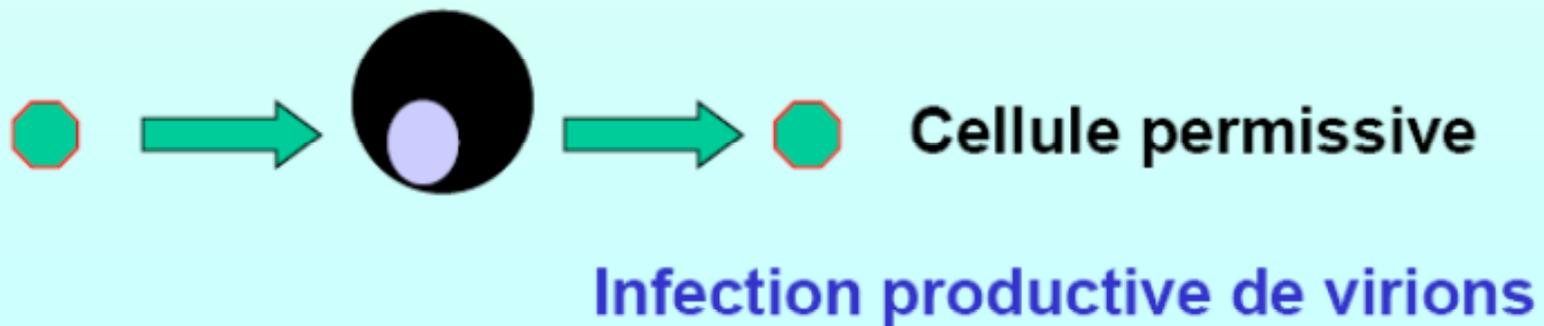


DIVERSITE DES INFECTIONS VIRALES

Dr Rafik HARRATH

Laboratoire de Virologie, Faculté de Pharmacie de Monastir



Les différents types d'infections

1. Infection aigue isolée



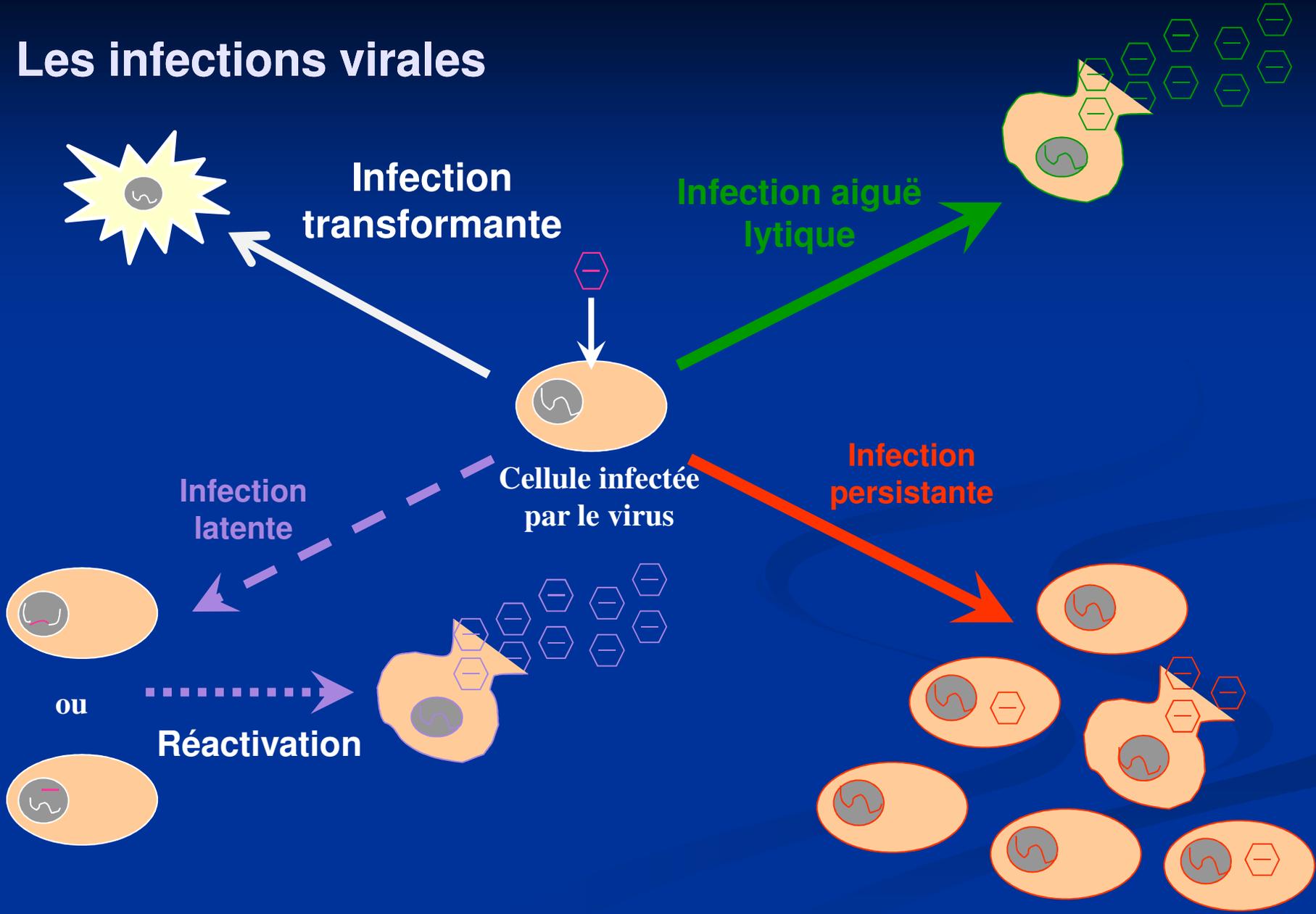
2. Infection aigue suivie de reccurence



3. Infection chronique



Les infections virales



I. Infections aiguës

- infections limitées dans le temps.
- La multiplication virale induit une réponse immunitaire, ce qui permet d'éliminer définitivement le virus.
- L'infection virale sera donc transitoire.

1. Les infections aiguës localisées

- Pas de diffusion de virus dans l'organisme, les tissus cibles se situant dans la porte d'entrée:
 - les infections respiratoires : virus de la grippe A et B, virus para-influenza, adénovirus, rhinovirus, ..
 - les gastro-entérites : rotavirus, calicivirus, adénovirus, ..
 - les conjonctivites : adénovirus, entérovirus, ..
- Courte durée d'incubation, ne dépassant généralement pas 5 jours.

2. Les infections aiguës généralisées

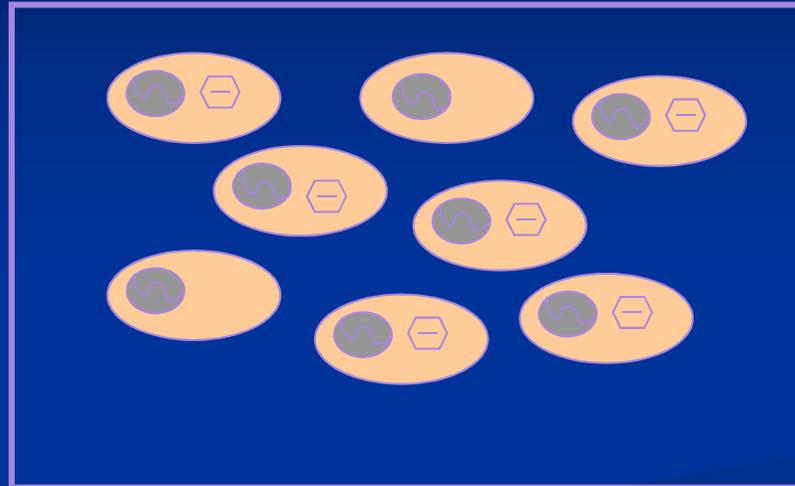
- Diffusion du virus dans l'organisme par voie lymphatique et sanguine (virémie primaire), ou dans de rares cas, par voie nerveuse. Cette diffusion permet au virus d'atteindre ses tissus ou organes cibles..
- Durée d'incubation plus longue que celle des infections localisées (deux semaines à quelques mois):
 - les fièvres éruptives : varicelle, rougeole, rubéole
 - les hépatites virales : virus des hépatites A, B, C, Delta et E.
 - les atteintes neurologiques : entérovirus, arbovirus

II. Infections persistantes

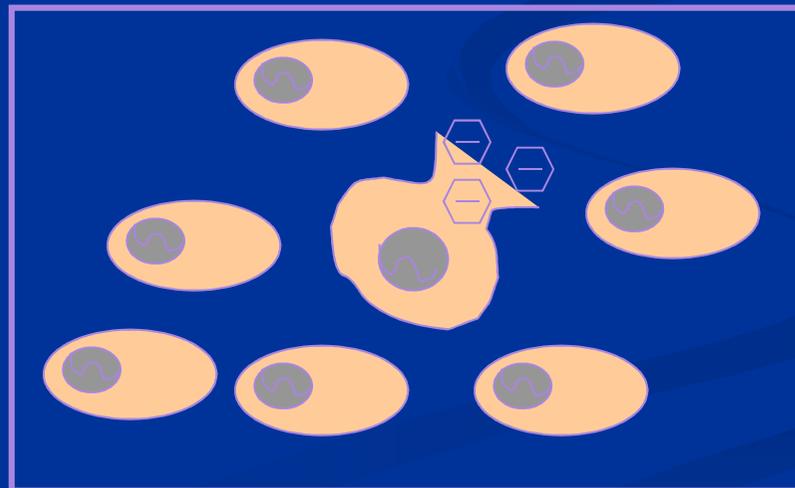
- La réponse immunitaire ne parvient pas à éliminer le virus.
- La multiplication virale va se poursuivre et le virus va persister dans l'organisme.
- La persistance virale peut durer plusieurs années, voire toute la vie.
- Les infections persistantes peuvent être classées comme:
 - **Productives** quand le virus infectieux est détectable de manière continue pendant les phases chroniques de l'infection
 - **Non productives** quand le virus infectieux ne peut être isolé en dehors de la phase aiguë de l'infection, alors que l'ARN viral peut être détecté par hybridation moléculaire ou par PCR.
- *In vitro*, deux grands types d'infections persistantes sont décrites :
 - les infections de type "**steady-state**", au cours desquelles une majorité de cellules sont infectées sans que le virus induise la mort cellulaire
 - les infections de type "**carrier-state**", au cours desquelles une très faible proportion de cellules deviennent permissives à chaque génération cellulaire.

Persistence virale au cours des infections à Coxsackievirus B (*HARRATH R et al., 2004*)

- « *Steady-state* »



- « *Carrier-state* »



III. Infections latentes

- Caractérisent surtout les virus de la famille des *Herpesviridae* (HSV-1 et -2, VZV, CMV, EBV, HHV-6) et les rétrovirus (VIH).
- L'infection primaire induit une réponse immunitaire apparemment efficace mais ne permettant pas d'éliminer le virus de l'organisme.
- Le génome viral va pénétrer dans le noyau de la cellule hôte (avec ou sans intégration) et va entrer dans une phase de dormance ou latence avec une expression réprimée.
- L'expression génomique peut être réactivée dans certaines conditions, ce qui aboutit à une nouvelle multiplication virale.
- Si la phase de réactivation est insuffisamment contrôlée par le système immunitaire, on observe alors une infection récurrente.
- L'immunodépression est un facteur favorisant les réactivations cliniquement sévères.

IV. Facteurs associés au développement des infections virales

- Facteurs **extrinsèques**: liés au virus lui-même (charge virale, cytopathogénicité, échappement au système immunitaire, ..)
- Facteurs **intrinsèques**: liés à la cellule hôte.

1. Facteurs liés au virus

1.1. Quantité du virus

- Un nombre faible de particules virales est facilement éliminé par l'immunité naturelle ou spécifique
- Une charge virale importante augmente la probabilité de développer une infection virale.
- Une augmentation de la charge virale dans le sang fait aggraver la maladie (HIV, HCV, HBV, CMV) alors qu'une diminution de cette charge fait augmenter l'efficacité du traitement antiviral.

1.2. Voie d'inoculation

- intrapéritonéale, intramusculaire, intracérébrale ou sous-cutanée.

1.3. Cytopathogénicité

- Certains virus entraînent une destruction rapide de la cellule infectée avec un ECP apparent (herpes simplex, entérovirus) alors que d'autres peuvent entraîner une infection prolongée (rubéole).
- Lors d'une infection persistante: les virus doivent réguler leur potentiel lytique afin de limiter le taux de mortalité des cellules infectées. Différentes stratégies ont été développées par les virus afin de limiter voire d'éliminer leur potentiel lytique :
 - Restriction de l'expression de gènes viraux : l'infection des neurones par l'herpes simplex type 1 (HSV-1)
 - Génération de variants viraux : apparition de variants qui ont perdu leur pouvoir lytique (absence de production de particules virales infectieuses).

1.4. Echappement du virus au système immunitaire

- Plusieurs stratégies sont utilisées par le virus pour l'échappement à la réponse immunitaire.

a. Variabilité génétique

- Modification permanente des épitopes (VIH, le VHC et le virus de la grippe).
- L'émergence constante de variants permet au virus d'échapper en permanence à l'action des Ac monoclonaux et aux lymphocytes T cytotoxiques.

b. Génération d'anticorps non neutralisants

- La présence d'un excès d'anticorps non neutralisants peut permettre au virus d'échapper aux anticorps neutralisants.
- La fixation d'anticorps non neutralisants sur la particule virale peut empêcher la fixation des anticorps neutralisants:
 - par compétition directe pour un même site de fixation,
 - par induction d'un changement conformationnel du virion masquant ainsi l'épitope normalement reconnu par l'anticorps neutralisant.

c. Restriction de l'expression des protéines virales

- Diminution de l'expression des glycoprotéines virales à la surface membranaire de la cellule infectée.
- Exemple : les neurones infectés par le virus HSV ne présentent pas de glycoprotéine membranaire à leur surface et ne sont donc pas reconnus par les anticorps présents dans le liquide céphalorachidien (LCR) (Stevens 1989).

Effecteurs	Cibles	Moyen d'échappement	Exemples
Anticorps neutralisants	Virus libre	-Variation antigénique : au niveau des glycoprotéines d'enveloppe ou des résidus exposés à la surface de la capside -Anticorps bloquants : compétition avec des anticorps neutralisants	Lentivirus
Cytotoxicité Cellulaire Dépendante des Anticorps (ADCC)	Cellules infectées	-Restriction de l'expression des protéines virales à la surface cellulaire -Variation antigénique dans les protéines exprimées à la surface cellulaire	Lentivirus
Cellule T	Cellules infectées	-Restriction de l'expression des protéines virales internes et externe	HIV
		-Suppression de l'expression des molécules de classe I du CMH	Adénovirus
		-Réduction de l'expression de protéines cellulaires telles que les molécules d'adhésion LFA-3 et ICAM-1	EBV dans les lymphomes de Burkitt

***Principaux mécanismes d'échappement au
système immunitaire lors d'une infection
persistante***

2. Facteurs liés à l'hôte

- L'efficacité de la réponse immunitaire est un facteur déterminant de guérison d'une infection virale.
- les déficits immunitaires entraînent des infections virales graves et persistantes
- Certains virus (VIH) infectent les cellules du système immunitaire
- Ce sont alors des mécanismes immuno-pathologiques responsables de l'action pathogène du virus.