



Enseignement de Virologie (part. 2)

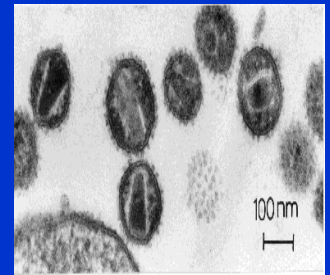
Pr. Y. BAKRI

Plan du cours

Chapitre I : Virus et Immunité

A- Contraction et progression de l'infection virale

- 1- Voies d'entrée et sortie des virus
- 2- Tropisme cellulaire et tissulaire des Virus
- 3- Progression de l'infection virale



B- Immunité antivirale

- 1- Obstacles à l'entrée virale et la réplication précoce
(Moyens de défense non spécifiques)
 - a- Mécanismes de défense précédant l'infection
(Inhibiteurs Non spécifiques, Phagocytose et activation des phagocytes, Cellules NK)
 - b- Mécanismes de défense induits par l'infection
(Fièvre, Inflammation, Interférence virale et Interféron)
- 2- Réponse immunitaire spécifique (Immunité adaptative)
 - a- Facteurs influençant la réponse immune spécifique
(Antigènes viraux, propagation virale, Localisation virale)
 - b- Activation virale de l'immunité
(Immunité humorale, Immunité à médiation cellulaire)

Chapitre II : Virus et cancers

Chapitre III : Virus et traitements

A- Contraction et progression de l'infection virale

1- Voies d'entrée et sortie des virus

(1) infection **des cellules dans une de ces surfaces** :
peau, la muqueuse respiratoire, digestive
tractus génital, et conjonctive.

(2) **traverser la surface,**

* **par traumatisme** : injection, tatouage, piercing,
transfusion / transplantation (hépatite B et C, CMV, EBV, VIH)

* **par morsure** d'un animal ou d'un insecte
(togavirus, flavivirus, réovirus, bunyavirus)

(3) par **transmission congénitale** (des parents).

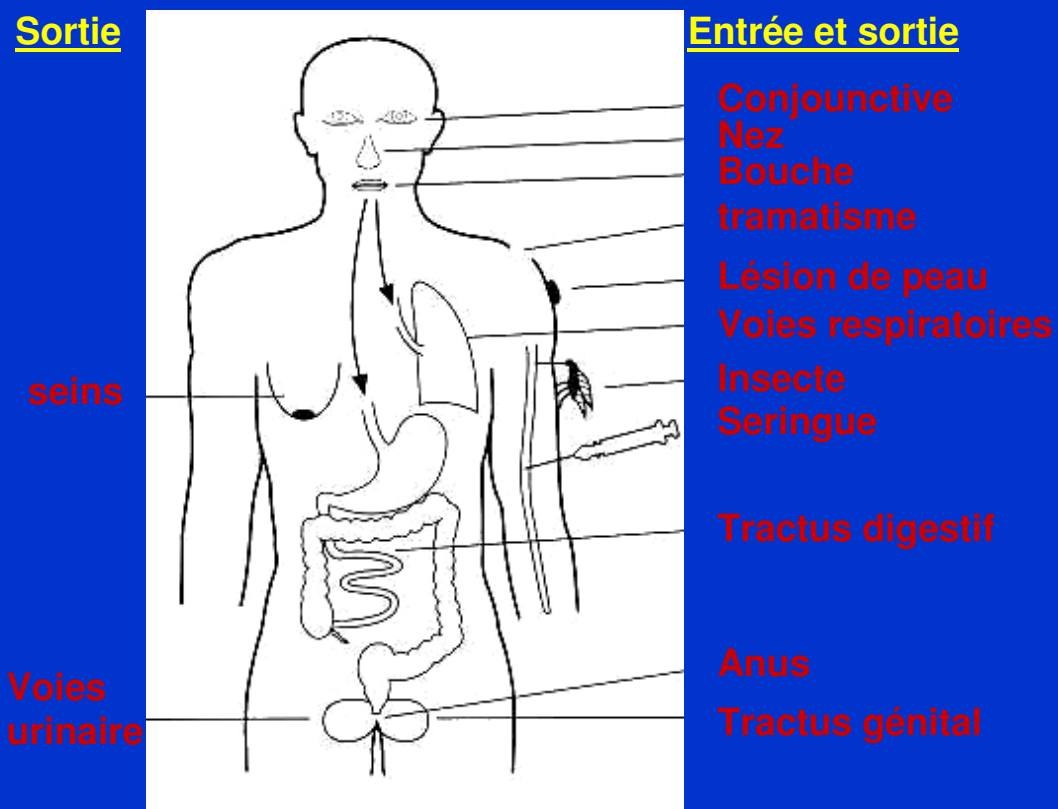


Figure 1. Surfaces du corps utilisées par les virus.

Tableau 1. Voies d'entrée de certains virus

<i>Voie d'entrée</i>	<i>Exemples de virus ou famille de virus</i>
PEAU Petite brèche de la peau ou injection Morsure d'insecte Morsure d'animal	Virus de l'hépatite B et C, VIH, VHS, VEB, CMV Flavivirus, Réovirus (virus de la fièvre du Tic du colorado) Virus de la rage
Voie Génitale	Virus de l'hépatite B et C, VIH, VHS, Pappillomavirus
Voie respiratoire	Virus de l'influenza
Tractus digestif Orale Voie intestinale	EBV, CMV, VHS Réovirus, Adénovirus, Enterovirus, Virus de l'hépatite A, virus de la poliomyélite
Voie Oculaire	VHS, Virus de la vaccine
Excrétion dans les urines	CMV, Virus de l'hépatite B, virus de la rubéole.

2- Tropisme cellulaire et tissulaire des Virus

Les virus ont une affinité pour des tissus spécifiques (**tropisme tissulaire**), déterminé par :

- * susceptibilité sélective des cellules
- * des barrières physiques
- * température et PH local

Virus neurotropes : Les poliovirus (cellules nerveuses)

Virus mucotropes : tractus respiratoire; Les Rhinovirus adaptés aux faibles T° et PH, fortes tensions d'oxygène (rougeole, grippe)

Virus enterotropes : l'intestin, Entérovirus résistent aux enzymes digestives, bile et l'acide.

Virus hépatotropes : (A, B, C, D, E) infectent les cellules du foie.

Virus adénotropes : le VEB (mononucléose infectieuse) certaines tumeurs (carcinome du nasopharynx, lymphome B).

Virus épidermotropes : Herpès : cellules épithéliales, HPV : cellules de la paroi utérine.

Les récepteurs cellulaires : virus rabique (rage) utilise le récepteur de l'acétylcholine sur les neurones.

VHB (récepteur de l'albumine sur cellules du foie).

VEB (CD21 sur les lymphocytes B)

VIH (CD4 sur les lymphocytes T)

3- Progression de l'infection virale

Dans le déroulement de l'infection virale, il existe trois phases:

- **période de latence**, durée variable, l'acide nucléique du virus est incorporé dans la cellule sans lésion morphologique visible.

- **période de stimulation**,

* augmentation du métabolisme cellulaire (accroissement des synthèses d'ADN et de protéines).

Propagation virale et/ou développement de tumeurs (HPV et cancer du col utérin; EBV et carcinome naso-pharyngien).

- **l'effet cytopathogène**

virus aboutit à des lésions dont la forme et le siège sont évocateurs du diagnostic (herpès).

B- Immunité antivirale

1- Obstacles à l'entrée virale et la réplication précoce (Moyens de défense non spécifiques)

a- Mécanismes de défense précédant l'infection

a-1- Barrières Anatomiques

À la surface de l'organisme,

Cellules kératinisées de **l'épiderme** n'ont pas de récepteurs donc résistent à la pénétration des virus sauf en cas de lésion

(morsure animale: virus rabique; piqûre d'insecte: togaviruses).

A la **surface des muqueuses**, la couche de mucus piège les virus et ensuite les éliminent en les excréant.

À l'intérieur de l'organisme,

les barrières anatomiques formées par la couche des **cellules endothéliales** qui séparent les tissus du sang

(ex : barrière hémato-meningée, placentaire et pulmonaire).

a-2- Inhibiteurs Non spécifiques

Un grand nombre **d'inhibiteurs** viraux existent **naturellement** dans les fluides corporels et les tissus.

(lipides, polysaccharides, protéines, lipoprotéines, et glycoprotéines).

+ Inhibiteurs bloquant le récepteur du virus sur la cellule

+ Inhibiteurs de l'attachement du virus aux cellules

+ Inhibiteurs éliminant le virus :

* **les défensines** : peptides anti-microbiens de 29 à 47 acides aminés (cellules épithéliales et les neutrophiles).

Ex: défensines cationiques induisent la formation de pores dans les membranes riches en phospholipides anioniques (chez des virus enveloppés).

+ Inhibiteurs de la réplication virale :

* **Le domaine nucléaire 10 (ND10)** : complexe de protéines qui réduisent ou bloquent la réplication du génome viral dans la cellule.

+ **Inactivation des virus** : l'acide, la bile, et les enzymes du tractus gastro-intestinal inactivent un grand nombre de virus.

a-4 Phagocytose

* Les macrophages et les granulocytes réduisent la virémie (taux de virus dans l'organisme) en éliminant les virus par le mécanisme de **phagocytose**.

* Tous les virus ne sont pas phagocytés, certains sont phagocytés mais peuvent ne pas être inactivés (VIH dans les macrophages.; CMV dans les granulocytes).

En général les macrophages sont plus efficaces contre les virus que les granulocytes.

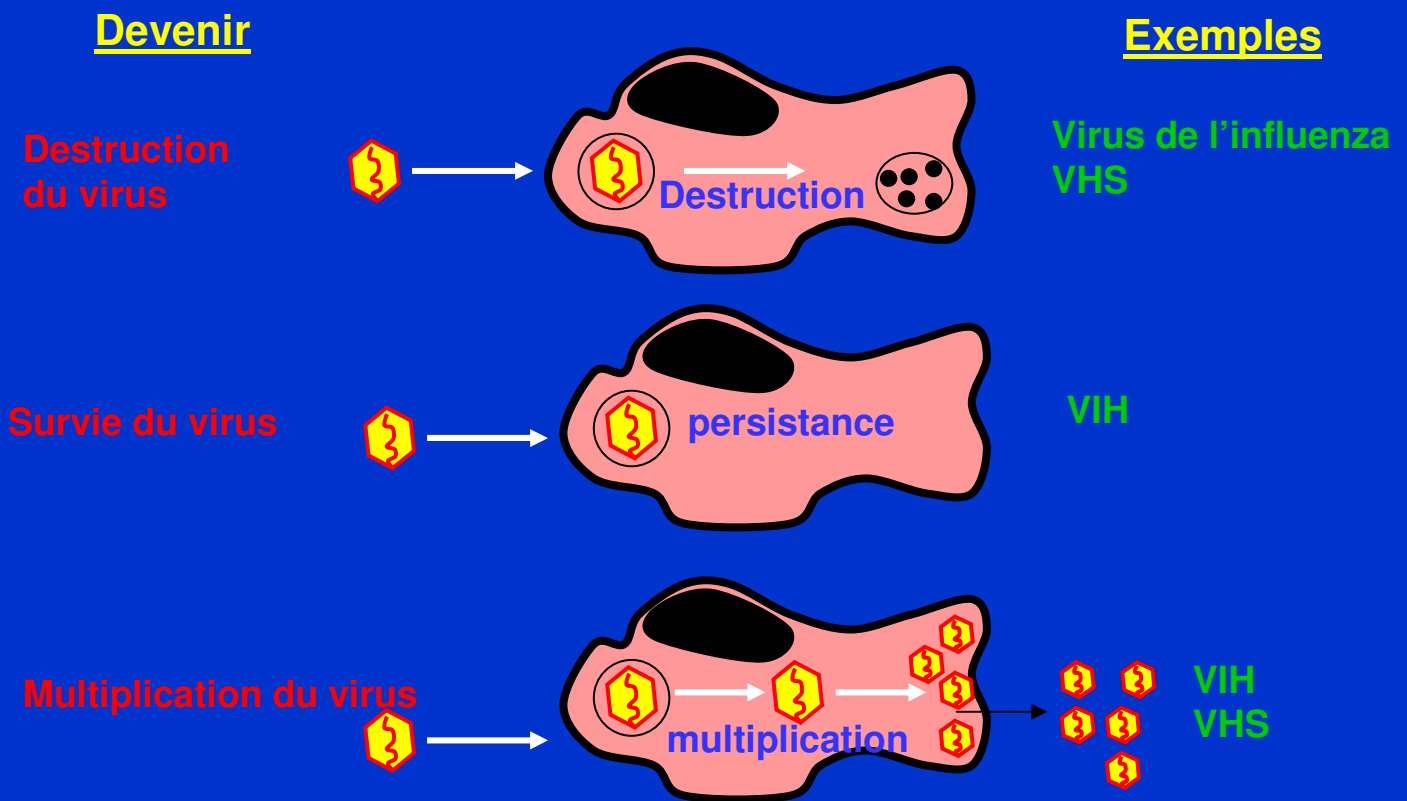


Figure 2. Scénarios possibles après phagocytose de virus.

b- Mécanismes de défense induits par l'infection

b-1 Fièvre

* La fièvre est induite durant l'infection virale par des **pyrogènes** différents indépendamment les un des autres : L'IL-1, l'IL-6, les interférons, la prostaglandine E2, et le TNF.

* Une simple augmentation de 37°C à 38°C peut induire une **inhibition importante** de la réplication virale.

les virus qui répliquent le mieux au cours de la fièvre sont souvent les plus virulents, ceux qui répliquent le moins à ces températures sont les moins virulents (développement des vaccins à base de virus vivants).

* la fièvre **augmente** aussi la **génération** de lymphocytes T cytotoxiques.

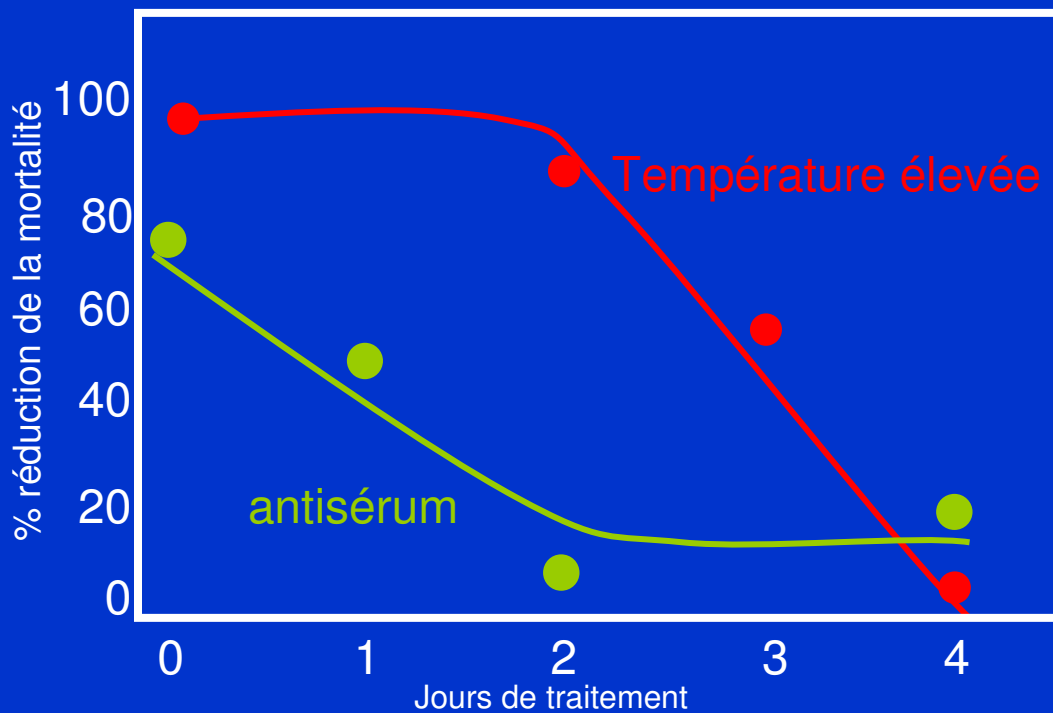
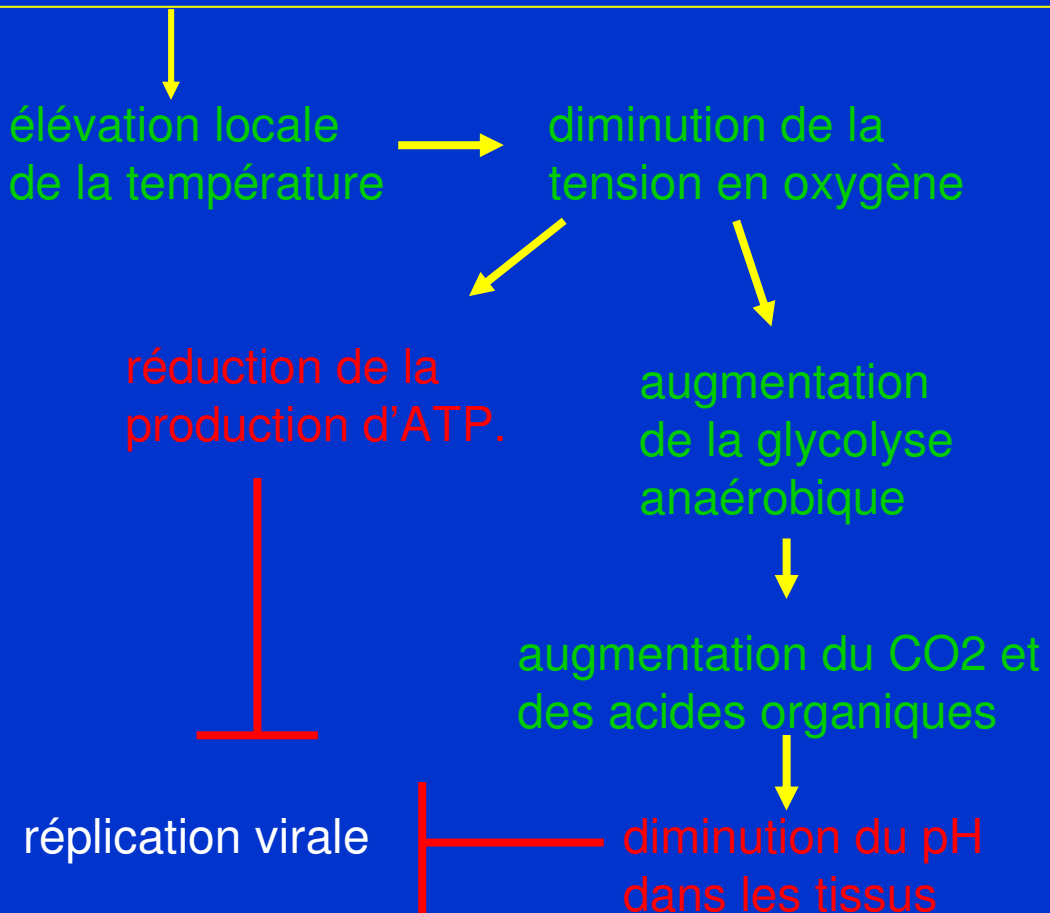


Figure 3. Protection de la souris par une élévation de la température 38°C et un antisérum administré avant et après infection intracérébrale avec un picornavirus.

b-2 Inflammation

L'inflammation induite par l'infection virale active plusieurs voies métaboliques et physico-chimiques qui interfèrent avec la multiplication virale.

Les composantes majeures du processus inflammatoire : **altérations circulatoires, œdème** et **l'accumulation des leucocytes et des prostaglandines**



b-3 Interférence virale et Interféron

Interférence virale

Généralement l'infection par un virus rend les cellules hôtes résistantes à d'autres virus.

* **compétition** pour le **récepteur cellulaire** ou le **contrôle de la machinerie biosynthétique** en général.

Interféron

C'est des cytokines secrétée par des effecteurs immunologiques et réagissent avec les cellules non infectées et les rend résistantes à l'infection.

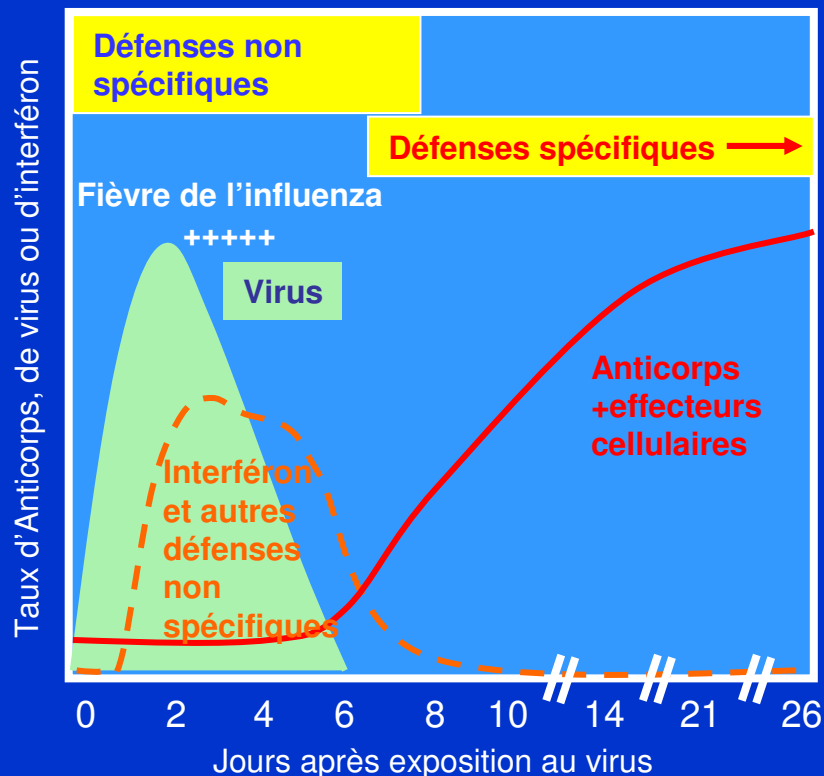
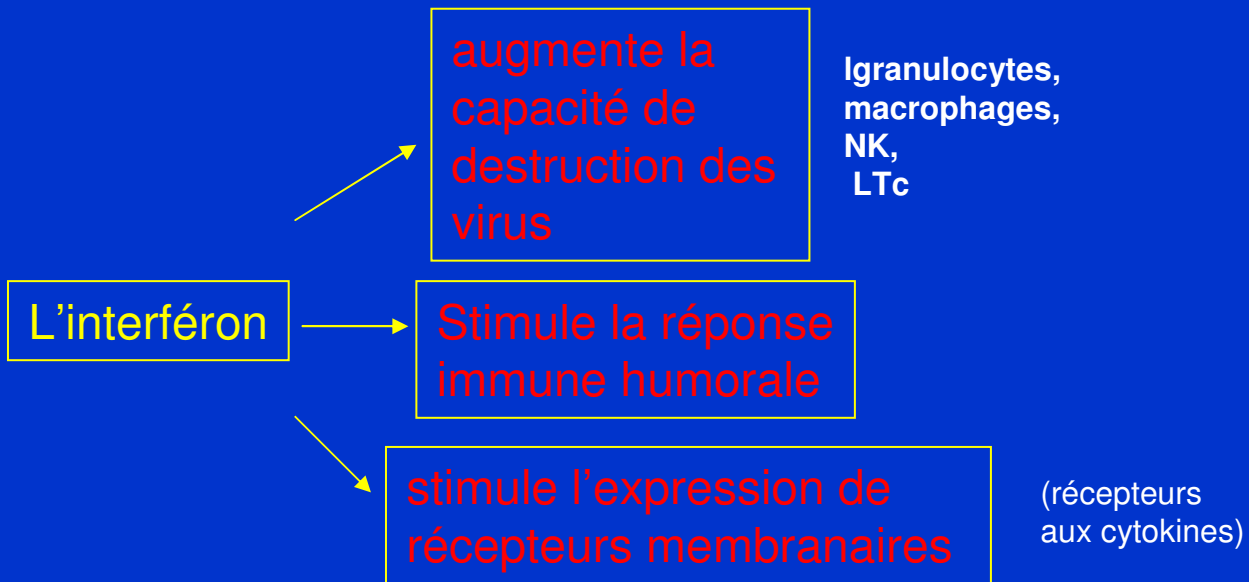


Figure 4. Production de virus d'interféron et d'anticorps durant l'infection par le virus de l'influenza chez l'Homme.

Les défenses non spécifiques barrières anatomiques, inhibiteurs, phagocytose, la fièvre, inflammation et interféron.

Les défenses spécifiques production d'anticorps; effecteurs cellulaires.

* Types d'interférons produits

Trois types d'interférons existent (alpha, bêta, et gamma) de poids moléculaire allant de 16,000 à 45,000. Ces différents interférons sont induits par différents stimuli.

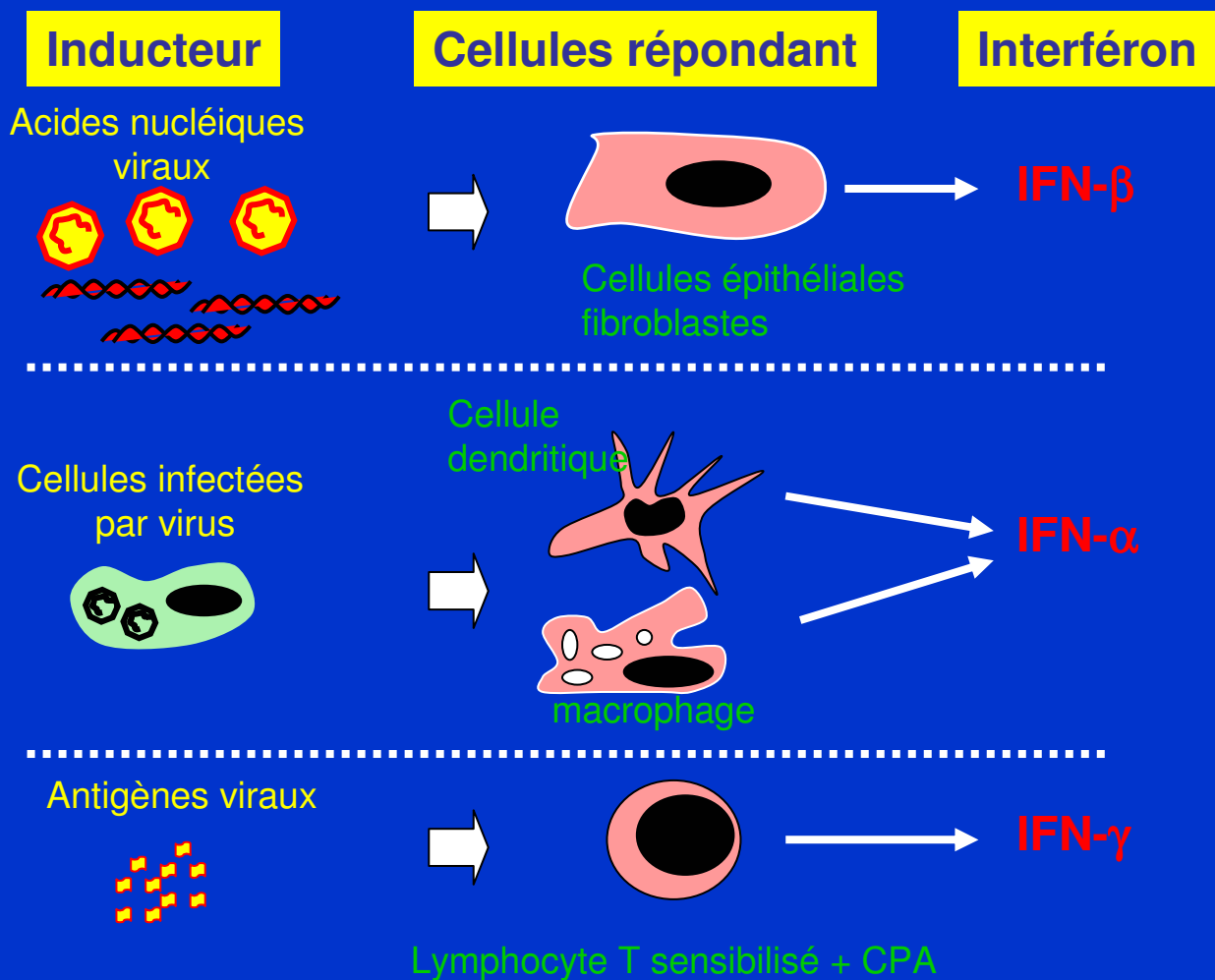


Figure 5. Induction de la production des 3 types d'interféron.

Le système d'interféron est non spécifique car :
(1) différents virus peuvent induire le même type d'interférons.

(2) le même type d'interférons peut inhiber différent virus.

* Mécanismes d'action

L'interféron n'inactive pas directement les virus. Il prévient la réplication virale dans les cellules de l'entourage en interagissant avec des récepteurs spécifiques à leurs surfaces pour induire l'expression des gènes cellulaires qui codent pour les protéines anti-virales

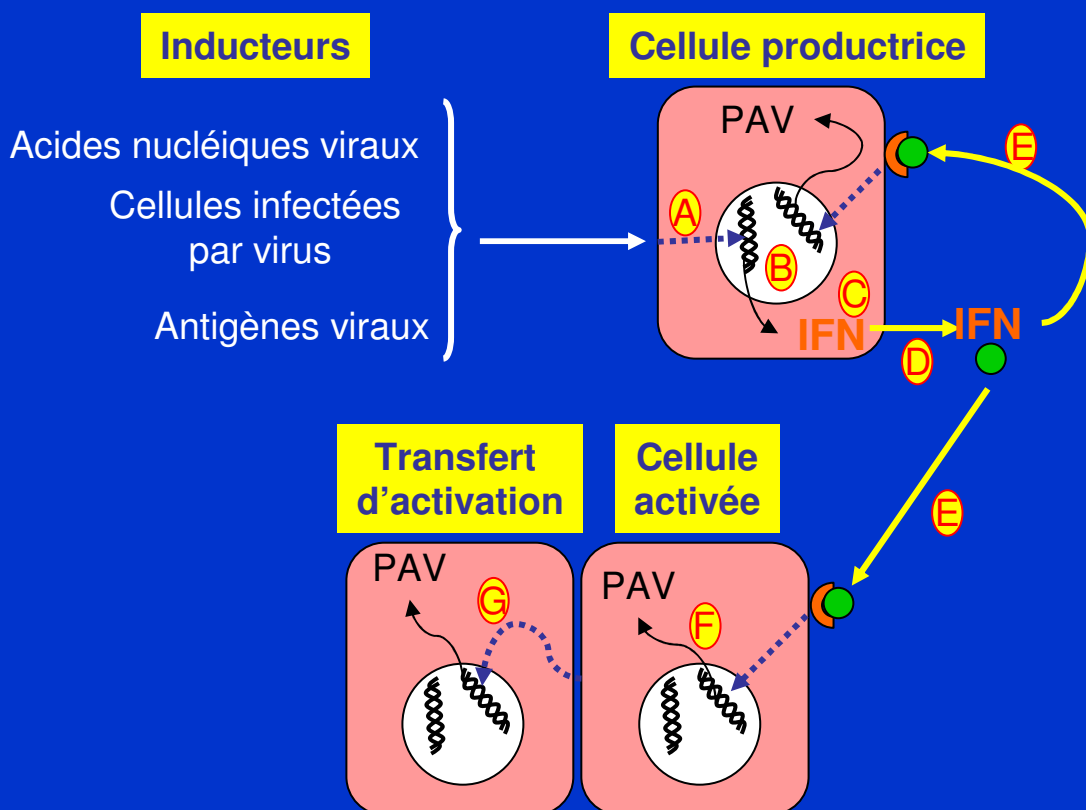


Figure 6. Induction, production et action de l'interféron

- (A) Les agents inducteurs induisent l'interféron.
- (B) Production d'ARNm de l'interféron .
- (C) l'ARNm est traduit en protéine.
- (D) l'IFN est secreté dans le milieu extracellulaire
- (E) l'IFN réagit avec les récepteurs cellulaire.
- (F) l'IFN induit l'expression de protéine antivirale (PAV).
- (G) Les cellules activées stimulent les cellules à leur contact à produire la PAV.

Les protéines antivirales inhibent la multiplication virale en inhibant le cycle viral à différents niveaux

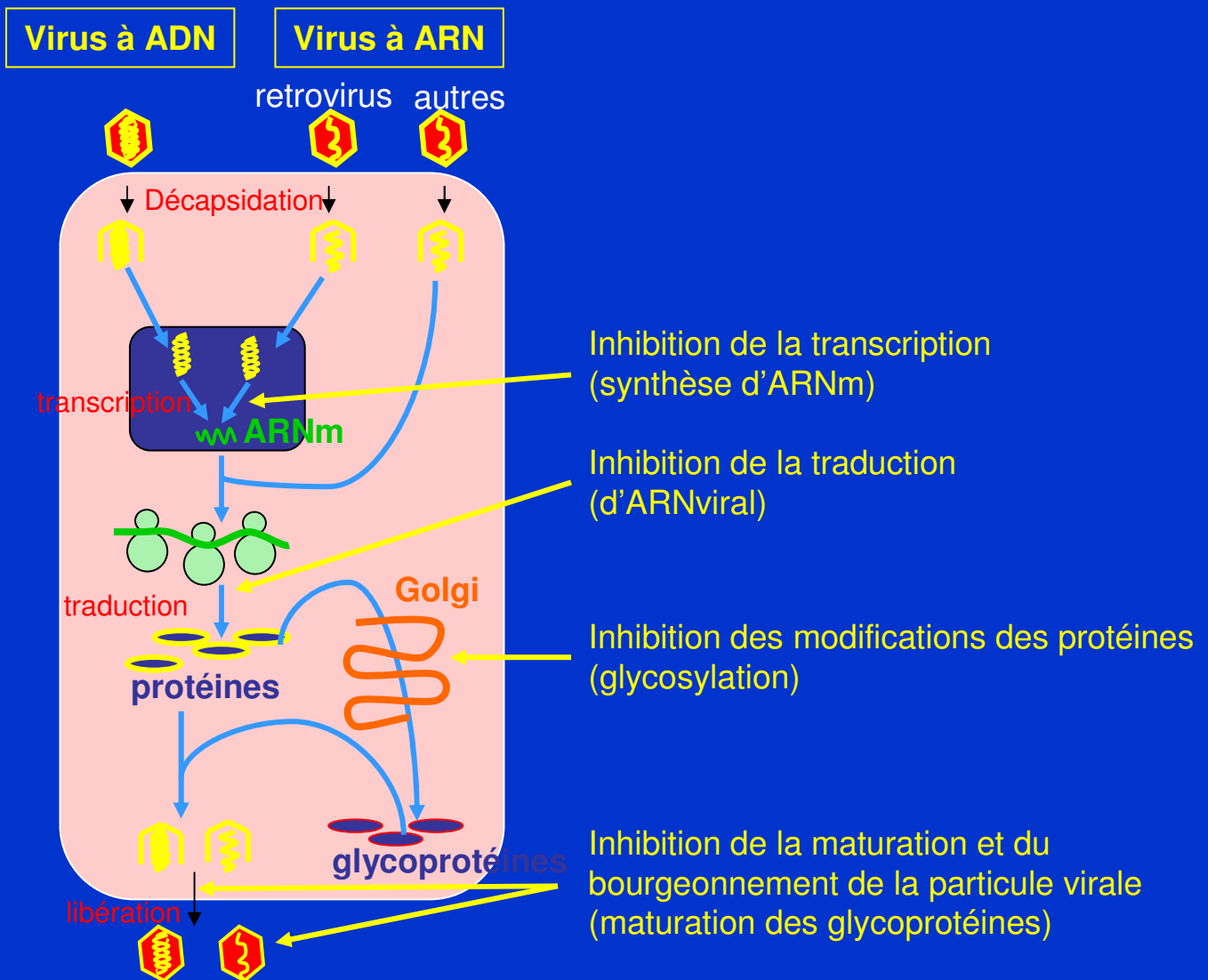


Figure 7. Mécanismes antiviraux de l'interféron

b-4 Cellules NK :

Les **NK** reconnaissent non spécifiquement des cellules infectées et les lysent, leur activité cytotoxique non spécifique est augmentées par l'**IFN- γ** et l'**IL-2** secrétés par les **LT**.

Les **NK** peuvent produire l'interféron lorsqu'elles sont stimulées par le virus ou par les cellules infectées.

2- Réponse immunitaire spécifique (Immunité adaptative)

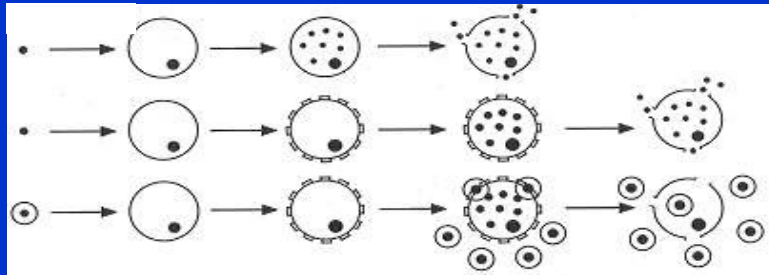
a- Facteurs influençant la réponse immune spécifique

a-1- Antigènes viraux :

Le système immunitaire est activé lorsque les antigènes apparaissent **dans les fluides extracellulaires** ou à la **surface cellulaire**. 3 cas de figures :

Infection cytolytique aigue

majorité des virus enveloppés (Herpes virus, réovirus)



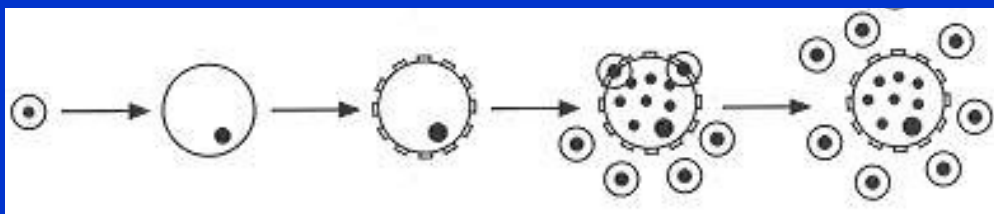
L'immunité à médiation cellulaire contrôle la propagation locale de ce type d'infection.

Infections persistantes

Les particules virales sont libérées de manière continue et les cellules expriment les antigènes viraux à leur surface mais ne sont pas détruites par l'infection.

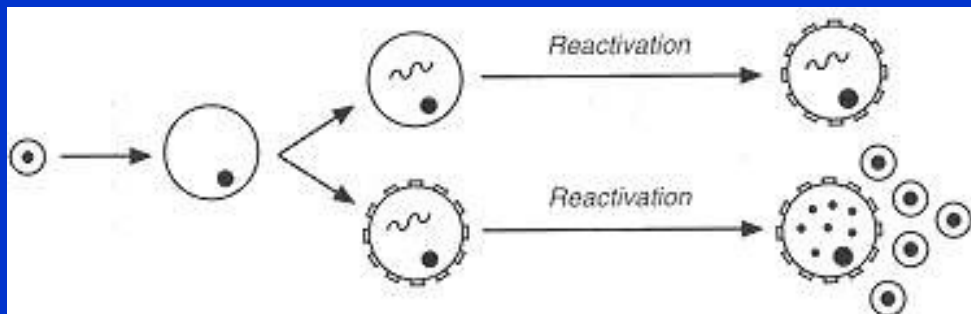
cas de certains virus à ARN (retrovirus).

Les virus à ADN n'induisent pas d'infection persistante.



Infections latentes

Les cellules infectées expriment les antigènes viraux à leur surface. Plusieurs mois ou années le virus peut être réactivé dans les cellules et induire la maladie (comme le cas de l'Herpes dans le système nerveux) **les cellules qui sont infectées et qui n'expriment pas les antigènes viraux ne sont pas reconnues par le système immunitaire.**



a-2- propagation virale :

L'infection virale induit une réponse immune selon le mode de propagation virale.

(1) Propagation locale : confinée aux muqueuses ou aux organes (épithélium respiratoire : rhinovirus)

(2) propagation primaire par le sang : le virus est inoculé directement dans le sang (ex : transmis par insectes).

(3) propagation secondaire par le sang : l'infection initiale se fait dans les surfaces muqueuse puis se propage dans le sang (ex : poliomyélite).

(4) propagation par le système nerveux : par exemple le virus de l'herpes et le virus rabique.

a-3- Localisation virale :

Les infections locales au niveau des **surfaces muqueuses respiratoires** ou **gastro-intestinal** peuvent induire des **réponses immunes locales à médiation cellulaire et humorale** (surtout des **IgA**) sans induire nécessairement une réponse immunitaire systémique.

L'inverse est aussi vrai, une immunité systémique ne mène toujours pas à une immunité muqueuse locale.

b- Activation virale de l'immunité

b-1 Les réponses immunes anti-virales sont multiples

Défense de l'hôte	Temps d'apparition	effecteurs	Cibles
Réponses non spécifiques	Heures	Fièvre Phagocytose Inflammation Activité NK Interféron	Réplication virale Virus Réplication virale Cellules infectées Réplication virale
Immunité à médiation cellulaire	Quelques jours	LTcytotoxiques Macrophages activés Cytokines	Cellules infectées Virus, Cellules infectées Cellules infectées+ immunomodulation
Réponse humorale	Quelques jours	ADCC AC AC + Complément	Cellules infectées Virus, Cellules infectées Virus, Cellules infectées

b-2 Immunité humorale:

b2-1 Lymphocytes B

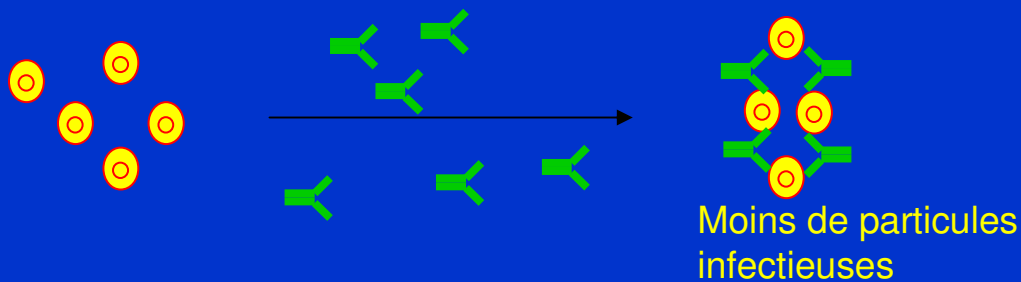
Les lymphocytes B répondent aux antigènes viraux induits par immunisation ou pas infection.

Les anticorps agissent contre les virus d'abord par fixation et neutralisation ensuite en dirigeant la lyse des cellules infectées par le complément ou par les cellules tueuses.

* Réactions médiatees par les anticorps

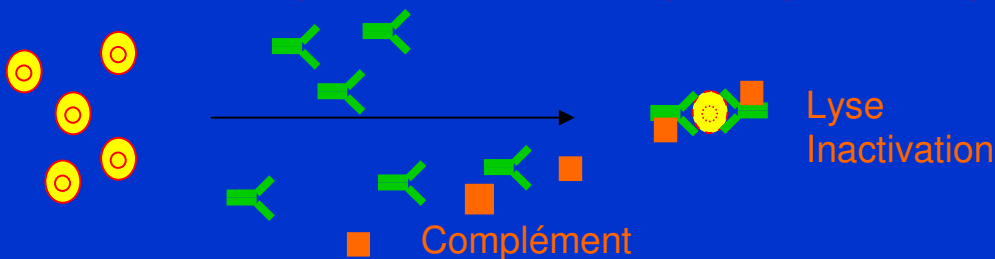
+ Neutralisation de l'infection virale :

1- Neutralisation des particules virales par agrégation

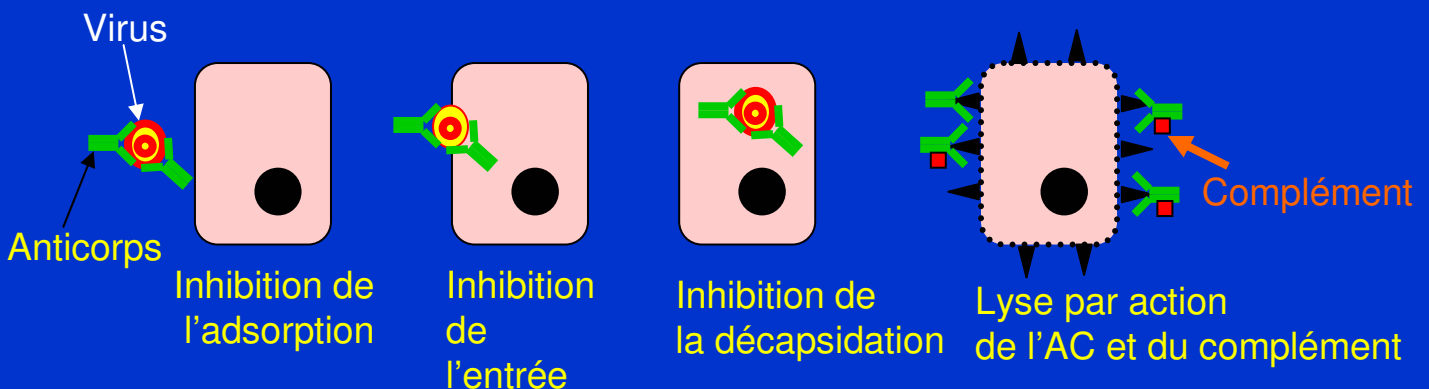


Virus	Anticorps	Effet
-------	-----------	-------

2- Neutralisation des particules virales amplifiée par le complément



3- Neutralisation de l'infection des cellules par le virus



Les **Anticorps** sont **plus efficaces** contre les virus dans les **fluides corporels** et dans les **surfaces muqueuses** où le virus est **exposé à l'anticorps pour de longues périodes** avant de s'échapper dans les cellules.

virus se propageant par virémie (sang) éliminés par faibles concentrations en Anti-corps.

fortes concentrations en Anti-corps nécessaires pour prévenir la propagation des virus n'utilisant pas le sang (ex : virus de l'herpès le virus rabique).

+ Facilitation de la phagocytose :

Les anticorps augmentent la phagocytose des virus auxquels ils sont adsorbés. On distingue 3 types d'interactions:

- @** Fixation directe de l'anticorps à la surface cellulaire
- @** Fixation du complexe anticorps-complément au récepteur FC
- @** Fixation du complexe antigène-anticorps-complément par le récepteur C3b.

B2-2 Complément:

Le Complément augmente la phagocytose des virus c'est le phénomène d'**opsonisation** par le complément ou par le complément lié aux Ac.

Le complément peut aussi neutraliser le virus en augmentant l'**agrégation** des virus via les Ac.

b3- Immunité à médiation cellulaire

Implique les lymphocytes T, l'ADCC, les macrophages, les NK et les cytokines.

b3-1 Lymphocytes T

Les plus importants sont les LT cytotoxiques qui éliminent les cellules infectées ou transformées par des virus.

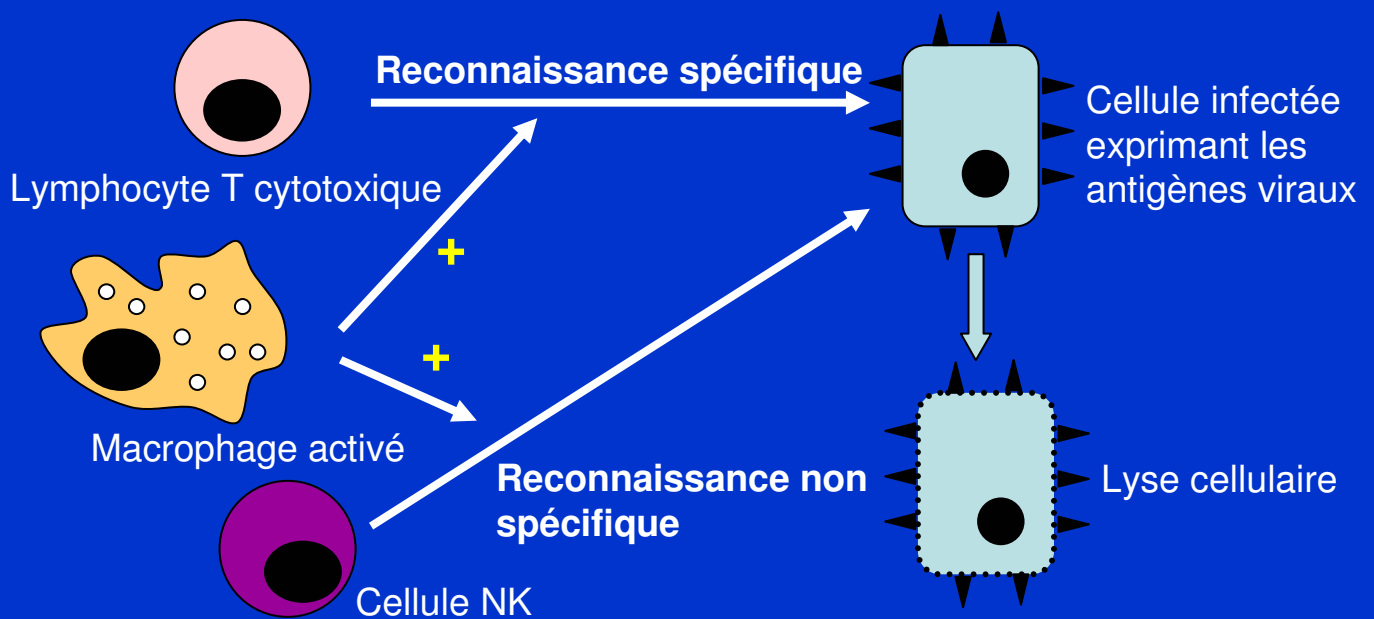
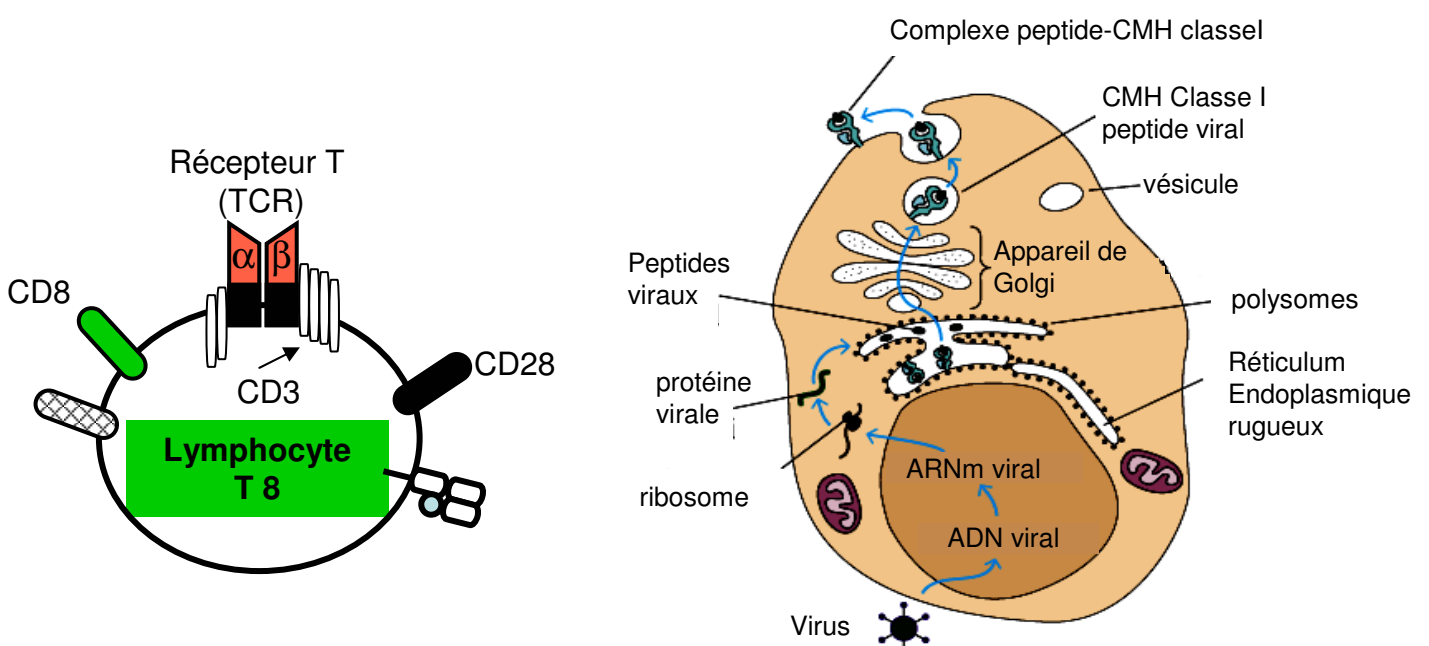


Figure 11. Lyse des cellules infectées par les effecteurs cytotoxiques.



b3-2 ADCC (cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant des Ac)

Les leucocytes ayant cette activité expriment le récepteur au fragment Fc des Ac à leur surface.

La reconnaissance de la portion Fc, par les LTc, les NK, les macrophages, et les neutrophiles des IgG fixées à la surface des cellules infectées résulte en la lyse des cellules infectées.

L'ADCC est plus efficace que la lyse par le complément parce qu'elle nécessite moins d'Ac.

b3-3 Macrophages

Les macrophages sont importants aussi bien dans l'immunité spécifique et non spécifique contre les infections virales.

---> induction des réponses T et B.

Les virus stimulent les macrophages à produire des cytokines (monokines) qui peuvent réduire la réplication virale.

* l'interféron (IFN- α) inhibe la multiplication virale directement en rendant les cellules résistantes à l'infection ou indirectement en activant les cellules NK

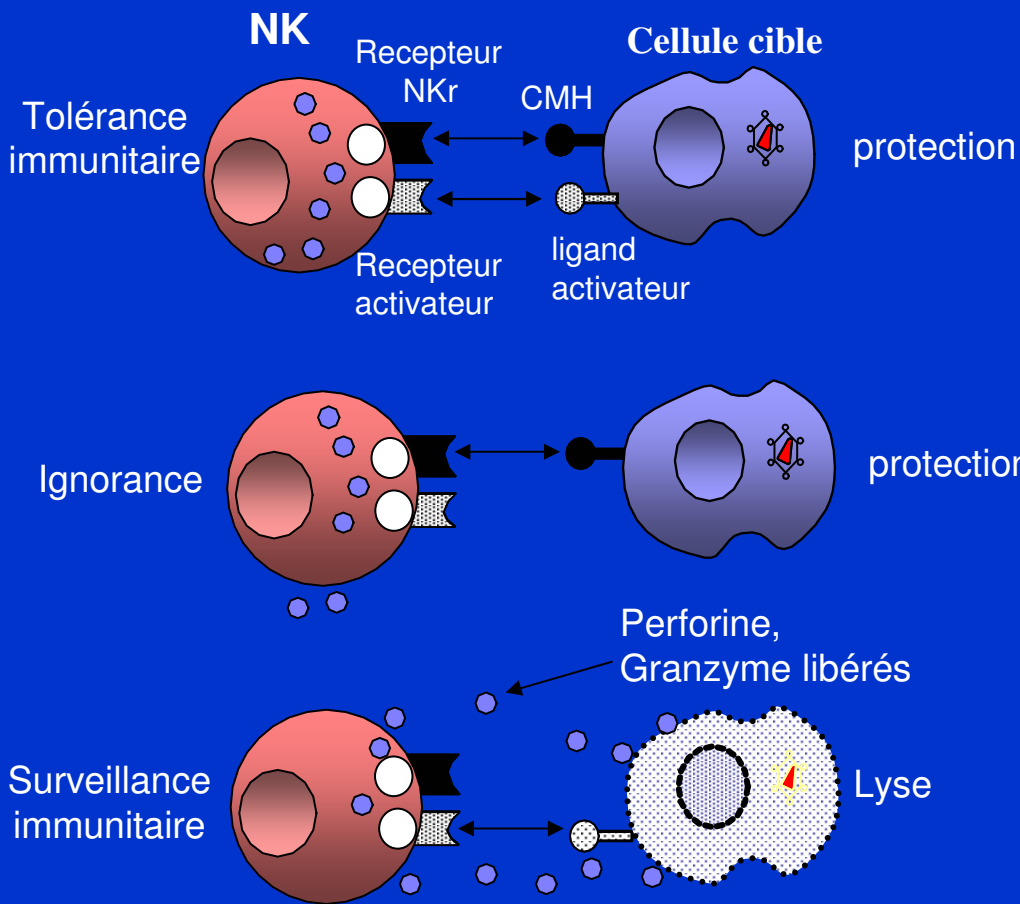
*L'interleukine 1, produite par les macrophages, peut interférer avec la multiplication virale de différentes manières :

- (1) induit la production de l'IL-2 par les LT. L'IL-2 induit la production d'IFN- γ , qui peut induire les (IFN- α) et (IFN- β).
- (2) induit la production de l'IFN- β par fibroblastes cellules épithéliales.
- (3) induit la fièvre qui inhibe la réplication virale.
- (4) augmentent la cytolysse des cellules infectées.
- (5) induit la production du facteur de nécrose tumorale (TNF), qui inhibe la multiplication virale directement ou indirectement en induisant l'interféron et autres cytokines aboutissant à l'augmentation de l'inflammation de la phagocytose et l'activité cytotoxique.

b3-4 Cellules NK

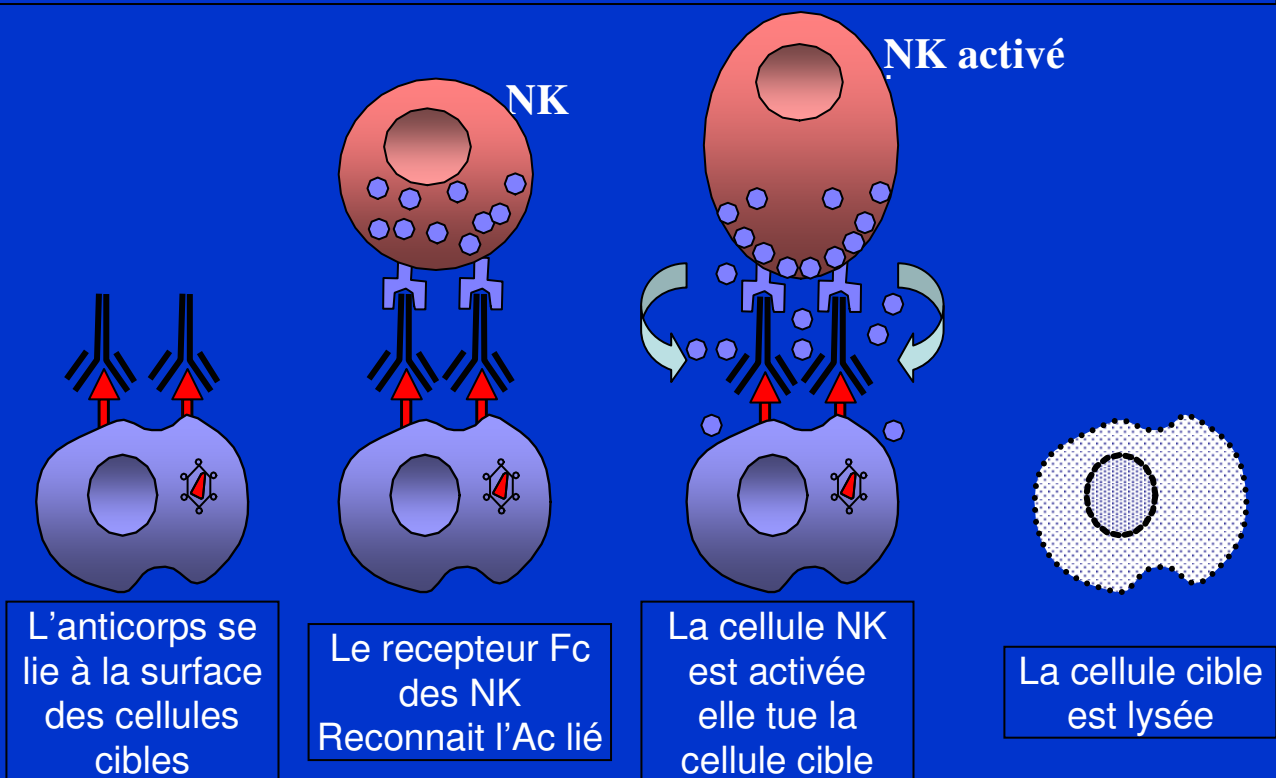
Les cellules NK sont des cellules larges avec des granules et expriment le récepteur FC. Elles ont donc une activité ADCC.

Les NK sont différents des LTc parce qu'elles ne sont pas restreintes par le CMH et donc n'ont pas une spécificité immunologique conventionnelle.



Les cellules NK reconnaissent des récepteurs à la surface des cellules infectées ou des cellules tumorales. Ces cellules ont en général une expression réduite des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) les NK.

Les cellules NK tuent aussi les cellules infectées par ADCC parcequ'elles expriment les récepteurs au fragment constant des immunoglobulines, ces dernières se fixent à la surface des cellules infectées.



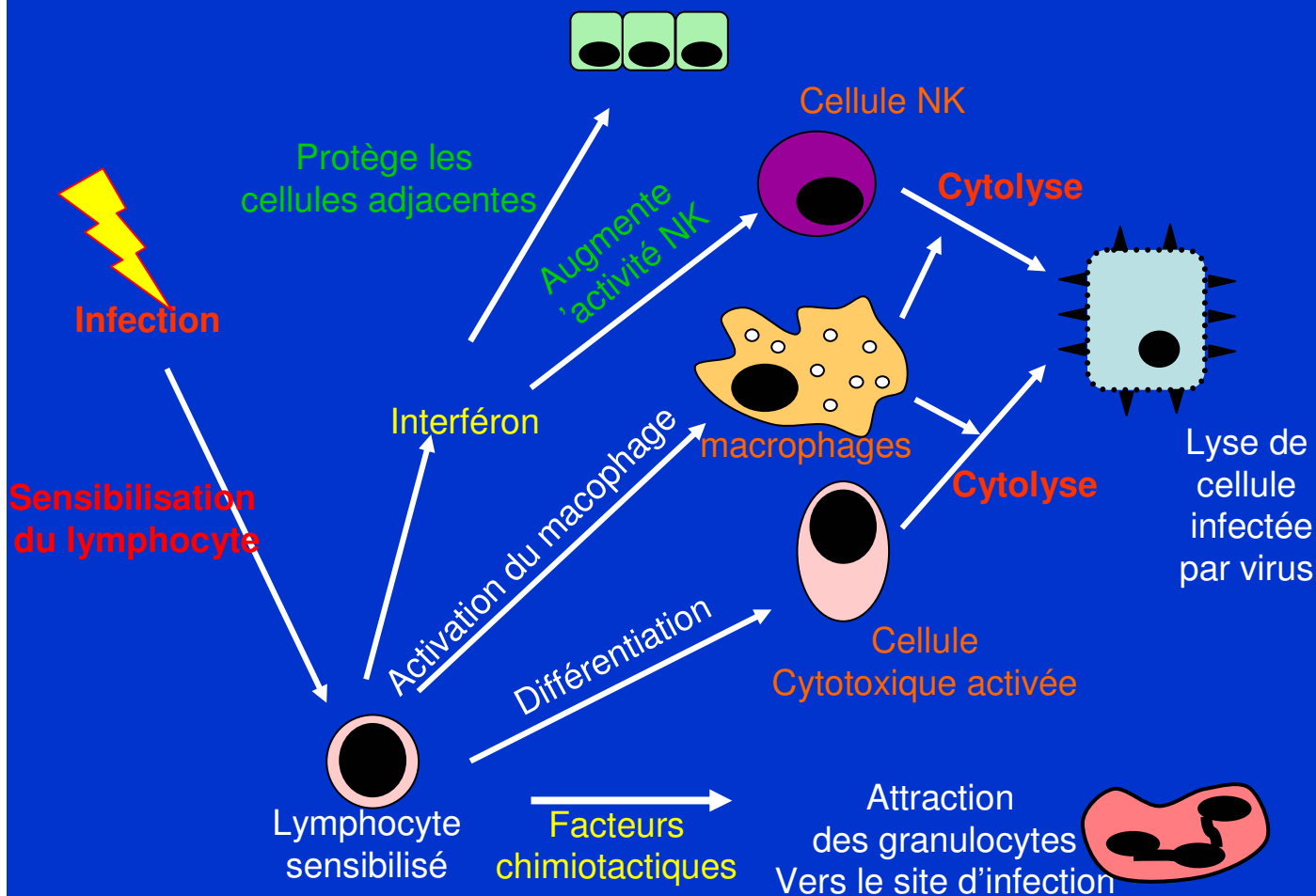


Figure 12 . Réponse à médiation cellulaire.

Médiateurs solubles : interféron, facteurs chimiotactiques et cytokines.

Médiateurs cellulaires : Lymphocytes T cytotoxiques, macrophages, cellules NK et granulocytes.



Enseignement de Virologie (part. 2)

Pr. Y. BAKRI

Plan du cours

II- Virus et cancer

A- Pouvoir oncogène et pouvoir transformant d'un virus

B- Interaction du génome viral et du génome cellulaire

(Persistance du génome viral - Conformation du génome viral- Gènes viraux transformants)

C- Mécanismes généraux de la prolifération cellulaire normale et tumorale

(Prolifération cellulaire normale - Processus tumoral- Comment interviennent ces oncogènes et anti-oncogènes)

D- Les virus oncogènes

(Virus à ARN - Virus à ADN)

Le cancer découle d'un **dérèglement** du **programme génétique** de la cellule.

Un nombre restreint de **gènes** intervenant dans la **multiplication cellulaire** est le sujet de **mutations**.

Dans les cancers on assiste à une **prolifération cellulaire irréversible** et une dissémination métastatique qui aboutit à la mort de l'organisme.

On distingue des cancers induits par :

- * **Agents physiques (rayons UV, rayons X, radioactivité),**
- * **Agents chimiques (goudrons),**
- * **virus**

A- Pouvoir oncogène et pouvoir transformant d'un virus

1- Pouvoir oncogène

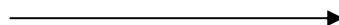
Capacité d'un virus à induire la formation de tumeur de manière reproductible

Ces virus sont appelés virus oncogènes du grec oncos = tumeur).

Le premier virus oncogène a été découvert en 1911 par le docteur Rous, il lui a donné le nom du virus de sarcome de Rous (RSV**).**

expérience

prélèvement de tumeur chez un poulet



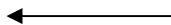
broyage



filtrat



inoculation du filtrat à un autre poulet



apparition de tumeur chez l'animal sein

filtrat contient un virus oncogène

2- Pouvoir transformant

La majorité des **virus oncogènes** sont capables d'**induire** dans les **cellules seines** en culture l'apparition des propriétés des cellules cancéreuses = **transformation cellulaire**

Caractérisée par :

A -perte de l'inhibition de contact

B - modification de la surface cellulaire

- perte de certains récepteurs d'hormones
- présence de néoantigènes

C - caractéristiques biochimiques

- augmentation de la synthèse de protéases
- désorganisation du cytosquelette
- dérégulation de la synthèse de protéines fœtales

D - autres caractéristiques

- apparition d'anomalies chromosomiques
- absence de vieillissement.

Les virus oncogènes n'ont d'effet transformant que sur les cellules non permissives = incapables de répliquer complètement le virus

(exemple : les cellules d'une espèce différente de l'hôte normal).

Dans ces cellules l'infection est limitée aux premières étapes de la réplication virale (réplication dite abortive).

B- Interaction du génome viral et du génome cellulaire

**Que devient le virus oncogène
une fois dans la cellule ?**

Y'a-t il persistance des protéines virales ?

Y'a-t il persistance des acides nucléiques viraux ?

**Le virus induit-il une modification permanente d'un
gène cellulaire sans rester dans la cellule ?**

**Certains virus Herpès peuvent avoir comme
cible des séquences cellulaires préexistantes et
potentiellement oncogènes, ces virus peuvent
induire leur expression qui est normalement
réprimée (dépression).**

**Le mécanisme de persistance du
génom viral est le plus fréquent.**

1- Persistance du génome viral

Le génome viral persiste t-il en entier ou bien une fraction suffit-elle à transformer une cellule normale en cellule cancéreuse ?

Persistance du génome viral en totalité :

Ex : Lignées transformées par des rétrovirus

* on peut isoler les virus correspondants

les cellules peuvent produire des particules virales infectieuses.

Persistance partielle du génome viral :

Ex : le cas des adénovirus.

* les cellules transformées par les adénovirus ne produisent pas de particules virales.

* Les cellules n'ont gardé qu'un fragment du génome viral contenant l'information transformante.

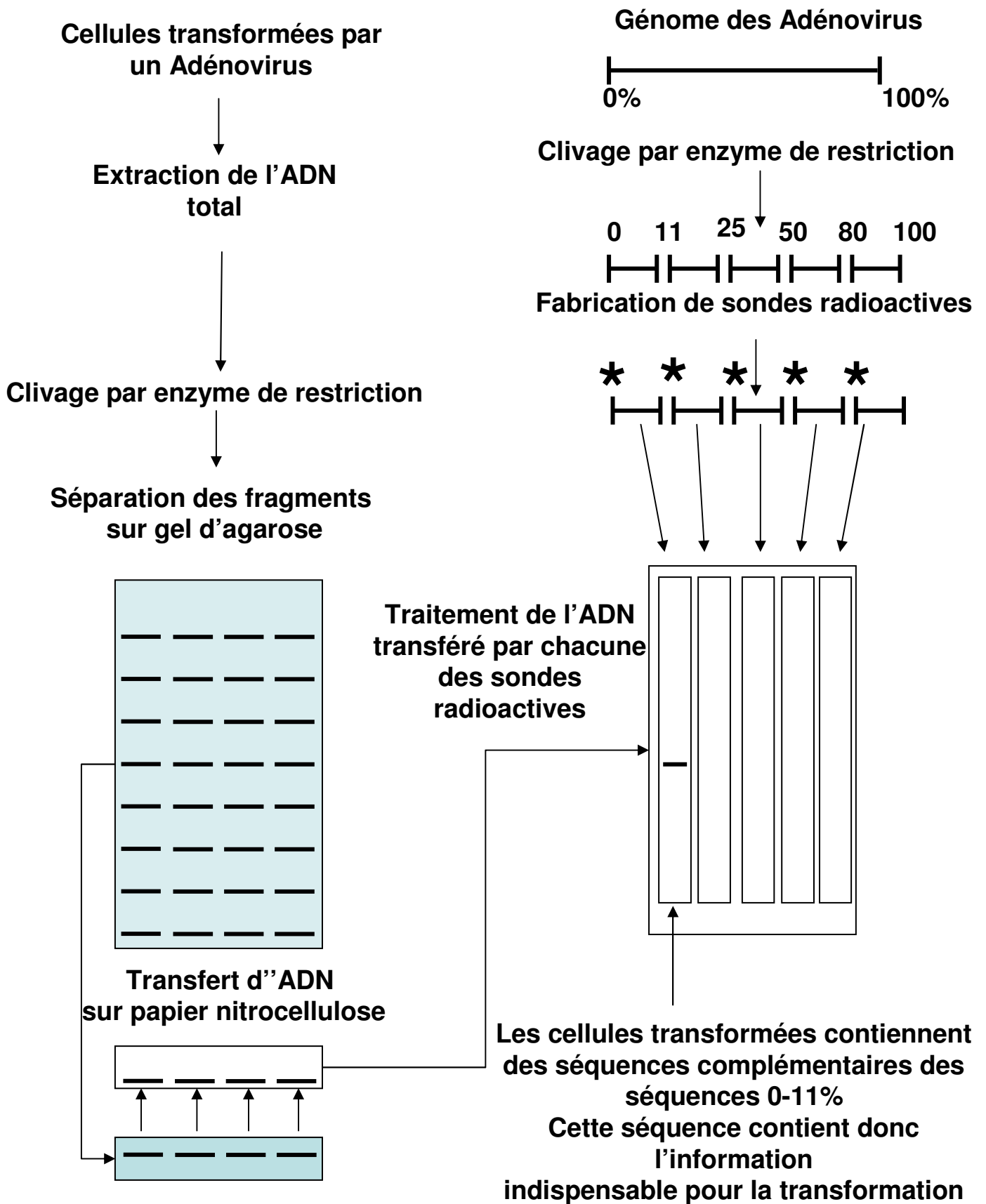


Figure 1 : Principe de la mise en évidence par hybridation moléculaire des séquences virales au sein des cellules transformées

2- Conformation du génome viral

* **Sous forme intégrée au génome cellulaire**

L'ADN du SV40 (virus simien 40)

•* **Libre sous forme d'épisome (extrachromosomique).**

•L'ADN du virus Epstein-Barr non intégré au génome des lymphocytes B.

La plus part des virus oncogènes

s'intègrent dans des séquences

d'ADN cellulaire différentes

--→ Au niveau des régions actives du

génome

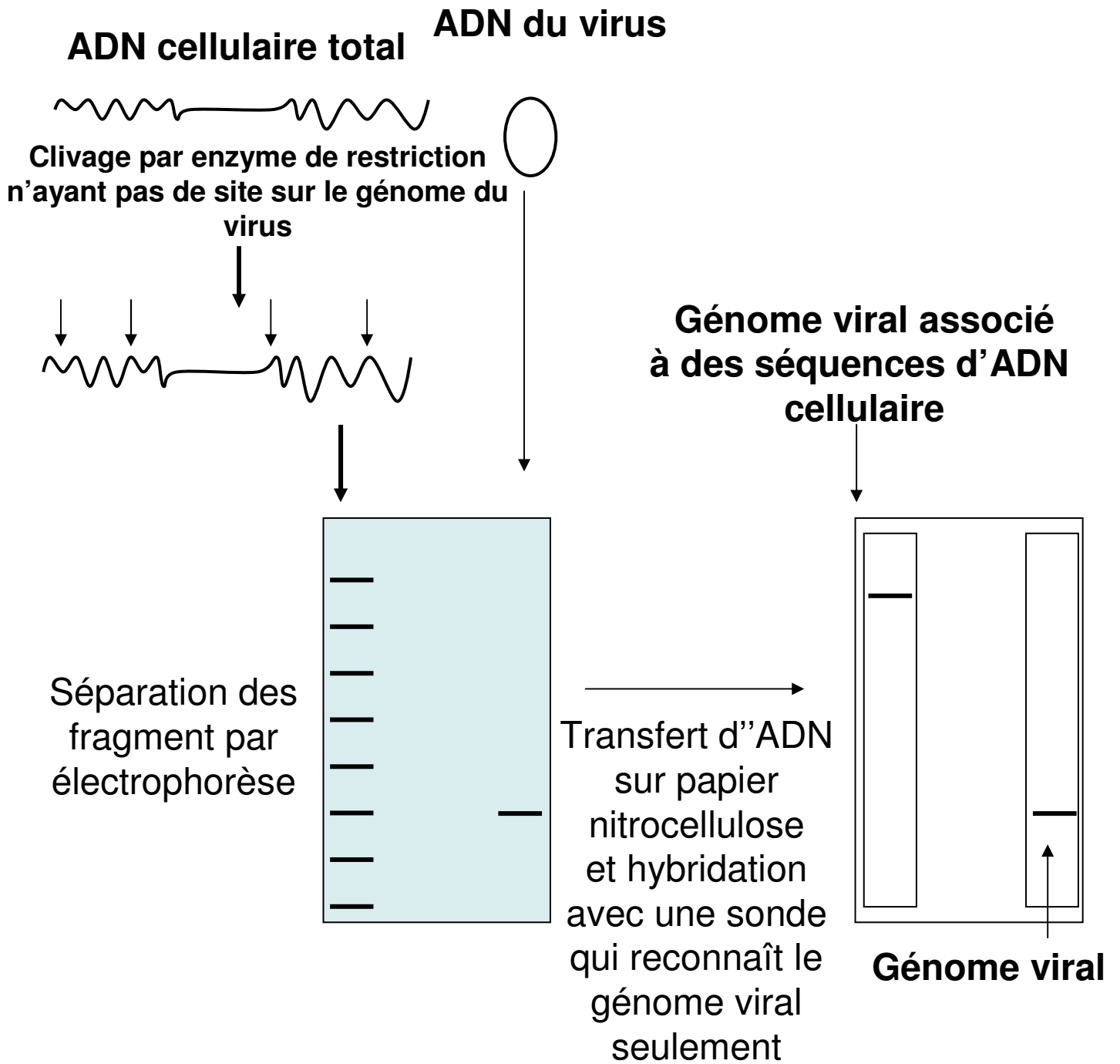


Figure 2 : Principe de la mise en évidence par hybridation moléculaire d'un génome viral intégré à l'ADN cellulaire

3- Gènes viraux transformants

Gènes viraux multiples :

Le fragment transformant des Adénovirus se trouve dans la région 0-11 = région appelée E1 fonctions précoces dans le cycle viral (E = early).

2 unités de transcription E1a et E1b.

Transformation partielle (ou immortalisation).

Cellules transformées par E1a se divisent indéfiniment mais respectent l'inhibition de contact.

transformation est complète.

Lorsqu'on transforme avec E1a et E1b

Gène viral unique :

Un seul gène suffit pour transformer les cellules.

Ex : gène **sarc (sarcome) dans le cas du RSV.**

C- Mécanismes généraux de la prolifération cellulaire normale et tumorale

La dissection moléculaire du génome viral



petit bout génique qui n'a aucun intérêt pour le virus et présente une analogie de séquence avec les gènes de prolifération cellulaire.

Les gènes de prolifération cellulaire sont les cibles de mutations oncogéniques.

Quand un virus infecte une cellule il y'aura une réactivation de l'action de ces gènes.

1- Prolifération cellulaire

Deux catégories de gènes entrent en jeu :

*** Proto-oncogènes :**

gènes de prolifération normaux.

*** anti-oncogènes :**

gènes suppresseurs de la tumeur.

C'est des gènes normaux qui s'opposent aux proto-oncogènes.

2- Processus tumoral

- **Altération des proto-oncogènes :**

- Aboutit à la production d'oncogènes actifs.

- **Altération des anti-oncogènes :**

- Aboutit à la production de molécules inhibant l'expression ou la fonction des anti-oncogènes

3- Comment interviennent ces oncogènes et anti-oncogènes

a- mécanisme des oncogènes

Sont soit des facteurs modifiés soit des récepteurs de facteurs modifiés. Ils interviennent dans la transduction du signal intracellulaire.

+ facteurs de croissance

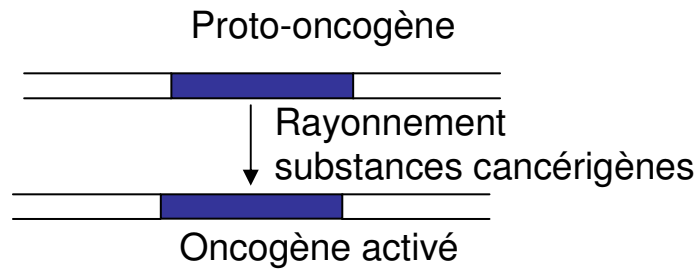
+ récepteurs des facteurs de croissance

+ protéines tyrosines kinases

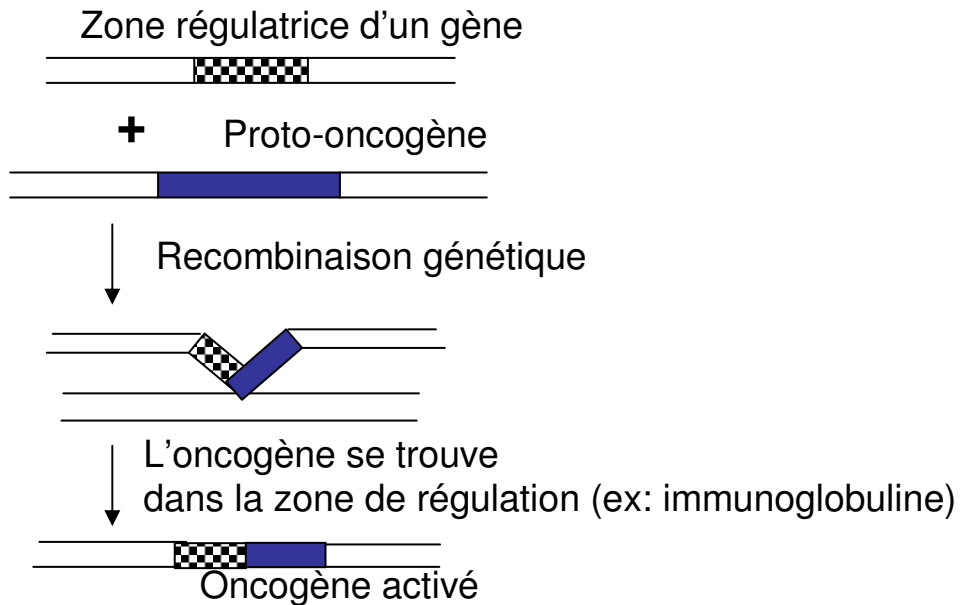
**+ protéines impliquées dans l'apoptose
(mort programmées des cellules)**

Les proto-oncogènes se transforment en oncogènes par différents mécanismes

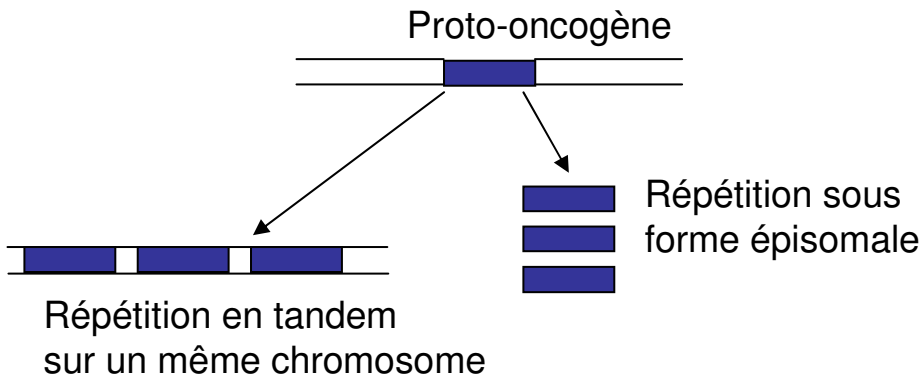
1- Mutation ponctuelle



2- Réarrangement chromosomique



3- Amplification de gène



4- Rétrovirus

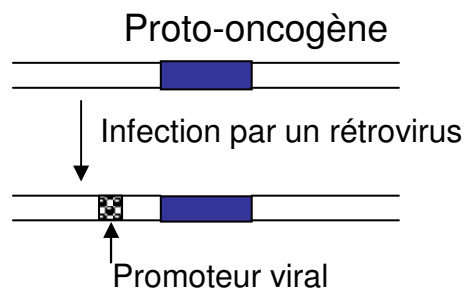


Figure 3 : Mécanismes d'activation d'un proto-oncogène

b- mécanisme des anti-oncogènes

Ce sont des gènes suppresseurs des tumeurs en freinant la prolifération cellulaire. Souvent noté dans les cancers héréditaires

Deux exemples sont intéressants :

Le rétinoblastome héréditaire : une délétion dans le gène Rb sur le chromosome 13.

Le gène P53 : intervenant dans le blocage de la synthèse d'ADN.

C'est une délétion dans le gène ou dans les gènes qui contrôlent son expression.

D- Les virus oncogènes

Les critères biologiques de l'association virus et tumeur sont :

- * la présence de virus dans les tissus tumoraux**
- * la présence du virus avant le développement de la maladie**
- * la persistance du virus**
- * la prévention du développement de la tumeur par prévention de l'infection virale.**
- * localisation des virus dans des tissus appropriés (notion de tissus cible)**

Il existe 2 catégories de virus.

1- Virus à ARN

Les rétrovirus oncogéniques (oncoretrovirus) ont des gènes viraux (*v-onc*) acquis par recombinaison avec gènes cellulaires (*c-onc*).

Les *v-onc* peuvent induire directement ou indirectement la transformation cellulaire.

Ces types de virus induisent des tumeurs en agissant au niveau de :

- * facteurs de croissance.**
- * récepteurs cellulaires.**
- * protéines de signalisation.**
- * protéines se liant à l'ADN (facteurs de transcription).**
- * protéines de régulation.**

2- Virus à ADN

Les virus oncogènes à ADN incluent les virus de l'hépatite B, le virus de l'herpès et le pappillomavirus.

Les mécanismes possibles de transformation :

•Exemple du cas du virus de l'hépatite B, son intégration peut se faire près d'un gène cellulaire responsable de la croissance cellulaire ou d'un gène de contrôle

Exemples d'autres mécanismes pour d'autres virus :

- (1) répression de l'interféron bêta cellulaire**
- (2) intégration dans un gène de contrôle du cycle cellulaire**
- (3) intégration à côté d'un gène d'hormone**
- (4) délétion chromosomique d'anti-oncogène comme p53 par recombinaison.**



Enseignement de Virologie (part. 2)

Pr. Y. BAKRI

Plan du cours

III. Virus et traitements

A- Immunoprophylaxie

1- La prophylaxie active (Vaccins)
(Vaccins à base de virus atténués- Vaccins à base de virus tués (inactivés) - Antigènes viraux)

2- Production de vaccins

3- La prophylaxie passive

B- Chimiothérapie antivirale

1- Quelles cibles ?

2- Agents antiviraux

C- Thérapie combinatoire

D- Exemples de molécules chimiothérapeutiques

E- Mécanismes d'action des molécules antivirales

F- Limitations des molécules antivirales

A- Immunoprophylaxie

- vaccins
- préparations d'anticorps.

1- La prophylaxie active (Vaccins)

protection achevée par stimulation du système immun pour produire ses propres anticorps

a- Vaccins à base de virus atténués :

*** virus vivants atténués par manipulation dans les laboratoires.**

*** peuvent infecter et répliquer dans l'organisme et produisent une immunité protectrice sans causer de maladie.**



immunité à vie après une seule série d'immunisation

Risque!!!! → Virus vivant --> risque de mutation

Solutions/précautions

*** plusieurs tests chez les animaux de laboratoire et beaucoup d'essais cliniques**

*** technologies de recombinaisons (modifier ou éliminer les régions génétiques conférant le pouvoir pathogène aux virus)**

b- Vaccins à base de virus tués (inactivés) :

* particules virales inactivées par des procédés physiques ou chimiques

OU

* seulement des composants du virus.

Inconvénient ?

vaccins inactivés ne peuvent pas infecter



ne procurent pas une immunité à vie après une seule série d'immunisation



Nécessité de rappels.

c- Antigènes viraux produits par recombinaison:

Stratégies d'ADN recombinants

Après identification des composants viraux spécifiques qui peuvent induire la production d'anticorps protecteurs.



clonage et l'expression de gènes qui codent pour de tels antigènes viraux.

(vaccin contre l'hépatite B)

2- Production de vaccins

Différentes générations de vaccins existent :

première génération : vaccins faits à partir de tissus d'animaux inoculés avec des virus
(ex : vaccin de la variole à partir de la peau de vache),

deuxième génération : produits issus d'inoculation dans les embryons d'œufs de poulets
(ex : vaccin inactivé du virus de l'influenza)

troisième génération : vaccins produits par propagation dans cultures cellulaires
(ex : poliomyélite, rougeole, rubéole).

quatrième génération : vaccins dérivés d'ADN recombinant. l'hépatite B

malheureusement aucun vaccin efficace n'est développé pour VIH puisque différents paramètres sont à contrôler

Vaccin	Type
Adénovirus, (Rougeole, Rubéole, poliovirus, variole, varicelle)	Virus vivant
Virus de l'influenza	Virus inactivé ou composants viraux
Virus rabique, poliovirus	Virus inactivé
Hépatite A	Antigènes viraux inactivés
Hépatite B	Protéines dérivées d'ADN recombinant

Tableau 1 : Vaccin viraux utilisés chez l'homme.

3- La prophylaxie passive :

Immunité procurée par l'administration d'anticorps produits chez un autre hôte

recommandée dans les situations suivantes :

- (a) l'individu est déjà exposé au virus
- (b) aucun vaccin efficace n'existe
- (c) lorsqu'une autre maladie sous-jacente peut empêcher le développement d'une réponse immune suivant la vaccination.

On distingue deux types d'immunoglobulines

Les immunoglobulines standard :

pools de plasma obtenus de milliers de donneurs et contiennent des anticorps contre plusieurs virus.

Les immunoglobulines spécifiques :

A partir de donneurs avec des hauts titres d'anticorps spécifiques d'un virus donné après immunisation active.

Produit	utilisation
Immunoglobulines standard (pool de 1000 sérums immuns)	Rougeole, prévention de l'hépatite A
Immunoglobulines humaines anti-rabiques ou anti-Hépatite B	Après exposition au virus (administré avec le vaccin)
Immunoglobuline anti-varicelle	Après exposition ou chez individus à haut risque
Immunoglobulines anti-cytomégalovirus	Immunsation passive chez les transplantés rénaux

Tableau 2 : Exemples de produits utilisés en immunisation passive et immunothérapie contre les maladies virales.

B- Chimiothérapie antivirale

1- Quelles cibles ?

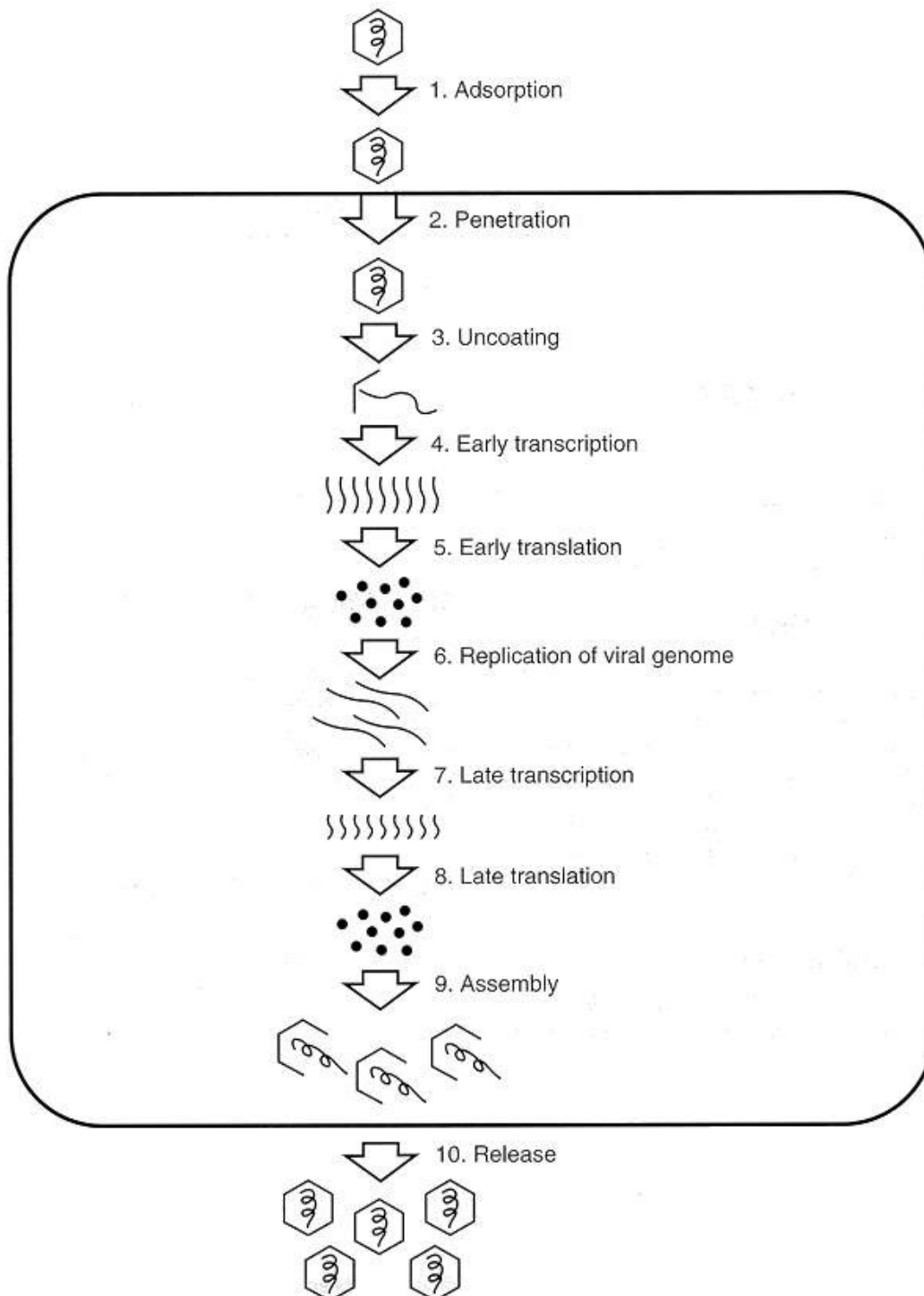


Figure 1. Cycle de réplication virale et niveau d'action des molécules antivirales.

L'adsorption, l'entrée et la décapsidation

sont des événements spécifiques de l'infection virale et ne se font pas dans les cellules non infectées.

Exemples d'étapes spécifiques de la réplication virale contrôlées par les enzymes virales :

+ La transcription inverse des ARN viraux en ADN (catalysés par la transcriptase inverse associée aux rétrovirus)

+ La réplication de l'ADN catalysée par l'ADN polymérase du virus de l'herpès

+ Le clivage protéolytique des protéines virales précurseur (catalysée par la protéase du VIH).

2- Agents antiviraux

Les agents chimiothérapeutiques doivent donc interférer avec des étapes spécifiques du cycle viral.

3 catégories

Les agents virucides : inactivent directement les virus.

peuvent être dangereux pour les tissus sains.

Les agents antiviraux : inhibent la réplication virale par interruption d'étapes du cycle viral.

Problème de toxicité
Problème d'émergence de virus résistants

Les immunomodulateurs:

Comme l'exemple de l'interféron

C- Thérapie combinatoire :

Utilisation de multiples molécules avec différents mécanismes d'action.

le meilleur moyen qui donne des effets cliniques bénéfiques.

Permet d'éviter ou de retarder les désavantages des monothérapies :

- *développement de souches résistantes**
- * toxicité**

Ce type de thérapie est largement étudié dans le traitement du VIH.

D- Exemples de molécules chimiothérapeutiques :

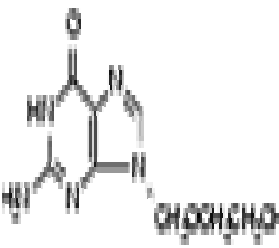
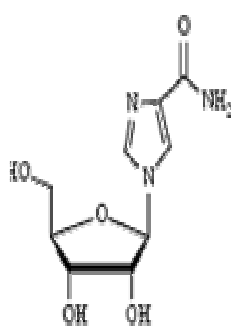
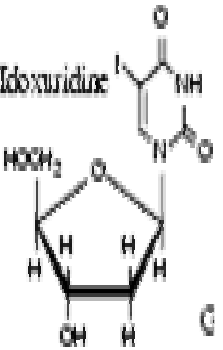
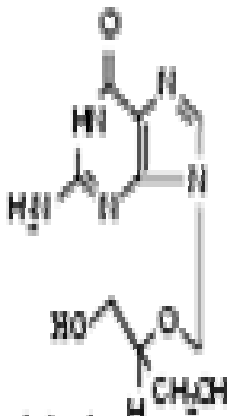
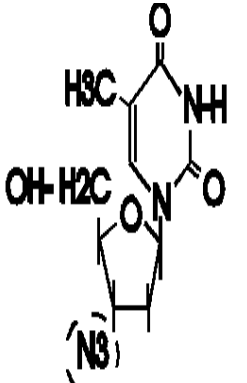
Nom	Aciclovir	ribavirine	Idoxuridine	Ganciclovir	Azidothymidin (AZT)
Formule					
Virus Cible	VHS, Varicelle	RSV VHC	VHS	CMV	VIH

Tableau 3

E- Mécanismes d'action des molécules antivirales :

**Les molécules virales cibles
(ex: protéines ou enzymes) sont identifiées**

**leurs mécanismes d'action et leur importance
dans le cycle viral**

**des molécules chimiques sont développées
pour bloquer leur activité sans avoir d'activité
sur le métabolisme cellulaire.**

**Les molécules antivirales peuvent être subdivisées
en 2 catégories : ([Tableau 4](#)):**

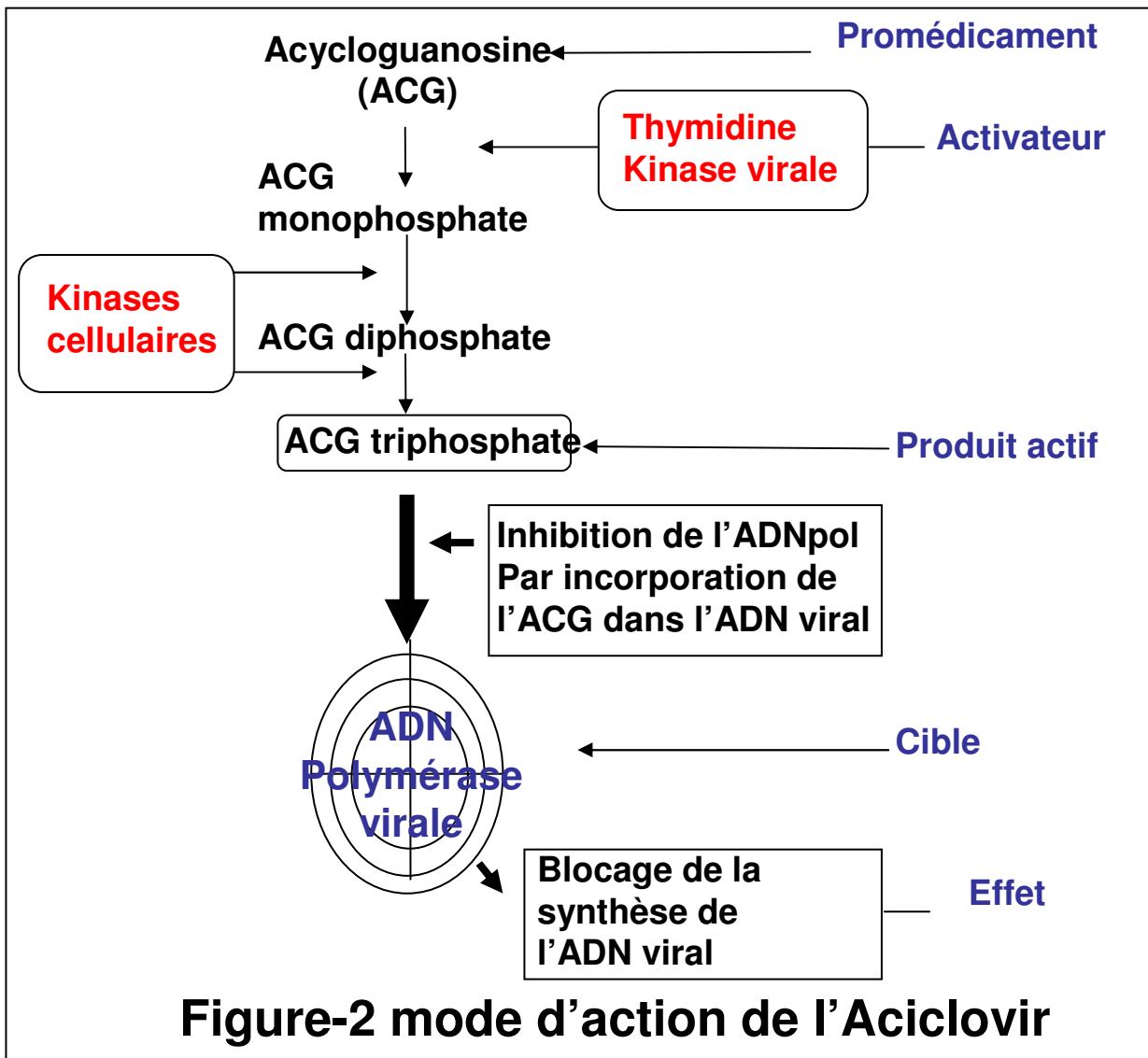
**(1) celles qui peuvent interagir directement avec leur
cible**

**(2) celles qui doivent être activées dans le milieu
intracellulaire par phosphorylation (généralement
des triphosphates. Ex : L'Aciclovir (ACV)). ([Figure 2](#)):**

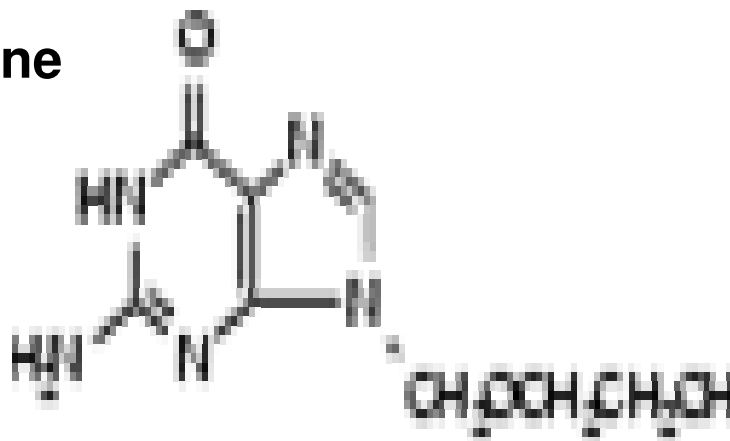
Tableau 4

Nom	Aciclovir	ribavirine	Idoxuridine	Ganciclovir	Azidothymidine (AZT)
Cible de la molécule	Blocage de terminaison de synthèse d'ADN viral	Blocage d'ARNm viral	Incorporation dans l'ADN. (Intercalant)	Inhibition d'ADN polymérase virale	Inhibition de reverse transcriptase virale
Virus Cible	VHS, Varicelle	RSV VHC	VHS	CMV	VIH

Toutes les molécules citées ici ont besoin d'être phosphorylées soit avec des enzymes cellulaires soit avec des enzymes virales ou les deux.



**Acycloguanosine
ou Aciclovir**



E- Limitations de l'utilisation des molécules antivirales :

Effet toxique

Phase latente du cycle viral

Efficacité limitée aux étapes précoces de l'infection

Emergence de souches virales résistantes