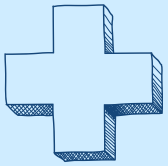
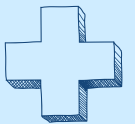


VIROLOGIE



L'HERPES VIRUS



***Mise en place de la réponse immune et
latence virale***











I - Généralités sur les Herpès virus

A) Caractères généraux des Herpesviridae

La particularité de cette famille virale est la **latence**. Après la primo-infection (survenant généralement au cours de l'enfance), les herpèsvirus persistent dans l'organisme de l'hôte durant toute sa vie : c'est la **latence**.

Cette infection latente permet au virus d'**échapper au système immunitaire et aux antiviraux**. A partir de cet état de latence, des **réactivations sont possibles**, appelées **réurrences** si elles s'accompagnent d'une expression clinique.

Dans cette grande famille des Herpesviridae, **9 herpèsvirus** sont capables d'infecter l'être humain. Ils sont repartis dans 3 sous-familles :

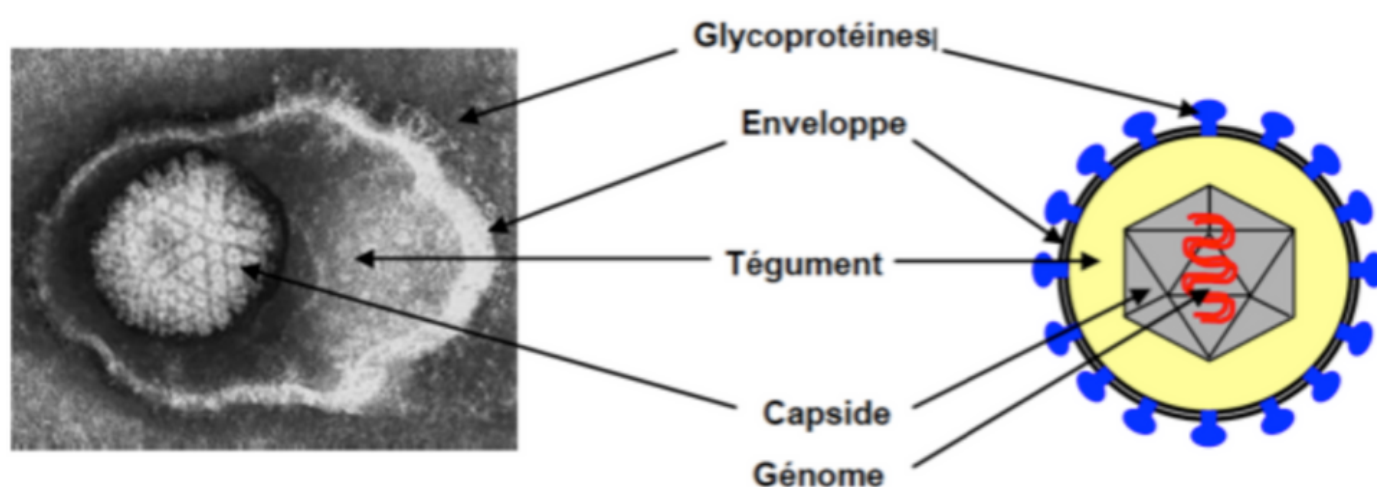
| Sous-Famille | Espèces | À propos |
|-------------------------|--|--|
| Alphaherpesvirinae (α) |  Virus herpès simplex 1 et 2 (HSV1 et HSV2)  Virus varicelle-zona (VZV) | Les Human herpes simplex virus sont les espèces qui vont nous intéresser dans ce cours |
| Betaherpesvirinae (β) |  Cytomégalovirus humain (CMV)  Herpèsvirus humain 6A (HHV-6A)  Herpèsvirus humain 6B (HHV-6B)  Herpèsvirus humain 7 (HHV-7) | <p>○ Une primo-infection à HHV-6 peut se traduire cliniquement par un exanthème subit du nourrisson. Sinon, HHV6 est responsable de pathologies opportunistes chez l'immunodéprimé (encéphalite, pneumopathie, ...)</p> <p>○ HHV-7 pouvoir pathogène pas formellement démontré</p> |
| Gammapherpesvirinae (γ) |  Virus Epstein-Barr (EBV)  Herpèsvirus humain 8 (HHV-8) | <p>○ HHV-8 = virus opportuniste pathogène chez les personnes immunodéprimées, greffées, malades du SIDA et c'est l'agent étiologique du sarcome de Kaposi</p> |

exanthème du nourrisson = roséole infantile (maladie bénigne) avec fièvre élevée et éruption cutanée prédominante au niveau du tronc

B) Structure de la particule virale des Herpesviridae

La particule virale des herpesvirus se compose de **4 éléments** (de l'extérieur vers l'intérieur) :

- **L'enveloppe** (150 à 200 nm) dérivée des **membranes cellulaires** et portant les **glycoprotéines virales** (spicules) : **structure fragile**, sensible aux agents physico-chimiques (détergents, désinfectants) d'où **une transmission interhumaine directe au cours de contacts rapprochés** (oraux ou sexuels). = **Transmission par contact étroit ++**
- **Le tégment** = structure fibrillaire constituée de **phosphoprotéines** (sert à l'entrée du virus dans la cellule et à son adressage au bon endroit)
- **La capside icosaédrique** (125 nm)
- **Le génome à ADN linéaire bicaténaire** (double brin) de poids moléculaire élevé (125 à 230 kilopaires de bases), enroulé autour de ADN linéaire bicaténaire protéines et codant pour 70 à 200 protéines virales



C) Cycle réplcatif des Herpesviridae dans une cellule infectée

Il existe deux types de réplcation pour ces virus+++ :

Cycle productif et lytique :

(ça va péter!! péter!!)



- Aboutit à la formation de **nouvelles particules virales** : entrée, réplcation de l'ADN, production des protéines virales et bourgeonnement des nouveaux virions
- Libération des virions dans l'environnement par **lyse de la cellule infectée**

Mais parfois le cycle réplcatif est **interrompu** permettant la mise en place de la **phase de latence virale**

Cycle de l'infection latente

(rrrr mi mi mi mi mi_z^z) :

Dans ce cas, le **cycle est incomplet** (arrêt prématuré), **sans réplcation de l'ADN viral** mais avec maintien dans le noyau de l'ADN viral sous forme **épisomale** (ADN double brin circulaire)

o Pas de production de protéines virales de structure donc le virus est « **invisible** » au système immunitaire et **insensible aux thérapeutiques**

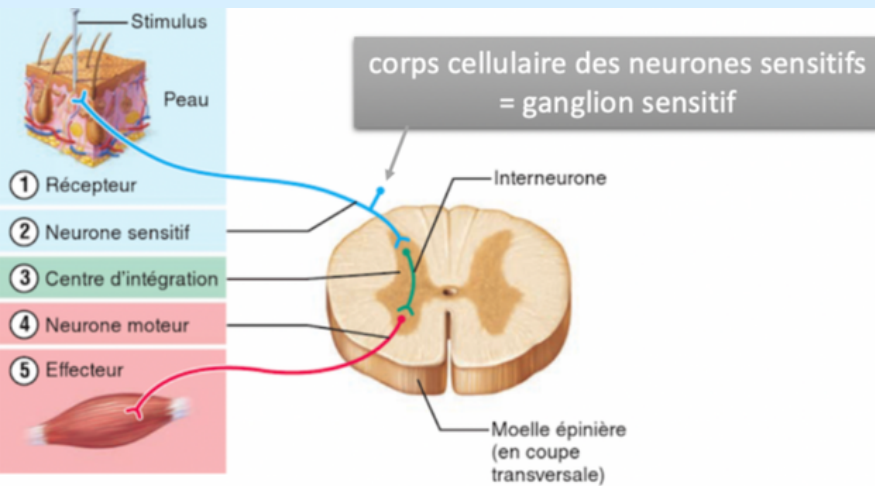
La latence des Herpesviridae chez les patients permet au virus de persister **indéfiniment** dans l'organisme. ++

1. Les sites de latence

Les Virus Herpès Simplex (HSV) sont en latence dans les corps cellulaires des neurones sensitifs, plus précisément le ganglion sensitif du territoire de la primo-infection.

Les HSV sont des virus dermoneurotropes car ils peuvent établir 2 types d'infection :

- Une infection lytique (dans les cellules épithéliales lors de la primo- infection)
- Une infection latente (dans un ganglion du système nerveux)



En bleu = virus Dermoneurotropes
En rouge = virus Leucotropes
(infection latente dans les cellules mononuclées du sang)

Voici les différents types cellulaires hébergeant les virus selon leurs types :

| VIRUS | SIÈGE DE L'INFECTION LATENTE |
|-------|---|
| HSV-1 | Corps cellulaires des neurones du ganglion de Gasser (du nerf trijumeau) |
| HSV-2 | HSV-2 Corps cellulaires des neurones des ganglions sacrés |
| VZV | Neurones et cellules gliales satellites des ganglions sensitifs rachidiens et des paires crâniennes |
| CMV | Monocytes, progéniteurs CD34 de la moelle osseuse, cellules endothéliales |
| EBV | Lymphocytes B |
| HHV-6 | Monocytes/macrophages, cellules épithéliales salivaires |
| HHV-7 | Monocytes/macrophages, cellules épithéliales salivaires |
| HHV-8 | Lymphocytes B |

La latence est vraiment une spécificité de la famille des Herpesviridae ++

2. Primo-infection, latence et réactivation des Herpesviridae

Lors d'un premier contact avec les Herpesviridae, on peut être infecté.

Cette première infection est appelée une primo-infection.

À ce stade le cycle de production virale est intense (dissémination) et lytique :

- Avec mise en route de la **réponse immunitaire spécifique** afin de **contrôler l'infection**

- Le virus est **accessible à la thérapeutique antivirale**

- Stade souvent associé à des **signes cliniques**

Après la primo-infection le virus se maintient en latence chez le patient :

- Il n'y a pas de **réplication virale**

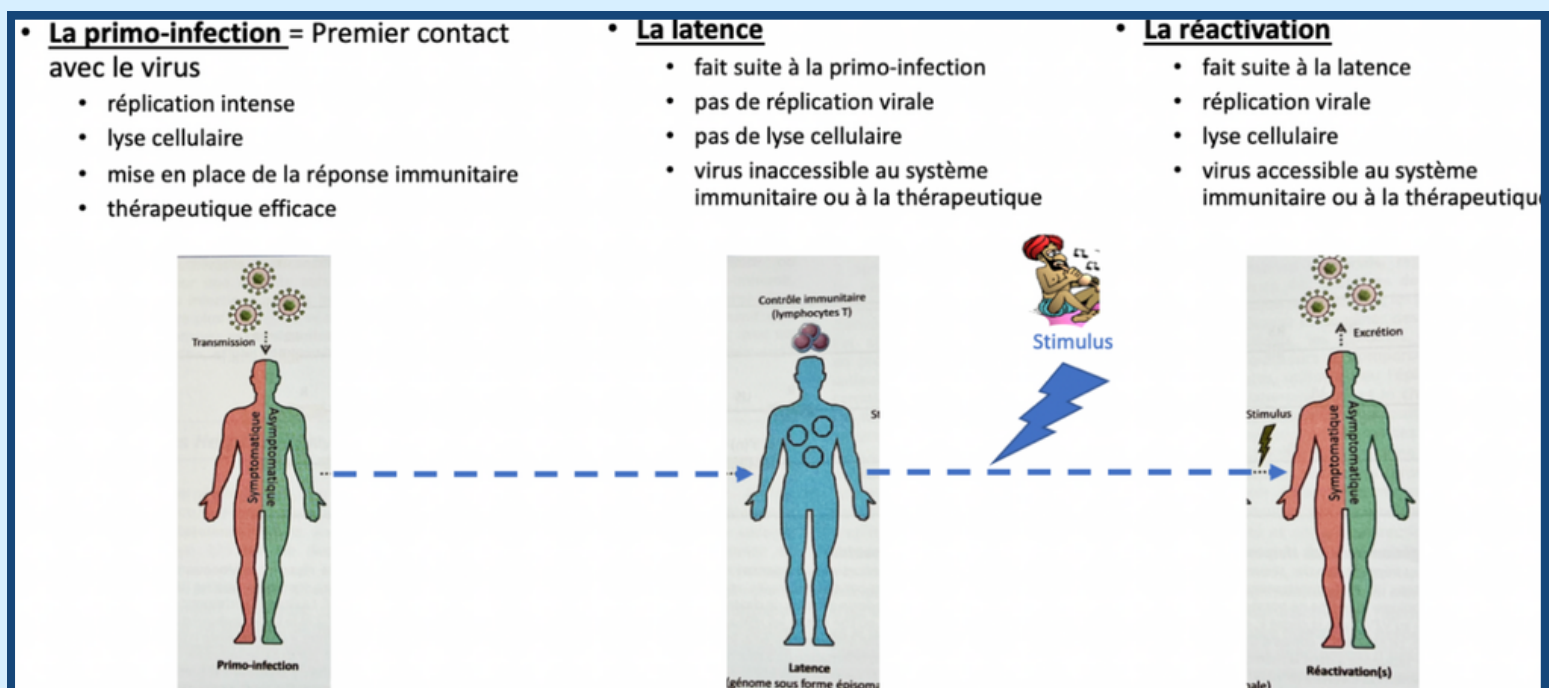
- Il n'y a pas de **lyse cellulaire**

- Le virus est **inaccessible** au **système immunitaire** ou à la **thérapeutique**

Puis sous l'influence d'un stimulus, ce virus peut sortir de cette latence et se remettre à produire de nouvelles particules virales = **réactivation virale** :

- À ce stade, le cycle de production virale est **intense et lytique**

- Le virus est **accessible au système immunitaire** ou à la **thérapeutique**



III- Exemple d'une infection par un Herpès Simplex (HSV)



On va prendre pour exemple l'Herpès Simplex HSV :

A) La primo-infection HSV

L'infection débute au niveau de la **peau ou d'une muqueuse** (orale par exemple) : la porte d'entrée est constituée par les **cellules épithéliales**. Le virus se multiplie **localement** à ce niveau puis est transmis par rapproché : **cela permet la diffusion de l'infection**.

°C'est un **cycle prolifératif et lytique** donc des **signes cliniques peuvent être visibles** (= vésicules/ lésions au niveau de la peau ou de la bouche).

Le virus HSV infecte aussi les terminaisons nerveuses et **migre** donc il va pouvoir remonter la voie neuronale jusqu'au **corps cellulaire du neurone sensitif** (migration de la capsid virale par voie centripète).

B) La phase de latence

Le virus reste latent dans le **ganglion de Gasser** (ganglion sensitif qui draine le territoire de la primo-infection lorsqu'elle concerne la sphère ORL) : le génome viral sous forme d'**ADN épisomal** persiste à vie dans ce **ganglion sensitif** (= **cycle latent**).

Les antiviraux ne permettent pas d'éliminer l'infection latente, puisque le virus est insensible à toute thérapeutique à ce moment là +.

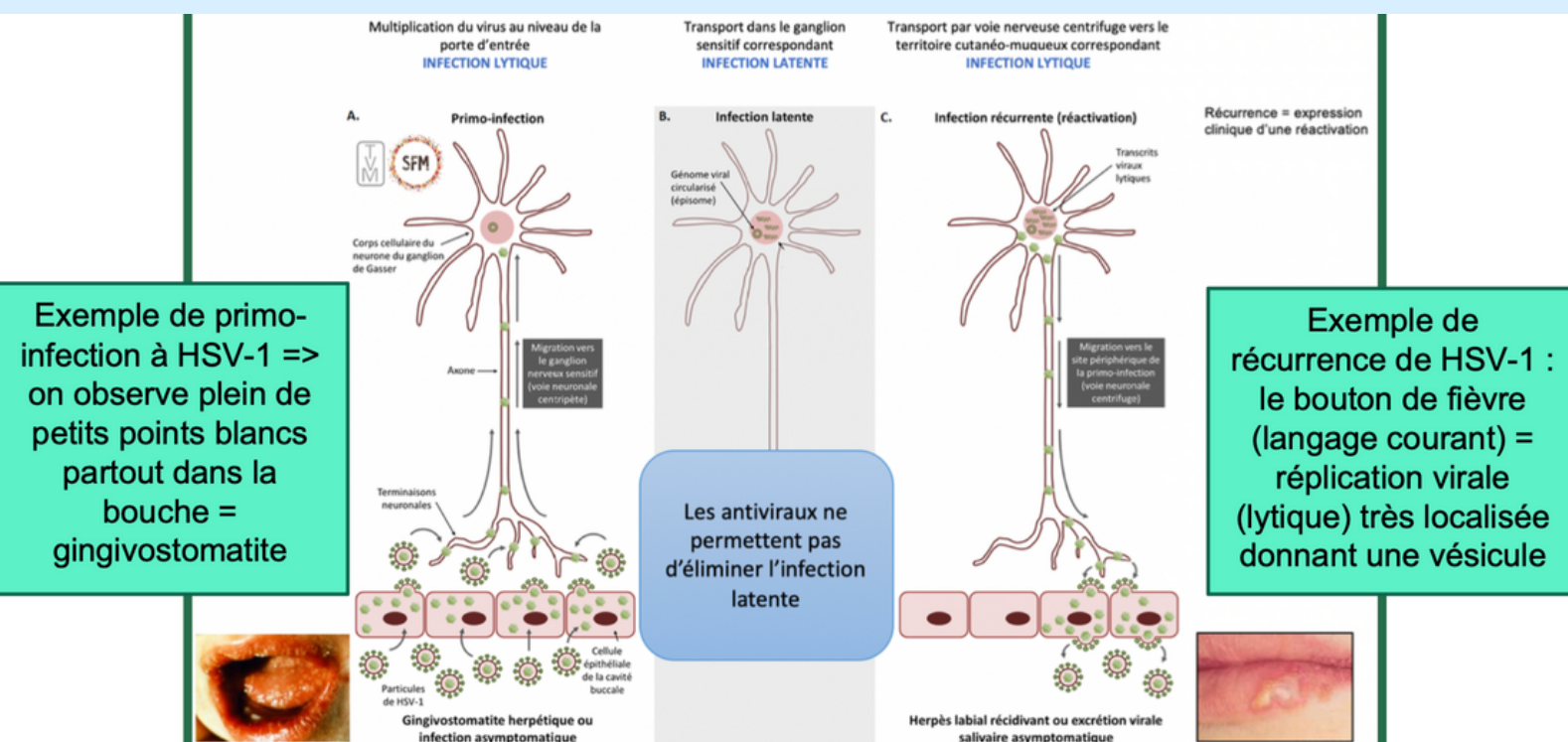
C) La réactivation du virus

Un stimuli (fatigue, soleil) peut réactiver le virus HSV. La particule virale, sous forme de **capside non enveloppée, se transporte par voie nerveuse** (le virus est sous forme de capsid quand il migre puis il bourgeonne à l'extrémité de l'axone pour former une particule enveloppée) jusqu'au **territoire cutané- muqueux de la primo-infection (au même endroit qu'au départ)** où il se multiplie (= **cycle lytique**).

On retrouve alors une **excrétion salivaire asymptomatique**.

Certaines réactivations peuvent cependant donner des **signes cliniques** (herpes labial) : c'est la définition d'une **récurrence** cellules épithéliales contact.





Lors de la primo-infection et de la réactivation, le patient est contagieux (même s'il est asymptomatique).

Au cours de ces deux phases, on peut donner de l'**aciclovir** (médicament antiviral).

D) Les formes cliniques graves de réactivation HSV

Exemple de l'encéphalite ou méningo-encéphalite herpétique :

Le virus Herpès Simplex 1 (HSV-1) est un virus avec lequel nous vivons habituellement tranquillement, sans que ce soit bien grave.

Mais parfois, **lors d'une réactivation HSV**, le virus ne sera pas transporté par voie nerveuse jusqu'au territoire cutané-muqueux de la primo-infection mais on assistera à une migration **"à rebours vers le SNC"**.

Comme lors de toute autre réactivation, **le cycle est lytique** et on aboutit à une **encéphalite** par multiplication **intracérébrale du virus au niveau des neurones**.

Cette multiplication (et destruction cellulaire) est généralement localisée au niveau du lobe temporal, souvent d'un seul côté, sous forme d'un foyer de nécrose hémorragique (= **encéphalite aiguë nécrosante herpétique**).

○ **La mortalité est très élevée (> 70%)** en absence de traitement (nécessité de traiter très rapidement pour stopper la prolifération du virus = **urgence thérapeutique**).

○ La physiopathologie explique la gravité : **cycle productif et surtout lytique**.

HSV se réplique dans le tissu cérébral puis une méningite inflammatoire réactionnelle se développe au contact avec présence de lymphocytes véhiculant le virus dans le LCR



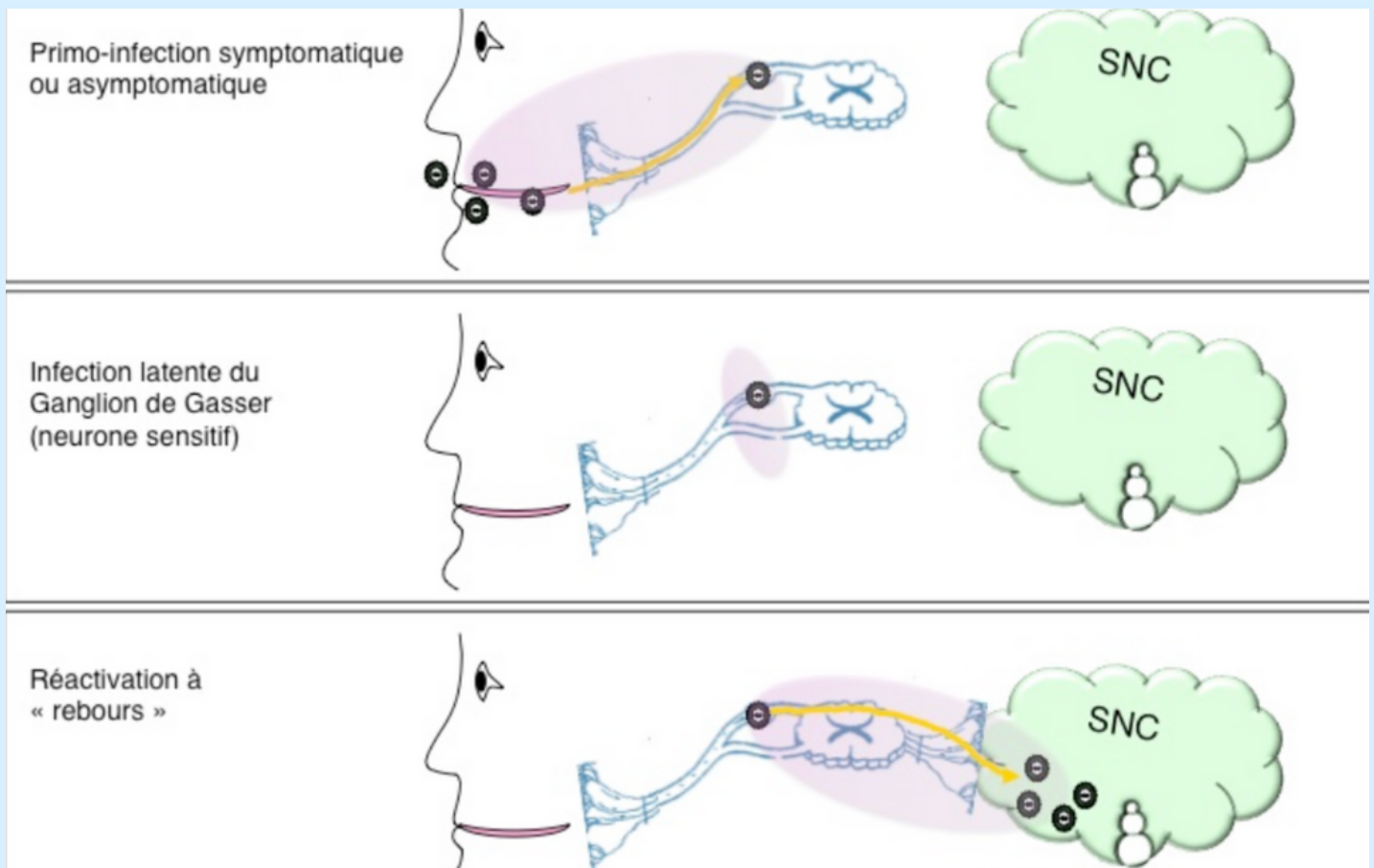
Exemple :

Sur ces deux images d'IRM, on distingue parfaitement la lyse du tissu cérébral au niveau du lobe temporal (lésion fléchée), *oui je sais faut zoomer..*

Dans un **premier temps**, le virus se réplique dans le tissu cérébral puis engendre une **méningite réactionnelle inflammatoire** (car le tissu cérébral est au contact des méninges).

Tableau clinique :

- **RARE** (300 cas/an en France) mais **GRAVE**
 - Survenant **à tout âge, avec un pic de fréquence vers 50 ans**
 - Le plus souvent lors d'une réactivation d'une **infection antérieure à HSV-1**
- ° HSV est, dans les pays développés, la première cause d'encéphalite virale = **10%** de tous les cas d'encéphalites.



Herpesviridae

Famille des Herpesviridae (9 herpesvirus sont capable d'infecter l'être humain)

| | Sous-famille | Espèces |
|----------|----------------------------|--|
| α | <i>Alphaherpesvirinae</i> | Virus herpes simplex 1 et 2 (HSV-1 et HSV-2) |
| | | Virus varicelle-zona (VZV) |
| β | <i>Betaherpesvirinae</i> | Cytomégalovirus humain (CMV) |
| | | Herpèsvirus humain 6A (HHV-6A) |
| | | Herpèsvirus humain 6B (HHV-6B) |
| | | Herpèsvirus humain 7 (HHV-7) |
| γ | <i>Gammapherpesvirinae</i> | Virus Epstein-Barr (EBV) |
| | | Herpèsvirus humain 8 (HHV-8) |

Le tableau ci-dessous décrit les différents types cellulaires hébergeant les virus selon son type :

| Virus | Siège de l'infection latente | |
|-------|---|------------------|
| HSV-1 | Corps cellulaires des neurones du ganglion de Gasser (trijumeau) | DERMONEUROTROPES |
| HSV-2 | Corps cellulaires des neurones des ganglions sacrés | |
| VZV | Neurones et cellules gliales satellites des ganglions sensitifs rachidiens et des paires crâniennes | |
| CMV | Monocytes, progéniteurs CD34 de la moelle osseuse, cellules endothéliales | LEUCOTROPES |
| EBV | Lymphocytes B | |
| HHV-6 | Monocytes-macrophages, cellules épithéliales salivaires | |
| HHV-7 | Monocytes-macrophages, cellules épithéliales salivaires | |
| HHV-8 | Lymphocytes B | |

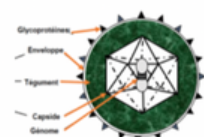
La réplication des herpesvirus s'effectue selon :

• Le cycle de répliatif

- nouvelles particules virales
- de la cellule infectée
- c'est dans ce cas un cycle productif et lytique

• Le cycle de l'infection latente:

- le cycle est dans ce cas incomplet (arrêt prématuré)
- avec maintien dans le noyau de l'ADN viral sous forme épisomale (ADN double brin circulaire)



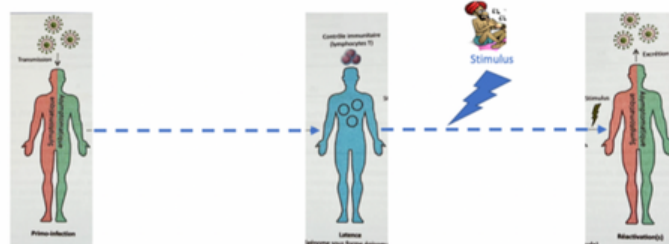
- **La primo-infection** = Premier contact avec le virus
 - réplication intense
 - lyse cellulaire
 - mise en place de la réponse immunitaire
 - thérapeutique efficace

• La latence

- fait suite à la primo-infection
- pas de réplication virale
- pas de lyse cellulaire
- virus inaccessible au système immunitaire ou à la thérapeutique

• La réactivation

- fait suite à la latence
- réplication virale
- lyse cellulaire
- virus accessible au système immunitaire ou à la thérapeutique

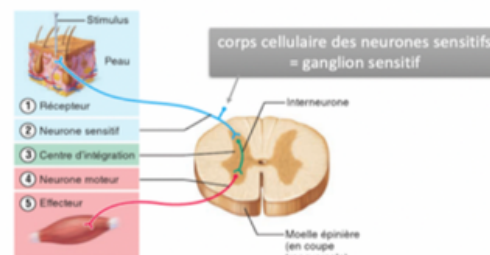


HSV

Par exemple, les Virus Herpes Simplex sont en latence dans les corps cellulaires des neurones sensitifs, plus précisément le ganglion sensitif du territoire de la primo-infection.

Les HSV sont des virus dermoneurotrope car ils peuvent établir 2 types d'infection :

- une infection lytique (dans les cellules épithéliales lors de la primo-infection)
- et une infection latente (dans un ganglion du système nerveux).

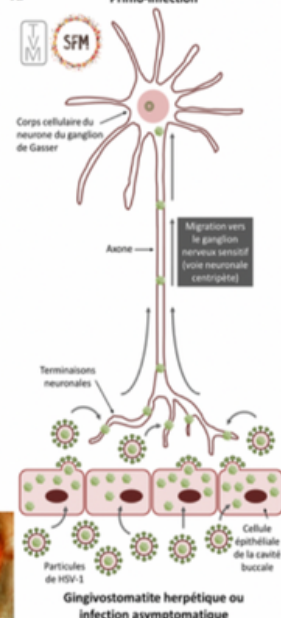


Multiplication du virus au niveau de la porte d'entrée
INFECTION LYTIQUE

Transport dans le ganglion sensitif correspondant
INFECTION LATENTE

Transport par voie nerveuse centrifuge vers le territoire cutané-muqueux correspondant
INFECTION LYTIQUE

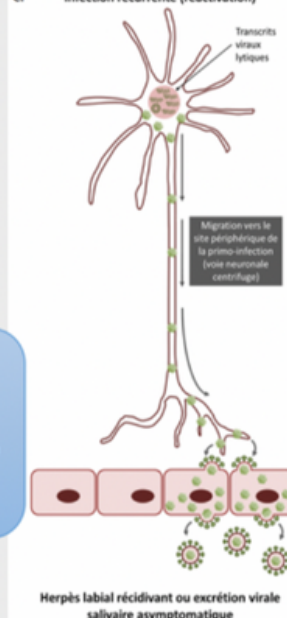
A. Primo-infection



B. Infection latente



C. Infection récurrente (réactivation)



Réurrence = expression clinique d'une réactivation

Les antiviraux ne permettent pas d'éliminer l'infection latente





Shoutout à la team discord : Cédric, Sofialdehyde, Azetyl-Coa, guizmo <3

Shoutout à ma co tut Manon !!!

Shoutout à mes copines sofia, jade, emma akemi constance <33

Shoutout à matteosine, julgulgulaire et guezrin mes super potes

Shoutout à Ectoplasma qui sait pas faire des pâtes

Shoutout à Anis, Assyl <33

Shoutout à JP, Yacine, Houcine avec qui je rigole trop <33

Shoutout à Chiraz 😍

Shoutout à Salah !!!

Shoutout à ceux qui me disent que mes fiches sont jolies 👉👈

et écoutez Joey Bada\$\$



**DERNIÈRE FICHE POUR MOI !!!
J'ESPÈRE QUE VOUS AVEZ AIMÉ
MES FICHES. VOS RETOURS ME
TOUCHENT BCP 💋🔥**

Je vous aime gros bisou, croyez en vous 💙

Bravo pour tout le travail que vous avez fourni jusqu'à
maintenant, vous pouvez être fiers!