules infectées par des virus pour échapper au contrôle des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques
- Cela rend ces cellules plus sensibles à l'activité des NK
- L'évolution a conservé les NK aux côtés des lymphocytes T cytotoxiques pour contrecarrer les mécanismes d'échappement des virus

Détournement de la machinerie cellulaire et modulation des mécanismes de défense de la cellule au cours de l'infection aiguë.

Après libération du matériel génétique viral



le brin génomique (ARN+) est traduit en Prot.



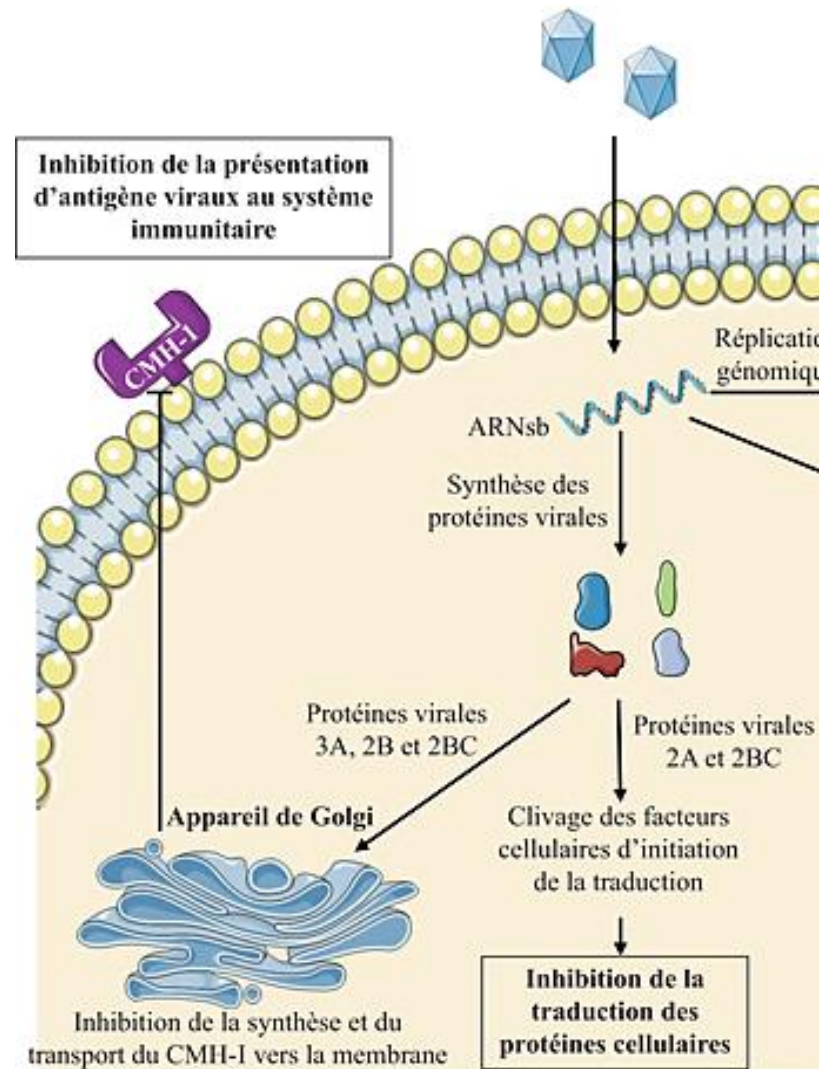
Les protéases virales vont inhiber la traduction des ARNm cellulaires,



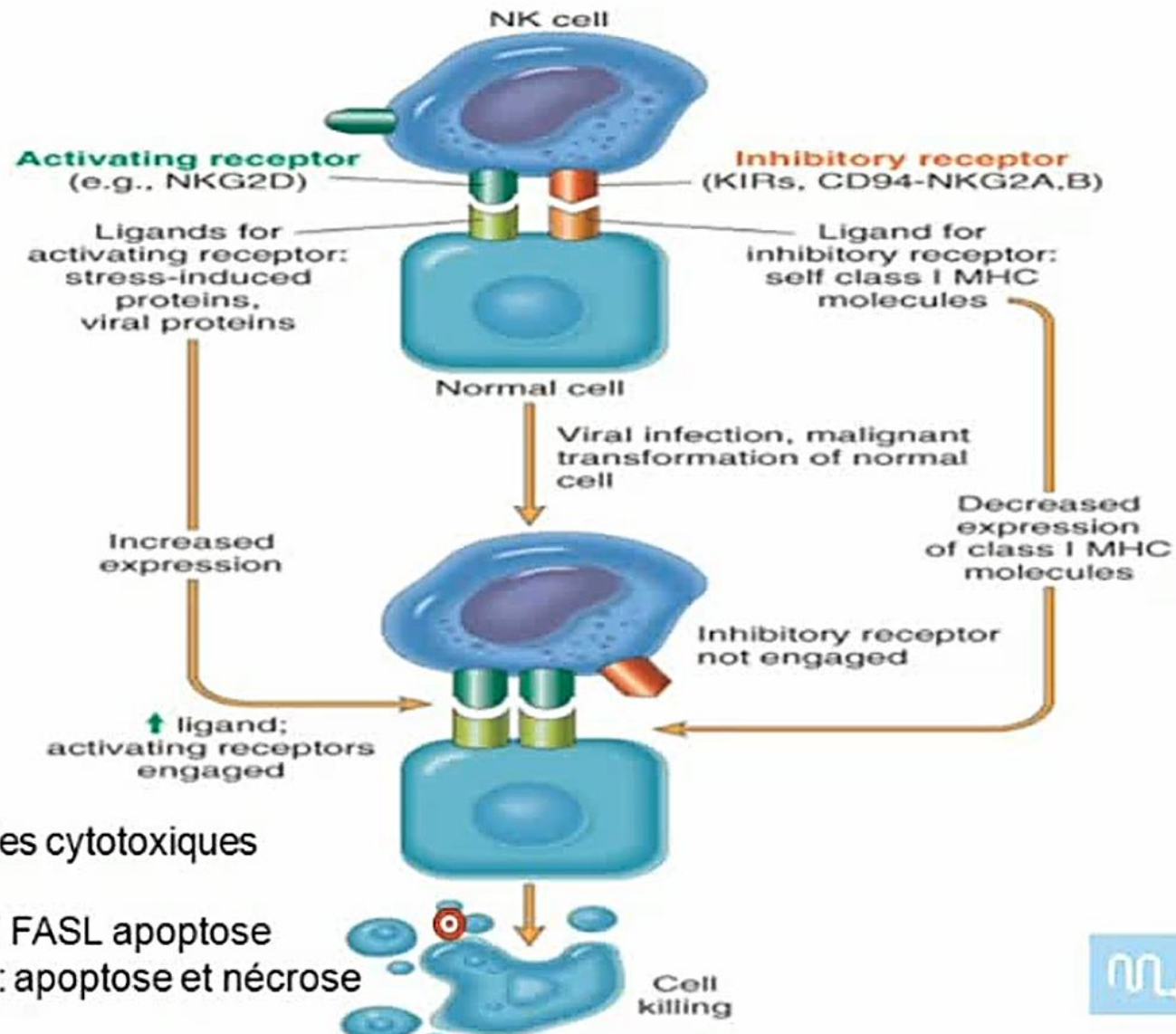
Les protéines virales 3A, 2B et 2BC vont agir sur l'intégrité de l'appareil de Golgi



Bloquer le transport de protéines vers la Mb, notamment les molécules du CMH-I.



La lyse des cellules NK est régulée par des Récepteurs activateurs et des récepteurs inhibiteurs



- Lyse sécrétoire par granules cytotoxiques
- Lyse non sécrétoire : FAS/ FASL apoptose
- Lyse sécrétoire par ADCC: apoptose et nécrose



2.2 L'immunité spécifique antivirale

1. La réponse humorale

❑ Précoce, peut contenir la dissémination du virus

- Neutralisation

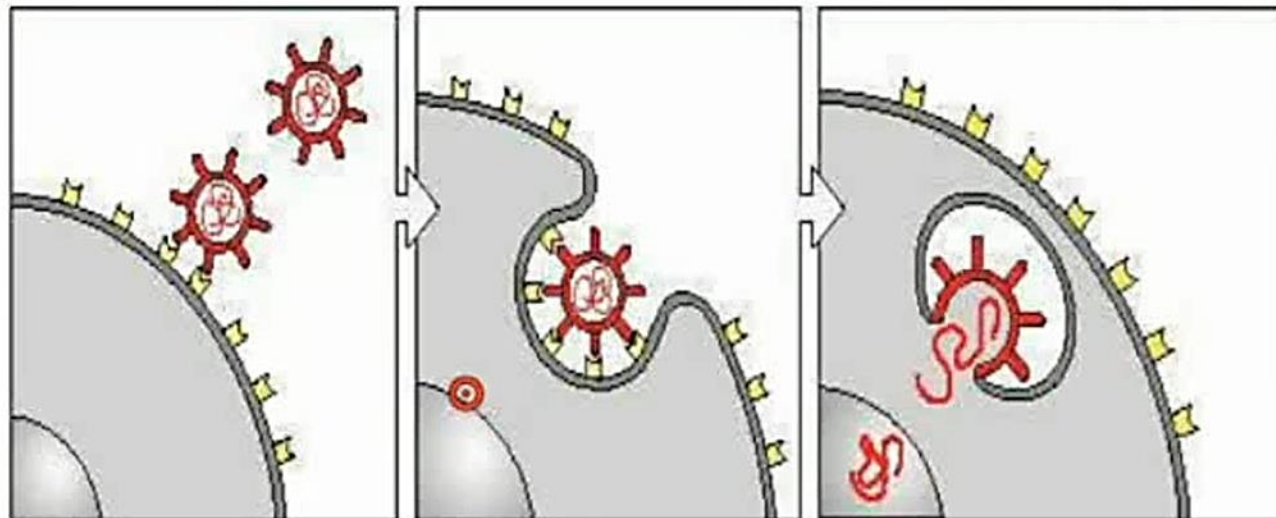
- Inhibition de la fixation du virus aux récepteurs cellulaires,
- Inhibition de la pénétration du virus par fusion de l'enveloppe virale à la membrane plasmique

- Opsonisation

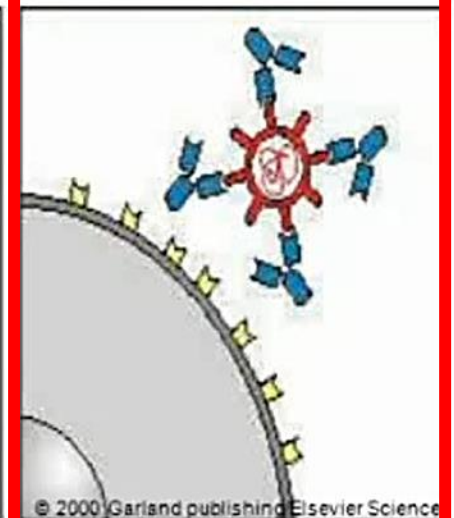
- Augmentation de la **phagocytose**
- Activant le **système du complément** par des complexes Ag-Ac

AC neutralisants

Entrée d'un virus dans une cellule:



Ac bloque interaction Virus / récepteurs:




Neutralisation: Virus, Bactéries, toxines bactériennes
Élimination secondaire des complexes par le système du complément



2.2 L'immunité spécifique antivirale

2. La réaction cellulaire: Plus tardive

- Rôle des LT CD8 cytotoxiques spécifiques reconnaissance de peptides viraux présentés par les cellules infectées en association avec les molécules de CMH de classe I
-> destruction des cellules infectées
- Rôle des LT CD4 auxiliaires de type Th1 pour activer les T CD8 spécifiques 
-> production d'IL-2, IFN- γ , et de TNF
- Atteint son max au 7-10^e jour



Induction de la réponse CTL antivirale par les cellules dendritiques et CD4 Th1

