

INTRO À LA
NEUROLOGIE ET
RÉPONSE IMMUNE



I - Qu'est-ce qu'un virus ?

Définition : +++

Un virus est un **parasite strict**, c'est-à-dire qu'il est dans la nécessité absolue d'infecter une cellule pour assurer sa multiplication. Ce sont les **plus petits agents infections** (le virus Herpès Simplex paraît minuscule par rapport à une bactérie lors que c'est le plus grand des virus).

Les virus ne sont **PAS** observables en microscopie optique (**MO**) car trop petit.

A) La particule virale

La **particule virale** (peut également être appelée *virion*) représente la **forme de transport** du génome viral en **dehors de la cellule infectée**. +++

C'est un assemblage ordonné de protéines, acides nucléiques et de macromolécules tels que lipides, sucres complexes.

Elle varie de quelques dizaines à quelques centaines de nanomètre (ce sont des agents filtrables contrairement aux bactéries qui ne le sont pas)



Explicatut's de mon vieux

Un agent infectieux filtrable se dit de l'ensemble des particules infectieuses capables de passer à travers un filtre avec des pores de 0,5 à 0,1 micromètres de diamètre = filtre de Chamberland.

Il existe une large diversité d'organisation concernant les particules virales :

- ➔ Génome : ADN ou ARN
- ➔ Capside et nucléocapside qui structurent et protègent le génome
- ➔ Présence ou non d'une enveloppe phospholipidique qui possède un niveau d'organisation similaire à celle d'une membrane cellulaire. Un virus enveloppé se retrouve avantagés pour entrer dans une cellule (étape de fusion membranaire) cependant il se retrouve fragilisés par l'environnement (détergents, pH ...)

Concernant la classification des virus, on va s'appuyer sur des éléments structuraux tels que la nature chimique du génome (ARN ou ADN), la présence ou non d'une enveloppe ainsi que les éléments de symétrie et d'organisation de la capsid.

B) Le cycle réplcatif viral

Son rôle ?

Le **cycle viral** permet au virus de **fabriquer ses constituants** comme les protéines et les acides nucléiques nécessaire à sa **multiplication** pour, in fine, **produire de nouveaux virus**. Il permet d'assurer la diffusion de l'infection vers de nouvelles cellules et aussi vers de nouveaux hôtes. +++

La notion de cycle indique qu'une particule virale **infecte** une cellule cible, puis nous retrouvons une **succession d'étapes intra-cellulaires** pour enfin avoir la **libération de nouvelles particules virales** identiques dans le milieu extérieur.

Les principales étapes de ce cycle :

1 **Entrée du virus** par adsorption (fixation) puis fusion de l'enveloppe virale et de la membrane plasmique cellulaire. La capsid se retrouve alors dans la cellule.

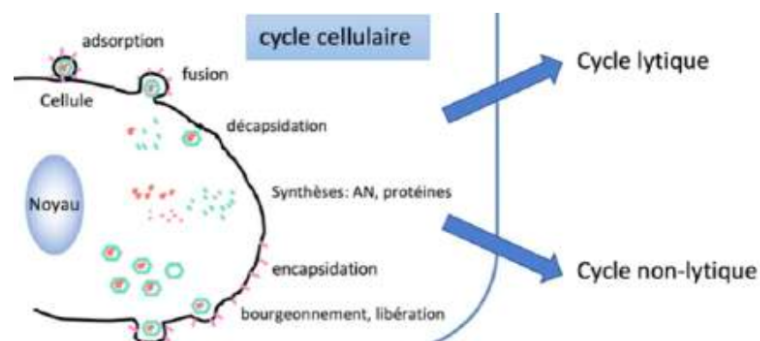
2 **Décapsidation** du génome (en gros disparition de la capsid ce qui entraîne la libération du génome viral au sein de la cellule).

3 **Synthèse** des différentes structures composant les nouveaux virions (protéines virales, des génomes...)

4 **Encapsidation** qui est l'assemblage des constituants du virus pour former une nouvelle particule virale

5 **Bourgeoisement** et libération des nouveaux virions (attention il y'a 2 types) :

- Lytique : Libération de nouveaux virions après **LYSE** de la cellule
- Non lytique : Production de nouveaux virions de manière **constitutive** et libération à partir de **bourgeoisements membranaires**.



II – Histoire naturelle de l'infection

A) Généralité

L'**histoire naturelle** de l'infection s'intéresse aux modalités de **diffusion** du virus dans l'organisme ainsi que ces **conséquences pathologiques**. ++

L'histoire commence par l'infection initiale de l'individu, par un **inoculum viral** (=quantité de virus). Il faut savoir que cet inoculum viral **influence beaucoup la physiopathologie de l'infection**. La pénétration du virus par une porte d'entrée peut être appelée **contage** ou contamination. **Toutes les infections virales débutent par une phase de réplication active du virus**, souvent appelée **phase aiguë**, qui peut être symptomatique ou asymptomatique. Des **mécanismes de tolérance** permettent au virus de pouvoir se **multiplier sans syndrome associé** (fièvre, inflammation, douleurs, ...). Par exemple, l'infection par les **virus des hépatites** est fréquemment **asymptomatique**.

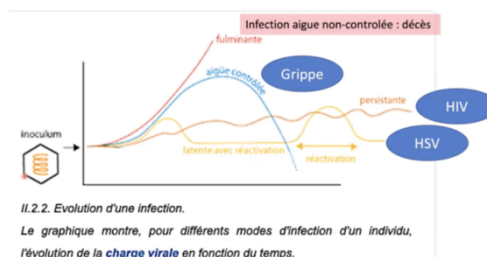
Lors d'une première rencontre avec le virus (= **primo-infection**) la protection Immunitaire est uniquement assurée par la **réponse antivirale innée** pendant quelques jours (inflammation suivie d'une succession d'étapes immunitaires), pouvant être extrêmement efficace pour contrôler la propagation initiale du virus.

Après une à deux semaines, l'organisme produit de nouveaux outils immunitaires, adaptés pour agir **spécifiquement** contre le virus concerné (= **réponse immune adaptative**).

- Il s'agit essentiellement des **anticorps** et des **lymphocytes cytotoxiques** reconnaissant les **antigènes** du virus concerné.
- La mise en œuvre de la **réponse adaptative** permet, dans un très grand nombre de cas, d'éliminer définitivement le virus. On parle alors de phase aiguë contrôlée ou de résolution de l'infection : l'individu est guéri.

On va voir 2 cas si la réponse adaptative ne parvient pas à éradiquer le virus :

- Le virus **continue à se propager activement** (phase aiguë non contrôlée, infection fulminante). L'aggravation peut alors devenir létale ☠ (par exemple grippe, hépatites virales).
- **Le virus instaure un équilibre à long terme entre la réponse immune et la réplication du virus**. Dans ce cas, le virus peut persister à vie dans l'organisme selon 2 schémas possibles :
 - a) **Continuer à se répliquer en permanence** mais à des niveaux contrôlés (persistance, infection chronique). C'est le cas de l'infection par le **VIH**. À long terme, la production permanente de virus « épuise » l'organisme et donc favorise l'apparition de maladies dégénératives ou tumorales.
 - b) **Se maintenir « caché » dans l'organisme** pendant de longues périodes devenant invisible pour l'immunité (phase de latence). Des réactivations sporadiques assurent la multiplication du virus. Comme les herpes virus (**HSV-1**).



Certains virus peuvent persister dans l'organisme, entraîner une transformation cellulaire et donner des cancers (les Human Papilloma Virus par exemple).

B) Portes d'entrée

Pour rappel, le virus est un parasite ayant **besoin d'infecter une cellule vivante pour se multiplier**.

- Les **muqueuses** sont constituées de **cellules vivantes** directement en exposition avec l'environnement et donc les virus. **Il s'agit des principales portes d'entrée pour les infections virales.**
- L'**épiderme** lui présente des **cellules mortes kératinisées** (big up histo), il ne permet pas aux virus d'infecter l'organisme **sauf par effraction cutanée** (abrasions, coupures, piqûres, morsures, intrusion iatrogène comme les greffes, toxicomanie...).

Les portes d'entrée sont variables en fonctions des virus

- Certains virus ont de **multiples portes d'entrée** :
 - **HSV** : entrée par voie oculaire, orale, cutanée, sexuelle ou mère-enfant.
 - **HIV** : entrée par voie sexuelle, sanguine, mère-enfant, greffe.
- D'autres ont des modalités plus restreintes :
 - **Grippe** : Entrée par voie respiratoire uniquement, par microgouttelettes.

Cela dépend de très nombreux facteurs :

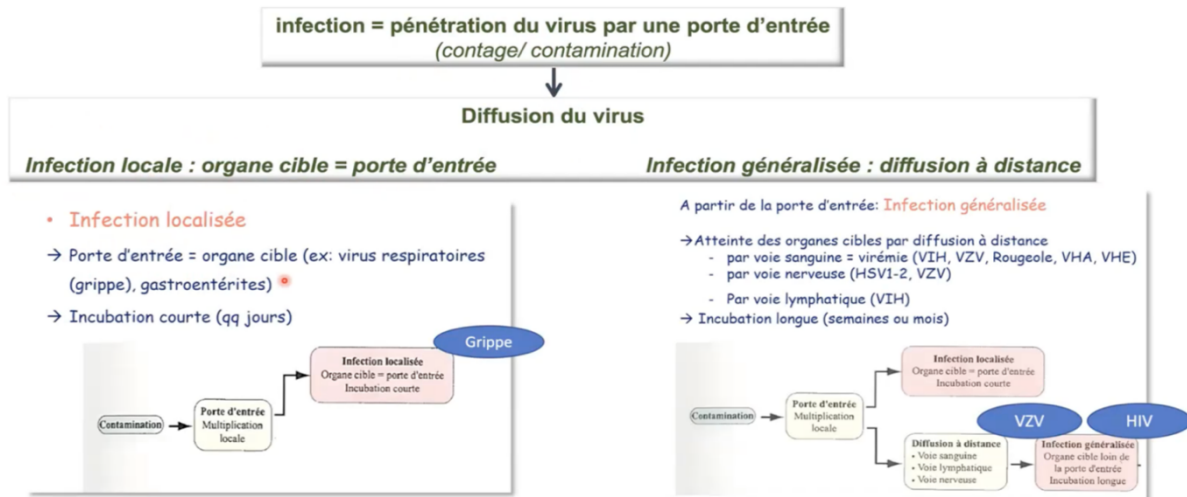
Liés aux spécificités propres de chaque virus : stabilité, mode de production, réservoirs animaux, tropisme cellulaire, ...

Liés à l'hôte et à son mode de vie.

C) Diffusion locale et généralisée

Une fois la porte d'entrée franchie (muqueuse infectée) ou après intrusion par effraction cutanée (infection des tissus sous-épithéliaux ou majoritairement infection des cellules sanguines)

- **Diffusion locale** : C'est une infection qui **reste localisée au site de l'infection** (la pathologie est provoquée par les lésions du tissu d'entrée, en gros l'organe cible = porte d'entrée). Dans ce cas, **l'expression des signes cliniques** (incubation) est rapide et suit de très près l'infection (**24-36 heures**). Cela est typiquement le cas des infections respiratoires comme la **grippe** ou encore des **gastroentérites**.
- **Diffusion généralisée** : Cette fois, l'infection **se fait à distance** dans l'organisme **pour atteindre d'autres tissus** qui seront alors le siège de la pathologie principale. Typiquement, le **poliovirus** infecte au travers de la muqueuse intestinale, diffuse dans le sang et infecte le tissu nerveux pour provoquer la **poliomyélite**. Dans ce cas, **l'expression clinique** peut être éloignée de **plusieurs jours à plusieurs semaines après l'infection**.



III – Réponse immunitaire

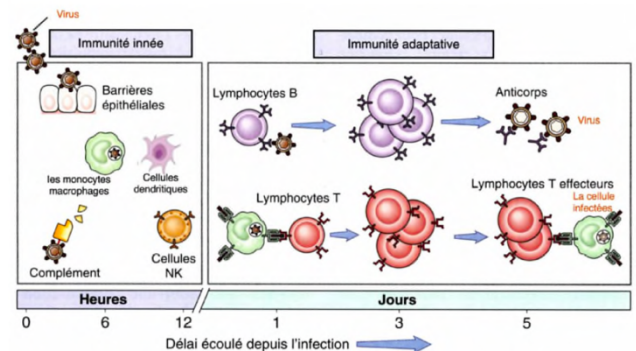
A) Généralité

La réponse immunitaire contre les pathogènes est adaptée pour lutter contre les virus, la qualité de cette réponse est un élément clé qui permet à l'individu de se protéger.

Il s'agit d'une succession d'actions antimicrobiennes qui se complètent les unes avec les autres pour agir ensemble sur tous les stades de la propagation du pathogène.

Parmi les actions nous retrouvons :

- **Des éléments généraux** comme la protection physique et mécanique des muqueuses (première porte d'entrée).
- **Des éléments plus méticuleux** qui permettent à l'organisme de reconnaître son agresseur à des niveaux moléculaire pour le détruire



Elle se distingue en 2 types d'immunité que nous allons détailler juste en dessous, **l'immunité innée** et **l'immunité adaptative**.

B) L'immunité innée et adaptative

IMMUNITÉ INNÉE / IMMÉDIATE

L'immunité innée est composée de mécanismes généraux de lutte contre les infections, il s'agit d'une réponse déjà programmée et non spécifique. Elle permet une protection immédiate pour faire face à l'urgence (0-12h), donc rapide.

Cependant elle ne confère pas de protection à long terme et a pour rôle de ralentir au maximum l'infection virale, voire de l'éliminer. De plus, il existe des différences entre virus, bactéries et parasites.

L'immunité innée est déclenchée par activation de récepteurs cellulaires comme les Toll récepteurs. Les Toll récepteurs sont présents dans toutes les cellules et reconnaissent les motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMPs). L'activation des TLR par les PAMPs induit une réponse inflammatoire antimicrobienne, la **production de cytokines protectrices et la colonisation du site infecté par des acteurs cellulaires de l'immunité** tels que les macrophages, les neutrophiles ou les lymphocytes Naturel Killer.

Tut'Aide : Acteurs cellulaire réponse innée



→ Monocytes / macrophages

- Participent à la phagocytose des particules virales pour leur élimination

→ Lymphocytes Natural Killer (NK)

- Reconnait les cellules anormales
- Comme les cellules infectées ou cancéreuses
- Peuvent ensuite les éliminer

→ Cellules dendritiques

- Impliquées dans la maturation des antigènes

→ Neutrophiles

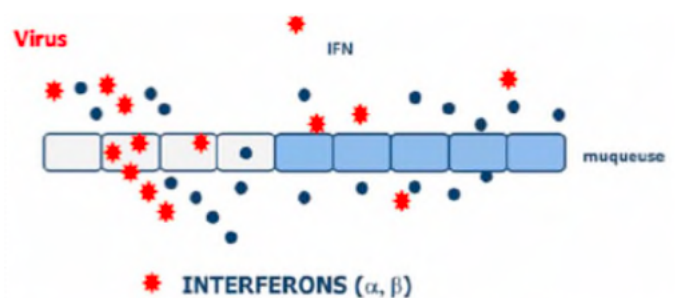
Interférons

Parmi les cytokines, il est important de mentionner la production, par les cellules infectées, de protéines appelées **les interférons**. Il existe les interférons alpha, bêta, gamma et lambda. Ces derniers, notamment les alpha et les bêta jouent un **rôle antiviral absolument fondamental**. La production des interférons est induite par les virus et les cellules activées par les interférons deviennent réfractaires à la multiplication des virus.

Explication avec schéma :

Ici on a une production d'IFN (interférons) par les cellules infectées de la muqueuse (en bleu). Il va y avoir une diffusion des IFN produits jusqu'aux cellules non infectées. Cette diffusion va rendre réfractaires les cellules non infectées à la multiplication virale.

Conséquence : Il va y avoir un ralentissement considérable de la propagation du virus.



Structures physiques participe aussi à l'immunité innée

Ces structures sont des éléments mécaniques et physicochimiques localisés un peu partout dans l'organisme. Ils assurent la 1^{ère} protection en réduisant efficacement la propagation et la multiplication du virus dans l'organisme.

Parmi les exemples on peut citer :

- ➔ **Peau** : Quasiment infranchissable pour les virus (car la couche l'épiderme est constituée de cellules mortes).
- ➔ **Fluides corporels** : *Larmes, salive, sang, urine, mucus...* Ils éliminent les particules virales par leur mouvement (présence de cils vibratiles). Ces liquides sont riches en composés et en enzymes antimicrobiens qui vont désactiver les particules virales
- ➔ **PH gastrique** : Désactive les virus qui pénètrent dans l'organisme par le bol alimentaire



Ainsi, il existe beaucoup d'éléments physiques jouant un rôle important dans cette action concertée de façon à protéger au maximum l'organisme en réduisant la capacité du virus à se multiplier dans l'organisme.

On comprend donc qu'il existe des **mécanismes physicochimiques et cellulaires** dans la **première défense de l'organisme contre l'infection virale**.

RECAP IMMUNITEE INNEE



- Protection **IMMÉDIATE** (0-12h) et **NON-spécifique**
- Ne génère **PAS** une protection à long terme
- Structures physiques impliquées (voir schéma ci-dessus)
- Cellules impliquées : **Lymphocytes Natural Killer (NK), monocytes/macrophages, cellules dendritiques** (maturation des antigènes) produisent des cytokines et des interférons (responsables de l'inflammation)

IMMUNITÉ ADAPTATIVE

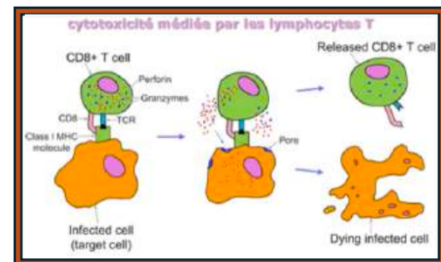
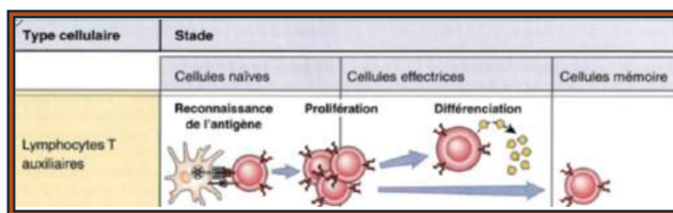
La deuxième vague de l'immunité concerne la **réponse adaptative**.

Elle va **s'adapter** aux antigènes viraux et elle va permettre une reconnaissance tout à fait **spécifique**, au niveau moléculaire, des protéines du virus et va pouvoir **agir très spécifiquement**. L'immunité adaptative met donc en œuvre des mécanismes induits pour **reconnaître spécifiquement** l'agresseur microbien avec une précision moléculaire. Cette réponse immune, qui s'adapte au profil de l'agresseur, est qualifiée de réponse adaptative. Elle s'organise elle-même en 2 immunités : l'immunité humorale et l'immunité cellulaire.

Les principaux acteurs impliqués sont :

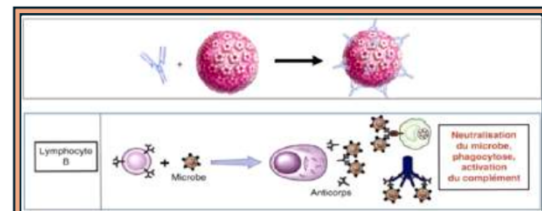
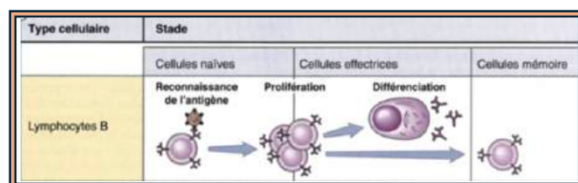
→ Lymphocytes T :

- Principalement **CD8 = lymphocytes cytotoxiques**
 - Présentent la protéine CD8 à leur surface.
- Également **CD4 = lymphocytes auxiliaires**
 - Présentent la protéine CD4 à leur surface.
 - Orchestrent l'action combinée des lymphocytes T CD8 et des lymphocytes B.
 - Régulent et organisent l'ensemble de la réponse adaptative
 - Se répartissent en différentes sous-familles.



→ Lymphocytes B :

- Usine à anticorps qui, en se fixant à saturation sur les particules virales, les rendent inactives.



→ Cellules dendritiques :

- Jouent un rôle clé.

Immunité humorale : Lymphocytes B

Cette dernière traduit l'action des lymphocytes B. Les lymphocytes B sont des cellules qui, quand elles rencontrent un antigène, sont capables de se différencier et de donner naissance à de grosses cellules, les plasmocytes (usines à production d'anticorps).

Les anticorps produits s'accumulent dans les tissus et dans le sang circulant. Ils agissent contre les particules virales principalement via la reconnaissance des particules virales (ils présentent une grande affinité pour les protéines de surface du virus).

Ils peuvent se fixer sur la particule virale et donc tapisser la particule virale pour la bloquer (l'empêcher d'interagir avec de nouvelles cellules infectables).

Ces anticorps bloquants sont donc extrêmement efficaces pour bloquer l'action des virus. ++

Les anticorps peuvent également se fixer sur les cellules infectées et ainsi favoriser la fixation du complément et la lyse de ces cellules.

Immunité cellulaire : Lymphocytes T CD8 & CD4

Les lymphocytes T, lorsqu'ils sont stimulés par des antigènes présentés par les cellules dendritiques, se différencient en LT effecteurs, ayant la propriété de reconnaître des cellules infectées. La reconnaissance de la cellule infectée par le LT CD8 va permettre l'activation du LT et la production de facteurs lytiques dont les perforines (famille de protéines capables de faire des trous / pores dans la cellule infectée pour la détruire).

Cette destruction de la cellule infectée par le LT cytotoxique est absolument fondamentale et permet d'éliminer, d'éradiquer les sites de production du virus dans l'organisme. ++

La synergie d'action entre l'immunité humorale et l'immunité cellulaire cytotoxique est d'une remarquable efficacité pour lutter contre les infections virales. ++

Les anticorps bloquent les particules virales circulantes et empêchent de nouvelles infections tandis que les lymphocytes cytotoxiques détruisent les sites de production. La conjonction du blocage de l'activité virale et de la destruction des sites de production a pour conséquence d'affaiblir considérablement la capacité de réplication du virus.

Pour revenir sur la cellule dendritique, elle va jouer un rôle majeur dans la réponse innée et dans l'activation de la réponse adaptative car elle va agir comme un chaînon d'articulation entre ces deux derniers. En effet, les réponses immunitaires sont considérées comme un continuum.

RECAP IMMUNITEE ADAPTATIVE



- Début > 4 j après le début de l'infection si l'immunité innée est insuffisante
- SPECIFIQUE** des antigènes du non-soi = antigènes viraux
- Synergie entre :

- ♣ **L'immunité humorale (Lymphocytes B) :**

- A) Différenciation des LB
- B) Anticorps bloquants tapissant le virus
- C) Action sur les virus circulants (+/-) et sur les cellules infectées (par liaison aux protéines du complément)



- ♠ **L'immunité cellulaire (Lymphocytes cytotoxiques (CD8) et auxiliaires (CD4) :**

- D) Différenciation des lymphocytes T
- E) Destruction des cellules infectées exprimant des antigènes viraux

C) L'efficacité d'une infection virale

Il est important de notifier que les infections virales pathogènes ne sont pas forcément les plus efficaces (en gros ce n'est pas parce qu'un virus est hautement pathogène, capacité à provoquer des symptômes chez l'individu, qu'il va forcément se transmettre plus facilement).

La pathogénicité est souvent le reflet d'un passage très récent d'un virus chez un nouvel hôte, mais avec le temps, un équilibre s'instaure. Exemple :

→ **Herpesvirus :**

- Très efficace, capacité d'infecter presque 100% des individus.
- Persistent toute la vie dans l'organisme.

→ **Ébola :**

- Hautement pathogène.
- Sporadique (quelques centaines à milliers d'individus), transitoire dans le temps.

D) Comment le virus échappe-t-il à l'immunité ?

Les virus évoluent depuis des millions d'années au sein des espèces animales. Par rapport à cette évolution, ils ont pu sélectionner des stratégies d'échappement et/ou d'adaptation notamment en regard de la réponse immunitaire antivirale. Face à ça, notre organisme aussi évolue (et donc notre immunité) pour s'adapter aux virus. On peut considérer que virus et réponse immune sont des miroirs l'un de l'autre.

Il y a probablement autant de mécanismes/stratégies d'échappement viral qu'il existe de virus++. La diversité des mécanismes moléculaires permettant aux virus d'infecter leurs hôtes est quasi infinie.

On peut toutefois classer ces stratégies en différentes catégories :

→ Latence virale, la stratégie du « HIT AND RUN »

Le virus est quasi silencieux, en effet il est presque invisible pour le système immunitaire car il n'y a ni de réplication, ni d'expression de protéines virales et pas de destruction des cellules infectées. Ainsi le virus peut persister dans l'organisme pendant des années sans être inquiété.

Par la suite, le virus va se réactiver brutalement pour prendre de court l'immunité, cette rapidité de réactivation donne une fenêtre de temps au virus pour se répliquer et se diffuser vers d'autres hôtes sans subir l'immunité.

Parmi les virus concernés, on retrouve la famille des herpesviridae : HSV, EBV, VZV, CMV

→ Diminution de l'efficacité de la réponse immunitaire

Certains virus vont agir au niveau cellulaire et vont pouvoir diminuer l'expression des protéines du CMH, peut bloquer l'induction des interférons ou les mécanismes de réponses aux PAMPs

Cette diminution de l'efficacité de la réponse immune joue un grand rôle dans le maintien et dans l'efficacité des infections virales.

→ Variabilité génétique

Pour cette stratégie, on va s'intéresser principalement à des virus à ARN. En effet, ils vont subir des erreurs de recopiage en raison de l'ARN polymérase et donc **accumuler des mutations.**

Cette accumulation de mutations va donner naissance à des mutants. Il s'agit de nouveaux virus différents du virus parental, contenant les fameuses mutations.

- Si *défavorables* : disparition des nouveaux mutants
- Si *neutres* : persistance de ces mutations dans population virale
- Si *favorables* : donne un avantage sélectif au nouveau virus qui n'est plus reconnu par le système immunitaire et donc favorise son implantation dans l'organisme.

Ces mutants vont, in fine, permet de produire des virus adapter à une population et donc d'obliger la réponse adaptative à se réadapter en permanence jusqu'à épuisement (VIH) ou alors à devenir inefficace pour bloquer l'émergence d'un nouveau variant majeur (Grippe).

Parmi les virus concernés, on retrouve la grippe, VIH, HCV, Covid...

Fin....