

*Nb : les remarques en italique colorées en gris/bleu sont des ajouts de ma part pour aider votre compréhension. Elles ne proviennent pas du cours de la Pr. GIORDANENGO.*

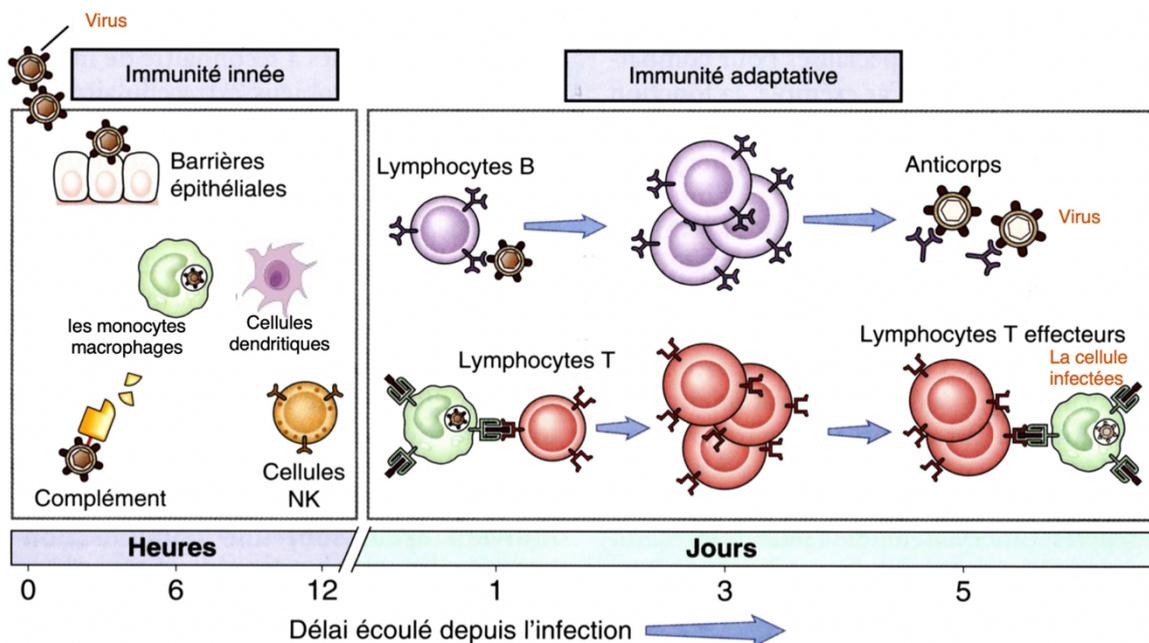
## REPONSE IMMUNE ET LATENCE VIRALE : EXEMPLE DE L'INFECTION A HERPES VIRUS

### Comment l'hôte lutte-t-il contre l'infection virale ?

#### A) Généralités

La réponse immunitaire contre les pathogènes (virus, bactéries, parasites, fungi) repose sur une succession d'actions antimicrobiennes se complétant les unes avec les autres afin d'agir simultanément sur tous les stades de la propagation du pathogène. Cela comprend des éléments généraux comme la **protection physique et mécanique** des épithéliums et des muqueuses et des actions d'une grande finesse permettant à l'organisme de reconnaître son agresseur au niveau **moléculaire** pour le détruire.

On a coutume de séparer en 2 ces actions antimicrobiennes :



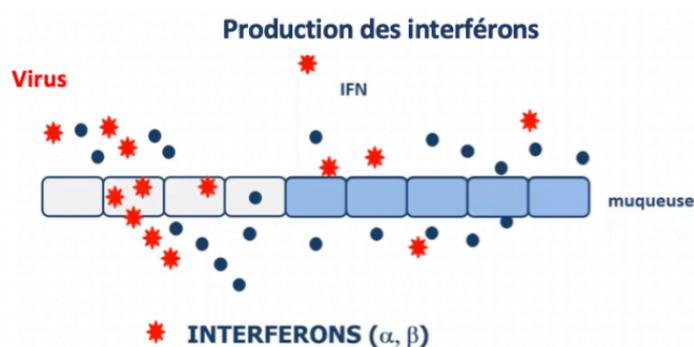
## B) L'immunité innée

La première protection de l'organisme contre les infections est assurée par des éléments **mécaniques et physicochimiques** (intégrité des tissus, circulation des fluides, cils vibratiles, ...). Outre leur rôle de flux d'élimination des pathogènes, le mucus, la salive et de nombreux fluides corporels sont riches en **composés et enzymes antimicrobiens** ...

→ Cette première protection a pour but d'éviter l'entrée des agents infectieux dans les cellules de l'organisme.

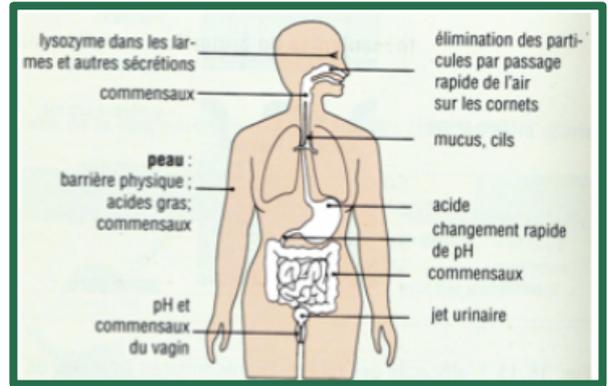
L'immunité innée est une **réponse immédiate**, déjà programmée (dite réponse innée), mettant en œuvre des **mécanismes généraux** de lutte contre les infections. Il existe cependant des différences entre virus, bactéries et parasites. Cette réponse rapide permet de faire face à l'urgence mais elle ne confère pas de protection à long terme.

Le déclenchement de la réponse innée est la conséquence de **l'activation de récepteurs cellulaires** (les **Toll Like Receptors ou TLR**) présents à la surface de toutes les cellules reconnaissant les **motifs moléculaires exprimés à la surface des pathogènes** (les **PAMPs pour Pathogen Associated Molecular Patterns**). 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** ... Ainsi se déclenche la production, par les cellules infectées, des **interférons alpha et béta**, deux cytokines jouant un rôle antiviral majeur. La production des interférons est **induite par les virus** et les cellules activées par les interférons deviennent **réfractaires à la multiplication des virus**.



**Immunité innée :**

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



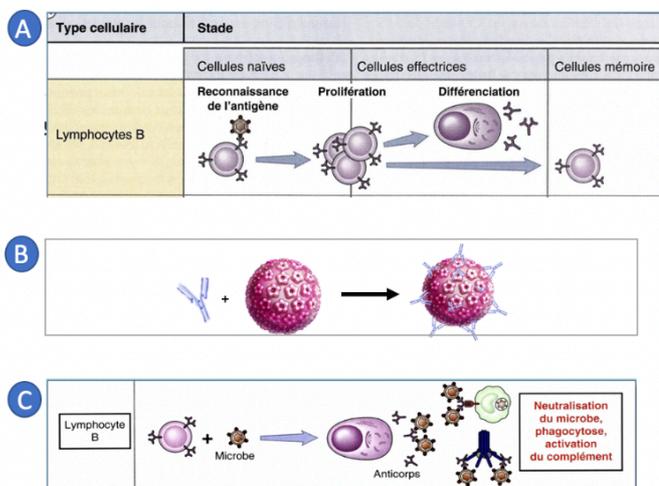
*Nb : la flore commensale(commensaux) est un ensemble de micro-organismes (bactéries, virus, parasites, ...) se situant sur la peau et les muqueuses afin de protéger et d'assurer le bon fonctionnement des organes*

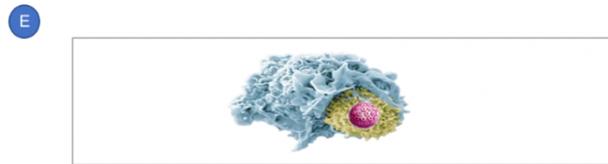
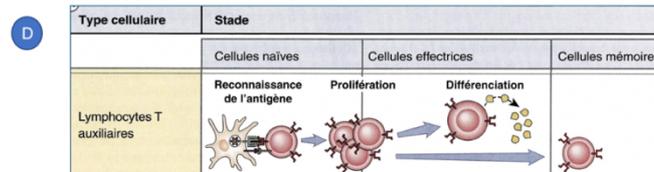
**C) L'immunité adaptative**

L'immunité adaptative met en œuvre des mécanismes induits pour **reconnaitre spécifiquement** l'agresseur microbien avec une **précision moléculaire**. Cette réponse immune, qui s'adapte au profil de l'agresseur, est qualifiée de **réponse adaptative**. Les principaux acteurs impliqués sont :

- Les **lymphocytes T** : principalement les **lymphocytes T CD8** (lymphocytes cytotoxiques) détruisant les cellules infectées par un virus.
- Les **lymphocytes B** : produisent en grand nombre des **anticorps** qui, en se fixant à saturation sur les particules virales, les rendent inactives.

L'action combinée des lymphocytes T CD8 et des lymphocytes B est orchestrée par la deuxième famille de lymphocytes T, les **lymphocytes CD4**, qui se répartissent en différentes sous-familles afin de **réguler et d'organiser** l'ensemble de la réponse adaptative.





### Immunité adaptative :

- Débute > 4 j après le début de l'infection si l'immunité innée est insuffisante
- **SPÉCIFIQUE** 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

*Nb : Le système du complément est un ensemble de protéines permettant la formation du complexe d'attaque membranaire, capable de faire des trous dans la membrane des pathogènes (lyse osmotique).*

Réponse innée et réponse adaptative doivent en fait être considérées comme un **continuum**. Le chaînon d'articulation entre les 2 réponses est la **cellule dendritique** qui joue un rôle majeur à la fois dans la réponse innée et dans l'activation de la réponse adaptative (*capture, digère et présente l'antigène aux lymphocytes T naïfs*).

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

Les virus évoluent depuis des millions d'années au sein des espèces animales. Ils ont ainsi pu sélectionner des **stratégies d'échappement et/ou d'adaptation** à leurs hôtes et notamment en regard de la réponse immunitaire antivirale. Réciproquement, l'immunité évolue et s'adapte aussi 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 et stratégie du « hit and run »** : le virus n'exprime quasiment aucun signal qui permettrait à l'immunité d'agir contre lui. Il reste latent, quasi silencieux dans les cellules infectées. La réactivation **brutale et rapide** du virus prend de court l'immunité et le virus dispose alors d'une fenêtre de temps pour se répliquer et diffuser vers d'autres hôtes. Les **Herpès** comme HSV, EBV, VZV, CMV sont les prototypes de ce type de stratégie d'échappement.
- **Dérégulation de la réponse immunitaire** : quasiment tous les virus sont capables d'interférer avec la réponse immunitaire en **réduisant son efficacité**. Le **VIH**, qui infecte les lymphocytes T CD4, en est un exemple. Au niveau cellulaire, un virus peut **diminuer l'expression des protéines du CMH**, peut **bloquer l'induction des interférons** ou **les mécanismes de réponses aux PAMPs** ....

*Nb : Les protéines du CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) permettent aux cellules infectées de présenter un peptide endogène aux lymphocytes T CD8 afin d'être détruites.*

- **Variabilité génétique** : il s'agit d'une caractéristique majeure de la biologie des virus. Globalement, les virus produisent en permanence de nouveaux virus contenant de nombreuses **mutations ou modifications du génome**.
  - Lorsque les mutations sont défavorables, les nouveaux mutants disparaissent.
  - Si les mutations sont neutres, elles persistent dans la population virale.
  - Quand les mutations sont favorables, elles confèrent un avantage sélectif au virus qui va alors s'implanter dans l'organisme infecté.

La production régulière de mutants permet au virus de produire de nouveaux virus adaptés à **leurs hôtes** (réponse innée et adaptative), à une **population** ou à une **situation thérapeutique** particulière. La génération de variants peut :

- Obliger la réponse adaptative à se réadapter en permanence jusqu'à l'épuisement : cas du **VIH**
- Rendre la réponse adaptative inefficace pour bloquer l'émergence d'un nouveau variant majeur : cas de la **grippe**

▪ Différentes stratégies lui permettent d'échapper aux défenses antivirales qui ont été mise en place

- **La latence virale :**
  - le virus ne se réplique plus
  - donc pas de protéine virale exprimée
  - donc pas de destruction des cellules infectées de manière latente
- **La diminution de l'efficacité des réponses immunes**
  - Le virus diminue les capacités de la cellule à présenter des antigènes
  - Le virus bloque les mécanismes d'induction de la réponse immune
  - Le virus bloque les mécanismes de réponse aux cytokines antivirale
- **L'accumulation de mutations du virus :**
  - le virus (à ARN) fait des erreur de « recopiage »
  - le virion produit diffère du virus parental
  - donc le système immunitaire ne le reconnaît plus
- **Destruction des défenses :**
  - destruction des lymphocytes infectés par exemple par le VIH
  - donc le système immunitaire est moins efficace

notamment  
herpes virus

plupart des  
virus

Grippe,  
HIV, HCV....

HIV

## II- 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 **récurrences** 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 :

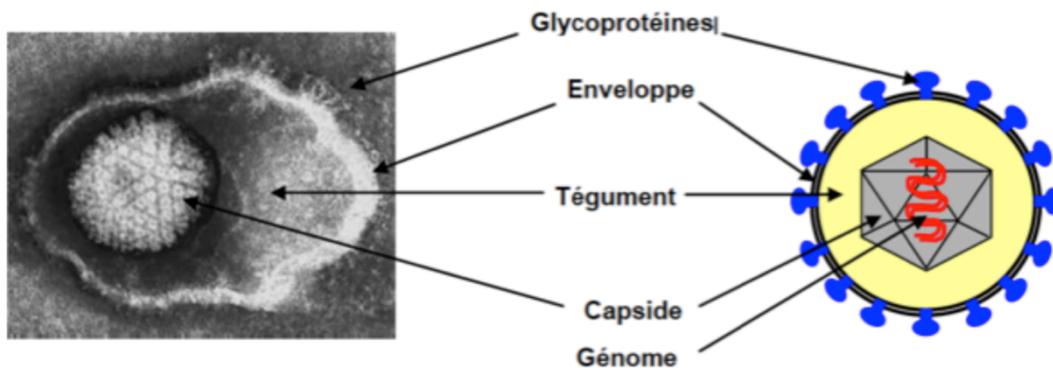
Sous-famille	Espèces	Commentaire
<b>Alphaherpesvirinae</b> (α)	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; <u>Virus herpès simplex 1 et 2</u> (HSV-1 et HSV-2)</li> <li>&gt; <u>Virus varicelle-zona</u> (VZV)</li> </ul>	
<b>Betaherpesvirinae</b> (β)	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; <u>Cytomégalovirus humain</u> (CMV)</li> <li>&gt; <u>Herpèsvirus humain 6A</u> (HHV-6A)</li> <li>&gt; <u>Herpèsvirus humain 6B</u> (HHV-6B)</li> <li>&gt; <u>Herpèsvirus humain 7</u> (HHV-7)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Une <b>primo-infection à HHV-6</b> peut se traduire cliniquement par un <b>exanthème subit du nourrisson</b>. Sinon, HHV6 est responsable de <b>pathologies opportunistes</b> chez l'immunodéprimé (encéphalite, pneumopathie, ...)</li> <li>&gt; <b>HHV-7</b> → pouvoir pathogène <u>pas formellement démontré</u></li> </ul>
<b>Gammaherpesvirinae</b> (γ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; <u>Virus Epstein-Barr</u> (EBV)</li> <li>&gt; <u>Herpèsvirus humain 8</u> (HHV-8)</li> </ul>	<p><b>HHV-8</b> = virus opportuniste pathogène chez les personnes immunodéprimées, greffées, malades du SIDA et c'est l'agent étiologique du sarcome de Kaposi</p>

*Nb : exanthème du nourrisson = roséole infantile (maladie bénigne) → fièvre élevée + éruption cutanée prédominante au niveau du tronc*

## B) Structure de la particule virale des Herpesviridae

La particule virale des herpèsvirus 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).
- Le **tégument** = 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 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 :

- 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 →

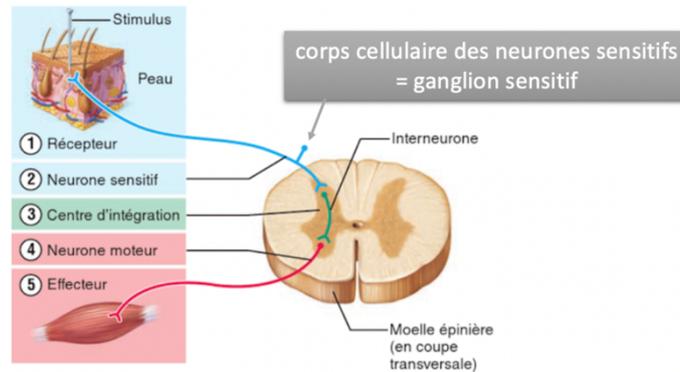
### Cycle de l'infection latente :

- 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 **épissomale** (ADN double brin circulaire)
- 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)

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

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

*Nb :* le siège de l'infection latente des virus leucotropes est situé dans les cellules mononuclées du sang.

**Important :** 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** :

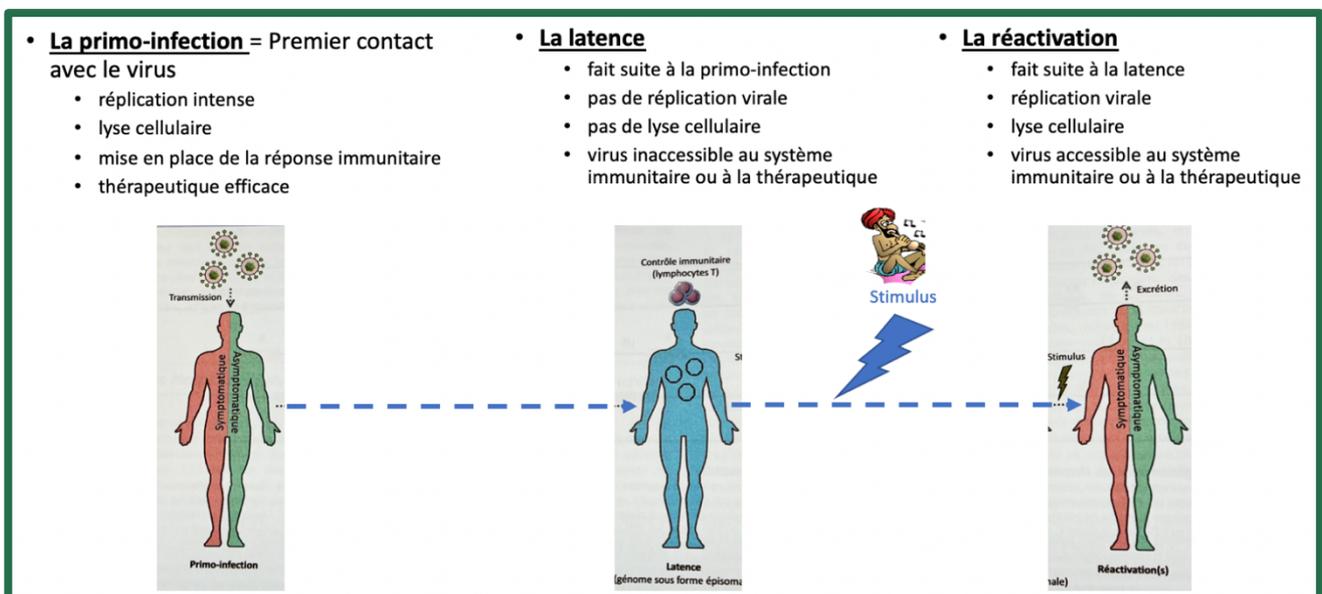
- Avec mise en route de la **réponse immunitaire spécifique** afin de contrôler l'infection
- Le virus est **accessible à la thérapeutique antivirale**
- Stade souvent associé à des **signes cliniques**

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 s'appuyer sur cet exemple pour définir l'évolution d'une infection par un 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 **contact 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).

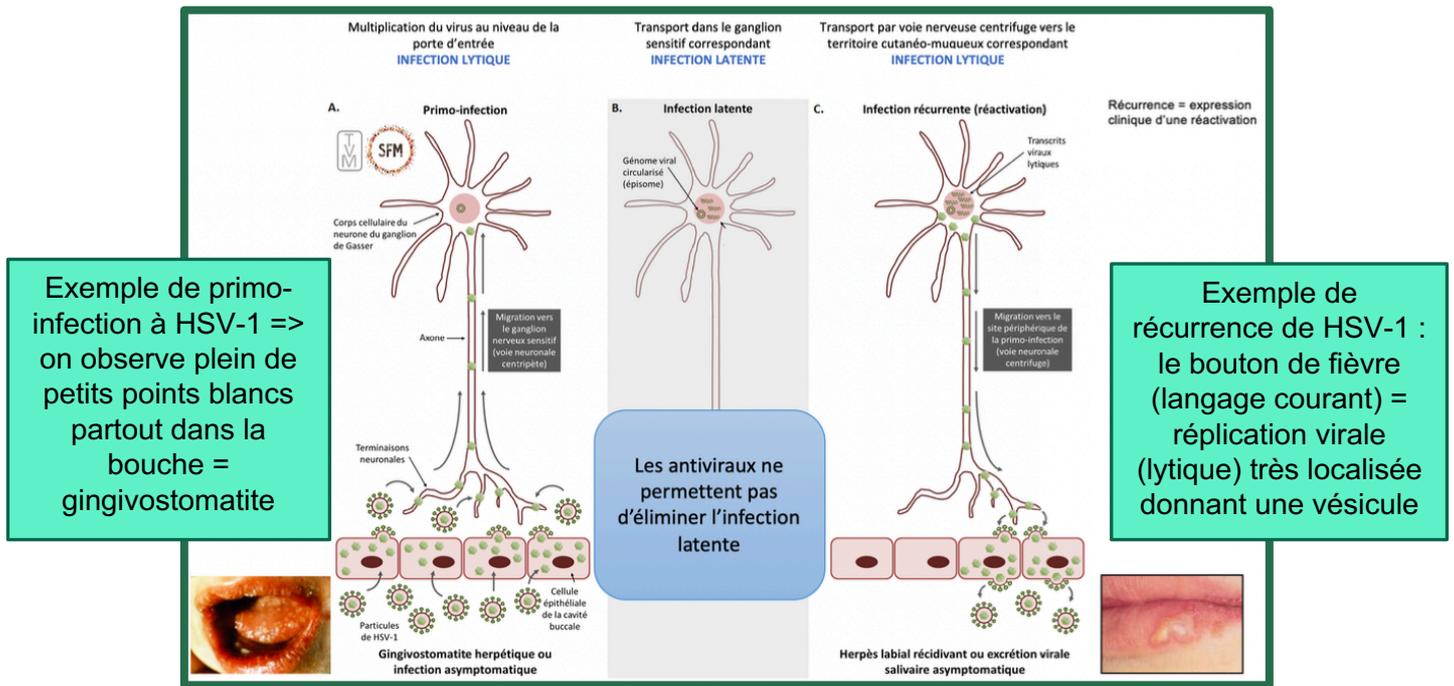
### B) La phase de latence

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).

Rq: Les antiviraux ne permettent pas d'éliminer l'infection latente.

### C) La réactivation du virus

Un **stimuli** (fatigue, soleil) peut réactiver le virus HSV. La particule virale, sous forme de capsid **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 cutanéomuqueux de la primo-infection** où **il se multiplie** (= cycle lytique). On retrouve alors une **excrétion salivaire asymptomatique**. Certaines réactivations peuvent cependant donner des signes cliniques (herpès labial) : c'est la définition d'une **récurrence**.



*Nb* : Lors de la primo-infection et de la réactivation, le patient peut être contagieux (s'il est symptomatique). 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 en "bonne entente". Mais parfois, lors d'une réactivation HSV, le virus ne sera pas transporté par voie nerveuse jusqu'au territoire cutanéomuqueux 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



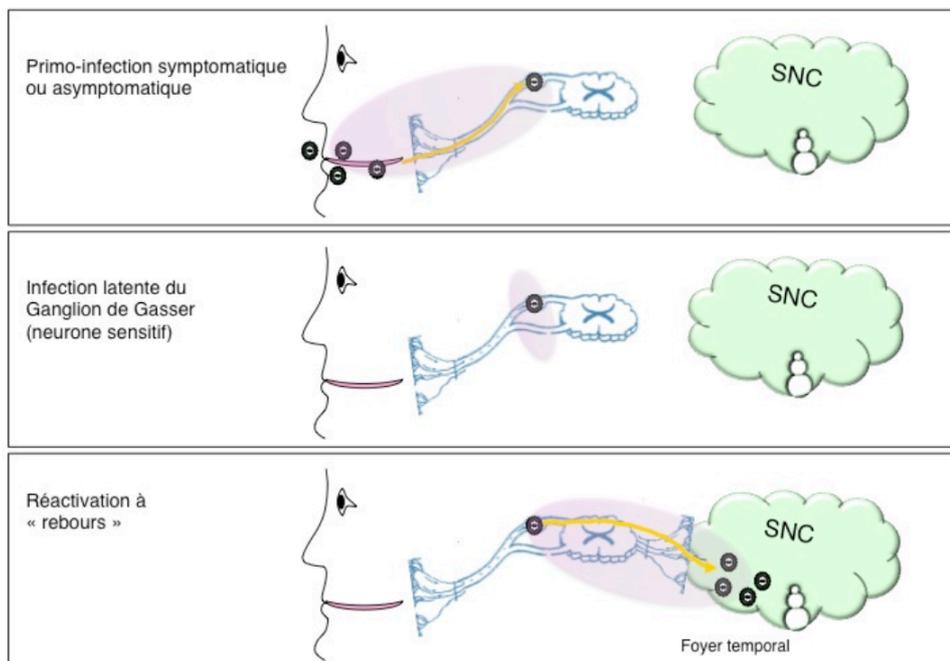
### Exemple :

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



*J'espère que cette fiche vous a plu (j'y ai mis tout mon cœur). Si vous avez des remarques (constructives évidemment) ou des questions, n'hésitez surtout pas à m'en faire part sur le forum. Dès que j'aurais le retour de la Pr. GIORDANENGO, je vous sortirai une version définitive de cette fiche. Pour l'instant, vous pouvez quand même travailler sur celle-ci, elle est complète car je me suis basée sur le document PDF fourni par la professeure.*

### Réponse Immune

**Immunité innée:**

- Protection immédiate (0-12h) et non-spécifique
- Ne génère pas une protection à long terme
- Structures physiques
- Lymphocytes Natural Killer (NK), Monocytes / macrophage/ cellules dendritiques (maturation des antigènes)
- Cytokines produites par tout types de cellules : interférons et des cytokines (inflammation)

**Immunité adaptative**

- Débute > 4jours si innée insuffisante
- Spécifique des antigènes du non-soi = des antigènes viraux
- Synergie entre :
  - Immunité humorale : Lymphocytes B
  - Anticorps bloquants, qui tapissent le virus
  - Immunité cellulaire : Lymphocytes T
  - Action sur les sites circulaires +/ et cellules infectées (complément)
- Immunité cellulaire : Lymphocytes cytotoxiques (CD8) et auxiliaires (CD4)
  - Différentiation des lymphocytes T
  - Destruction des cellules infectées exprimant des antigènes viraux

### Herpesviridae

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

Classe	Spécies
$\alpha$	Virus herpes simplex 1 et 2 (HSV-1 et HSV-2) Virus varicelle-zona (VZV)
$\beta$	Cytomegalovirus humain (CMV) Herpesvirus humain 6A (HHV-6A) Herpesvirus humain 8 (HHV-8) Herpesvirus humain 7 (HHV-7)
$\gamma$	Virus Epstein-Barr (EBV) Herpesvirus humain 9 (HHV-9)

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

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

La réplication des herpesvirus s'effectue selon :

- Le cycle de répliquer
  - nouvelles particules virales
  - de la cellule infectée
  - 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)

### Le virus échappe au système immunitaire

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).

**La réactivation**

- Risques à la latence
- pas de système immunitaire
- pas de système immunitaire
- virus accessible au système immunitaire ou à la thérapeutique

**La latence**

- Fait suite à la primo-infection
- pas de système immunitaire
- pas de système immunitaire
- virus inaccessible au système immunitaire ou à la thérapeutique

**La primo-infection = Premier contact avec le virus**

- avec le système immunitaire
- avec le système immunitaire
- mise en place de la réponse immunitaire
- thérapeutique efficace