

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

L'équilibre entre l'hôte et le virus

Il existe une **coévolution sur le long terme** entre les virus et les animaux ou plantes qu'ils infectent. Il en résulte donc des **adaptations réciproques** mises en place au fil de l'évolution.

On a l'habitude de penser que les infections virales sont forcément pathogènes mais ce n'est pas le cas pour la plupart des infections virales. Être pathogène pour un virus n'est pas forcément un signe de réussite. **Les infections virales les plus efficaces ne sont pas forcément les plus pathogènes.**

On peut par exemple citer les infections par les **Herpès virus** qui sont capables d'infecter quasiment 100% des personnes d'une population et de persister tout la vie chez chaque individu. Ces infections ne sont pas réputées comme étant particulièrement pathogènes.

A l'opposé, l'infection par le virus **Ébola** chez l'Homme, est **hautement pathogène** mais est une infection assez sporadique qui ne concerne généralement que quelques centaines à milliers d'individus et qui est très transitoire dans le temps.

La pathogénicité est souvent le résultat d'un passage très récent du virus chez un nouvel hôte et avec le temps, un équilibre s'instaure.

Il est bien évident que l'élément clef permettant à l'individu de se protéger est la **qualité de sa réponse immunitaire**. Cette dernière est **assez bien adaptée** pour lutter contre les virus.

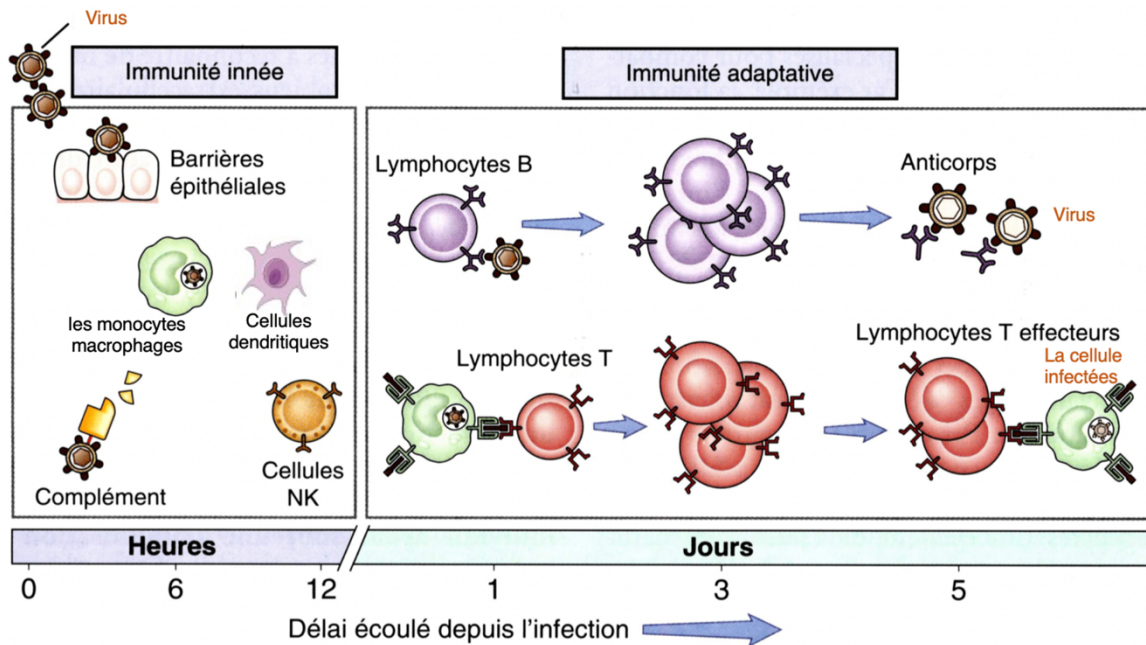
I-Comment l'hôte lutte-t-il contre l'infection virale ?

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 :



La **réponse innée** (dès les toutes premières minutes du contact avec le virus) est suivie par la **réponse adaptative** (apparaît plusieurs jours après). La réponse innée **ne fait pas la différence** entre les différents virus (Grippe, Covid) alors que l'immunité adaptative, basée sur la production d'anticorps par les **lymphocytes B** ou la reconnaissance des cellules infectées par les **lymphocytes T**, est tout à fait capable, au niveau moléculaire, de faire la distinction entre un virus de la Grippe et un virus SARS-CoV-2.

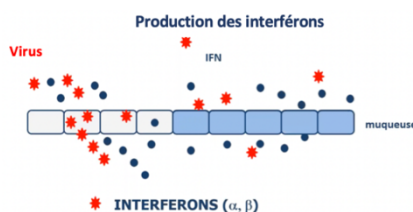
Le rôle de l'immunité innée, basée sur des **protections physiques** et certains types cellulaires comme les monocytes / macrophages, les cellules NK (Natural Killer), va être de **ralentir au maximum**, voire **d'éliminer l'infection virale**. Si cette réponse innée n'est pas suffisante, la réponse adaptative, par sa capacité à aller dénicher le virus au niveau moléculaire, va permettre d'au moins **contenir efficacement** l'infection virale si ce n'est de **l'éliminer complètement**.

B) L'immunité innée

La réponse innée est induite **immédiatement**, **dès les premières minutes** de l'infection, et elle n'est **PAS spécifique** (capable d'agir contre la plupart des virus entrant). En ce sens, elle est tout à fait superposable avec le déclenchement de la réponse inflammatoire habituellement observée dans les situations d'agression de l'organisme. Un autre point important à avoir à l'esprit est que cette réponse innée va permettre de faire face à l'urgence mais **ne va pas générer une protection au long terme** (il n'y a pas de mémorisation ni de conservation de l'information dans le temps). L'immunité innée est une réponse 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.

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 de l'organisme, 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** (= cascade d'évènements moléculaires mettant la cellule en alerte et lui donnant la propriété de se défendre contre l'infection) ...

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**.

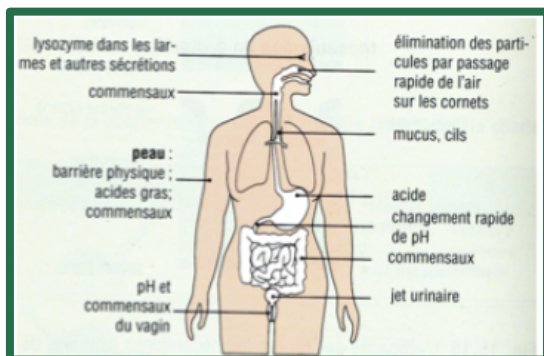


Le virus (en rouge) infecte des cellules de la muqueuse. Cela entraîne l'activation des TLR, la production des cytokines inflammatoires et notamment celle des interférons alpha et bêta (en bleu). Ces interférons diffusent le long de la muqueuse et atteignent des cellules qui ne sont pas encore infectées par le virus. Ces dernières reçoivent le message interféron (elles disposent de récepteurs aux interférons à leur surface) et entrent dans un état de **résistance contre l'infection virale** (coloration bleue des cellules). Ces cellules, devenues réfractaires à l'infection, vont être peu permissives pour l'arrivée de nouveaux virus. Cela va permettre de ralentir considérablement la propagation du virus le long de la muqueuse.

Parmi les **éléments protecteurs**, il faut également citer des événements de nature plutôt physique, se produisant un peu partout dans l'organisme et dont le résultat global va être de **ralentir la propagation** du virus dans l'organisme. 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, ...).

On peut citer la **peau**, barrière quasi infranchissable par les virus du fait de la présence d'une couche de cellules kératinisées à la surface de l'épiderme (constituée de cellules mortes absolument infranchissables par les virus). On peut aussi mentionner la **circulation des fluides corporels**, les larmes, la salive, le sang, l'urine, tous ces liquides qui, par leur **mouvement, éliminent les particules virales**. Ces fluides corporels contiennent également des protéines antivirales (**composés et enzymes antimicrobiens**) ayant des actions d'inactivation des particules virales. De plus, le **pH gastrique** est un élément important pour inactiver les virus pénétrant dans l'organisme par le bol alimentaire, etc.

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**.



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

A côté de ces événements physiques, il y a également l'intervention de **cellules immunes**, notamment :

- Les **cellules Natural Killer** (lymphocytes NK) qui ont la propriété de reconnaître les cellules anormales dans l'organisme (cellules cancéreuses, infectées) et de les éliminer.
- Les **monocytes / macrophages** qui participent à la phagocytose des particules virales pour les éliminer.

Immunité innée :

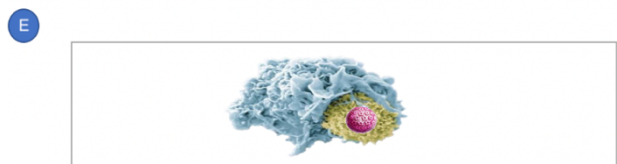
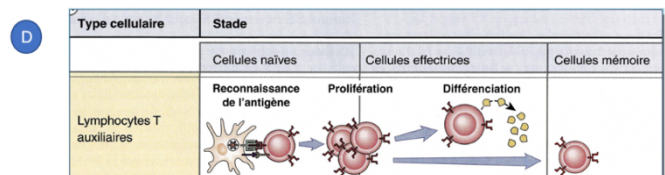
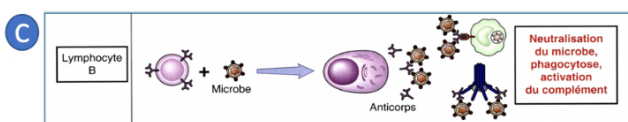
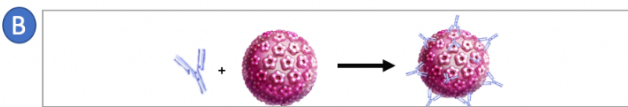
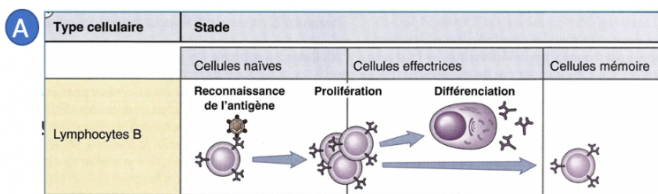
- Protection **IMMÉDIATE** (0-12h) et **NON-spécifique**
- Ne génère PAS une protection à long terme
- Structures physiques impliquées (voir photo)
- **Cellules impliquées** : Lymphocytes Natural Killer (NK), monocytes/macrophages, cellules dendritiques (maturation des antigènes) → produisent des **cytokines**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

C) L'immunité adaptative

La deuxième vague de l'immunité concerne la réponse adaptative. Cette dernière s'adapte 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 sur le virus de la Grippe par rapport au virus de la Covid. L'immunité adaptative met donc 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.



L'immunité adaptative implique tout d'abord **l'immunité humorale**. 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.

La deuxième composante de l'immunité adaptative est **l'immunité cellulaire**. Elle implique principalement la famille des **lymphocytes T (LT)**, que l'on a l'habitude de séparer en 2 catégories : les **LT cytotoxiques** (présentant la **protéine CD8** à leur surface) et les **lymphocytes T auxiliaires ou helper** (présentant la **protéine CD4** à leur surface). Ces lymphocytes T, lorsqu'ils sont stimulés par des antigènes présentés par les cellules dendritiques, se différencient en **LT effecteurs**, ayant la propriété de reconnaitre 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.

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 »** : la latence virale est le fait, pour le virus, de se faire oublier vis-à-vis du système immunitaire. Le virus n'exprime quasiment aucun signal (le génome viral est dans la cellule infectée mais n'exprime pratiquement plus aucune protéine) qui permettrait à l'immunité d'agir contre lui (la cellule n'exprime aucune particule virale, aucun antigène du non-soi et devient quasi invisible pour l'immunité). Le virus reste latent, quasi silencieux dans les cellules infectées, pendant des années, sans jamais être inquiété par la réponse immunitaire (notamment la cytolyse par les LT CD8). 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 (Virus Herpès Simplex de type 1 = herpès labial), 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** Cette diminution de l'efficacité de la réponse

immune joue un grand rôle dans le maintien et dans l'efficacité des infections virales.

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 le génome du virus se multiplie, le recopiage n'est pas toujours fidèle, la nouvelle copie produite peut contenir des mutations qui la distingue du virus initial).
 - 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. Le mutant présente des caractéristiques biologiques différentes du virus parental dont il est issu et qui lui permettent de mieux échapper à l'immunité. On voit ainsi émerger de nouveaux groupes viraux (des variants) ayant une pathogénicité accrue et surtout une capacité répliquative nettement plus forte (Grippe, VIH, hépatite C, Covid).

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 immunitaire
 - Le virus bloque les mécanismes de réponse aux cytokines antivirales
- **L'accumulation de mutations du virus :**
 - le virus (à ARN) fait des erreurs 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 **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 :

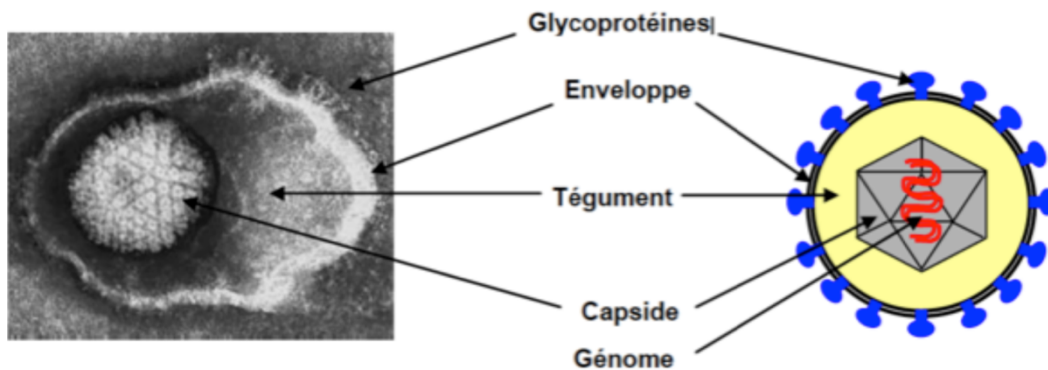
Sous-famille	Espèces	Commentaire
Alphaherpesvirinae (α)	<ul style="list-style-type: none"> > <u>Virus herpès simplex 1 et 2</u> (HSV-1 et HSV-2) > <u>Virus varicelle-zona</u> (VZV) 	
Betaherpesvirinae (β)	<ul style="list-style-type: none"> > <u>Cytomégalovirus humain</u> (CMV) > <u>Herpèsvirus humain 6A</u> (HHV-6A) > <u>Herpèsvirus humain 6B</u> (HHV-6B) > <u>Herpèsvirus humain 7</u> (HHV-7) 	<ul style="list-style-type: none"> > 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, ...) > HHV-7 → pouvoir pathogène <u>pas formellement démontré</u>
Gammaherpesvirinae (γ)	<ul style="list-style-type: none"> > <u>Virus Epstein-Barr</u> (EBV) > <u>Herpèsvirus humain 8</u> (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>

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 répliatif des Herpesviridae dans une cellule infectée

Il existe deux types de répliation pour ces virus :

Cycle productif et lytique :

- Aboutit à la **formation de nouvelles particules virales** : entrée, répliation 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 répliatif est interrompu permettant la mise en place de la phase de latence virale →

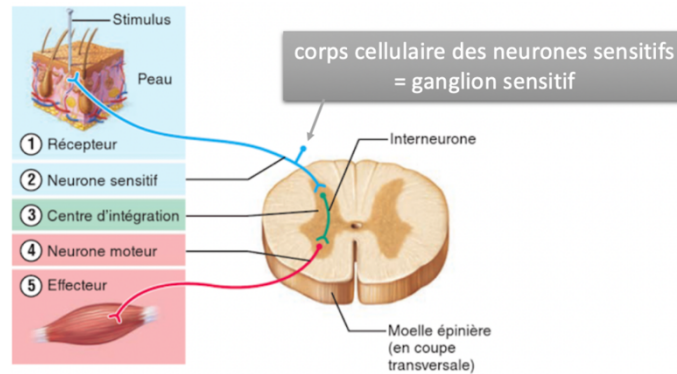
Cycle de l'infection latente :

- Dans ce cas, le **cycle est incomplet** (arrêt prématuré), **sans répliation 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	
HSV-1	Corps cellulaires des neurones du <u>ganglion de Gasser</u> (du nerf trijumeau)	DERMONEUROTROPES
HSV-2	Corps cellulaires des neurones des <u>ganglions sacrés</u>	
VZV	Neurones et cellules gliales satellites des <u>ganglions sensitifs rachidiens</u> et des <u>paires crâniennes</u>	
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	

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** :

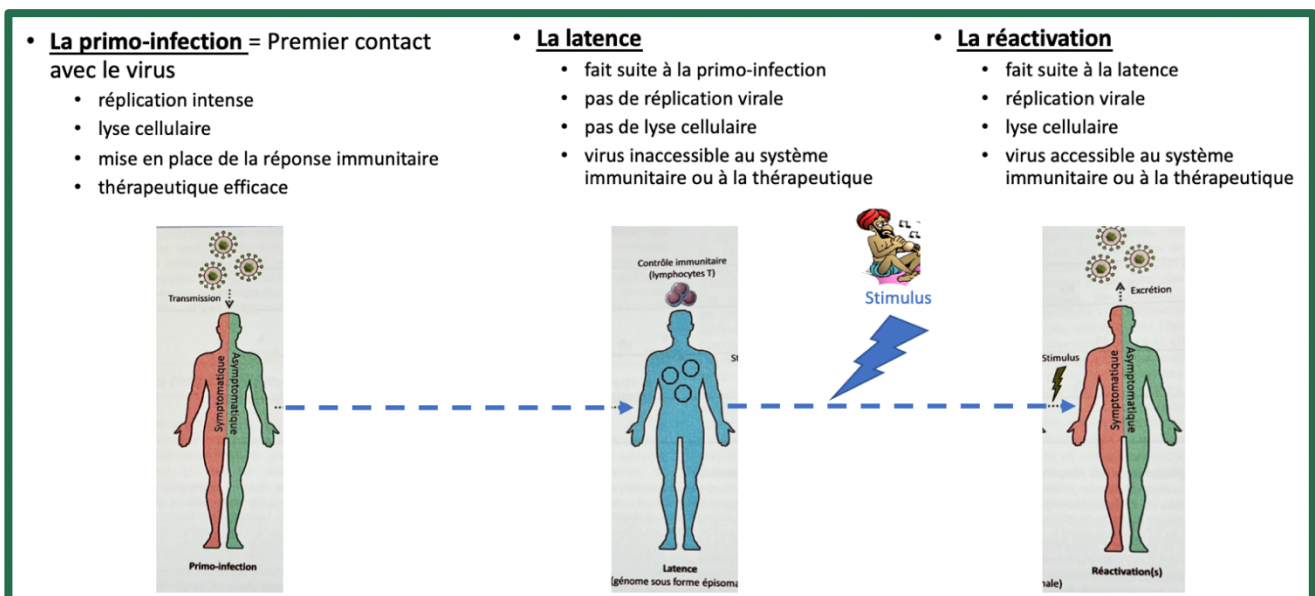
- Avec mise en route de la **réponse immunitaire spécifique** afin de contrôler l'infection
- Le virus est **accessible à la thérapeutique antivirale**
- Stade souvent associé à des **signes cliniques**

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).

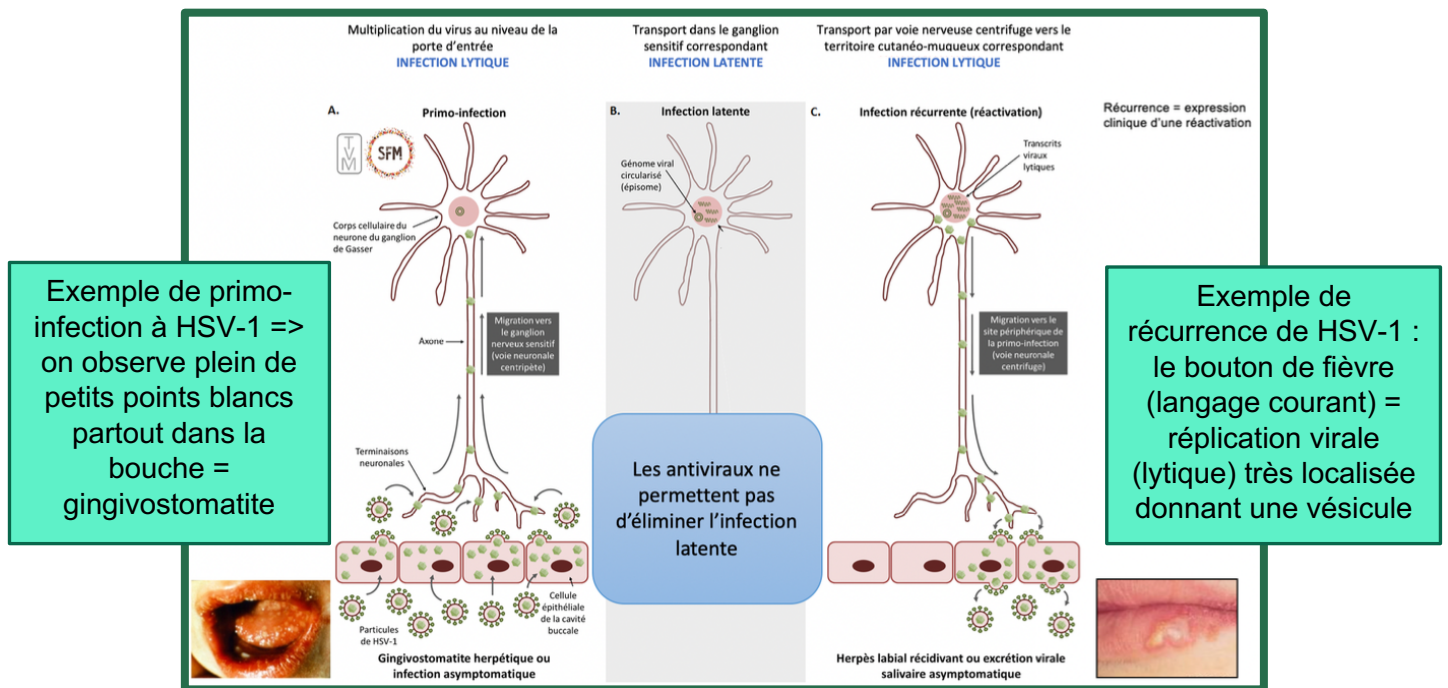
B) La phase de latence

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 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 en "bonne entente". 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



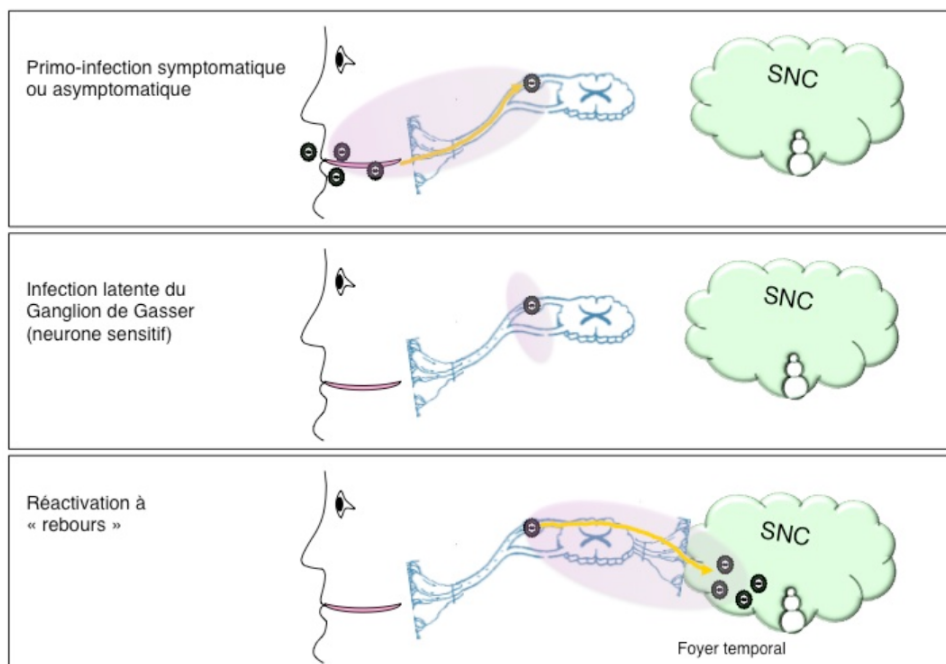
Exemple :

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



Cette fiche a été relue et corrigée par les professeurs, elle est archi complète. J'espère qu'elle vous plait, sinon n'hésitez pas à me faire parvenir vos remarques (constructives bien évidemment 😊). Je n'ai pas trop de place pour les dédis mais je vous envoie à tous tout plein de courage. Ne baissez pas les bras, vous avez déjà fait la moitié, vous êtes des vrais warriors. La microbio est avec vous !

