

Seuls quelques virus sont responsables d'infections persistantes.

Les deux composantes du système immunitaire (une composante spécifique du virus et une composante aspécifique) sont chargées de neutraliser et d'éliminer les agents infectieux au moment d'une infection et lors des rencontres ultérieures avec le virus. Le système immunitaire spécifique est constitué de cellules de surveillance, notamment des macrophages, qui digèrent les particules virales et exposent, à leur surface, des fragments de protéines virales.

Ces peptides sont présentés aux lymphocytes auxiliaires $TC D_4$, lesquels activent, à leur tour, les lymphocytes B et les lymphocytes $TC D_8$ cytotoxiques. Les lymphocytes B produisent des anticorps qui neutralisent les particules virales. Les lymphocytes T cytotoxiques reconnaissent les antigènes viraux présents à la surface des cellules infectées, et ils détruisent ces cellules. L'ensemble de ces réactions constituent une mémoire immunologique, activée lors de chaque nouvelle rencontre avec l'agent infectieux.

Afin d'échapper au système immunitaire, les virus ont mis au point plusieurs stratégies : ils infectent des cellules peu accessibles, ils expriment peu de protéines virales susceptibles d'être reconnues par les lymphocytes

cytotoxiques, ou ils adoptent des stratégies encore plus complexes.

Virus de l'herpès et latence stricte

Les virus de la famille des Herpesviridæ illustrent les mécanismes de la latence virale. Il s'agit ici de latence stricte, puisque ces virus, au cours de leur cycle réplicatif, passent alternativement par une phase de persistance, où le génome viral, intracellulaire, ne produit aucune particule virale infectieuse, et une phase de réactivation, nécessaire à la production et à la dissémination du virus infectieux. La latence virale à l'échelle cellulaire coïncide avec la latence clinique : pendant cette phase, on constate une absence totale de symptômes. Des manifestations cliniques apparaissent (dans 50 pour cent des cas) pendant les phases de réactivation.

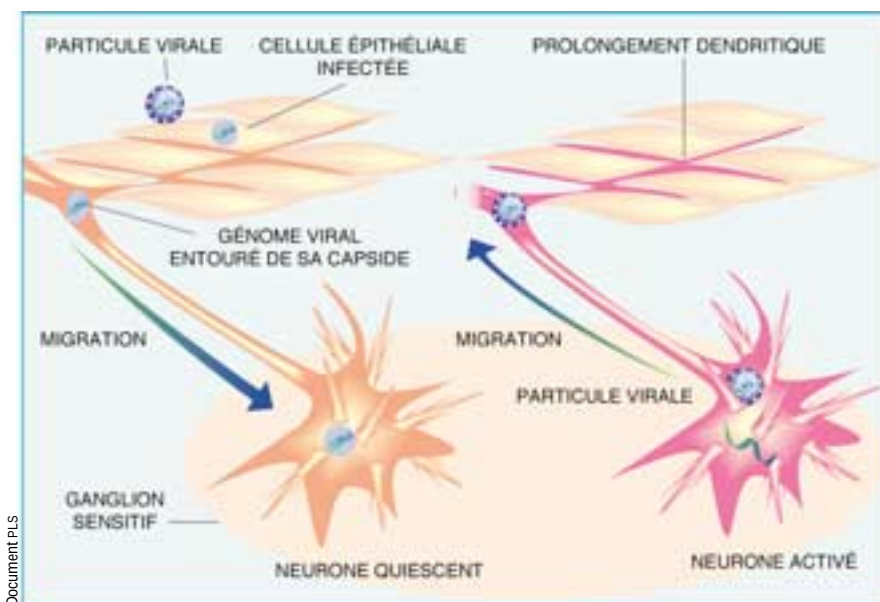
On distingue deux types de virus Herpès. Le virus HSV-1, qui se localise surtout dans la cavité buccale et dans les zones péri-buccales. Il se manifeste par des « boutons de fièvre », de petites vésicules localisées près de la bouche. Chez le jeune enfant, la primo-infection peut provoquer une gingivostomatite, c'est-à-dire une atteinte simultanée de la gencive et de la muqueuse buccale.

Le virus HSV-2 infecte plutôt les cellules épithéliales de l'appareil génital. Les lésions cliniques sont généralement les mêmes qu'avec le HSV-1. Le virus peut aussi être responsable d'atteintes congénitales du nouveau-né, si la mère est infectée. Toutefois, dans la majorité des cas, une primo-infection par le virus HSV-1 ou par le virus HSV-2 ne se manifeste par aucun signe clinique. La moitié des patients infectés voient apparaître périodiquement, sans que les facteurs déclenchant soient précisément identifiés, des vésicules riches en virus, au site de l'infection primaire (les autres, bien que ne présentant pas de signes cliniques, sont contagieux pendant les phases de réactivation). Ainsi, le site de réapparition est toujours le même, le virus persiste durant toute la vie de l'hôte, mais on ne trouve pas trace de l'infection pendant les phases de latence. Ces constatations ont permis aux virologues de découvrir le site où le virus persiste pendant les périodes de latence : le ganglion nerveux innervant la région de primo-infection.

Chaque territoire de l'organisme est connecté à un ganglion nerveux qui assure le transfert des informations sensibles (le froid, le chaud, la douleur, par exemple) d'une zone de l'organisme au système nerveux central. Les terminaisons nerveuses sensibles sont prolongées par un axone qui peut être très long (plusieurs dizaines de centimètres). Les corps cellulaires des neurones sensitifs sont contenus dans un ganglion.

Au cours d'une primo-infection, des cellules épithéliales proches de la bouche sont infectées ; le virus HSV-1 s'y réplique, gagne le milieu extracellulaire et infecte les terminaisons nerveuses ; la particule virale est alors débarrassée de son enveloppe, et le génome, encore protégé par des protéines virales, « remonte » dans l'axone jusqu'au noyau du neurone, localisé dans le ganglion trijumeau (à la base du crâne) ; le virus HSV-2, quant à lui, migre dans le ganglion sacré (proche de l'extrémité inférieure de la colonne vertébrale).

Le virus entre alors dans une phase de latence durant laquelle le génome persiste dans le noyau, sans s'intégrer à l'ADN cellulaire. L'établissement de la latence et sa persistance ne seraient pas commandés par des gènes viraux, mais par l'état physiologique du neurone, c'est-à-dire par divers fac-



2. LE VIRUS DE L'HERPÈS infecte les cellules épithéliales ; quand la particule virale est débarrassée de son enveloppe, le génome entouré par sa capsid « remonte » l'axone jusqu'au noyau du neurone, localisé dans le ganglion sensitif. Le virus entre alors en latence : son génome persiste dans le noyau du neurone, sans s'intégrer à l'ADN cellulaire. Quand le neurone est activé, le génome viral est traduit en protéines, et des particules virales infectieuses sont produites. Les virions quittent le noyau neuronal, migrent dans l'axone et réinfectent les cellules épithéliales au site d'inoculation primaire du virus.

VIRUS	SIGNES DE LA PRIMO-INFECTION	SITE DE LA PERSISTANCE	FORME DE L'AGENT INFECTIEUX PERSISTANT	SIGNES DE LA RÉCURRENCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES À LONG TERME
VIRUS DE L'HERPÈS	VÉSICULES OU AUCUN	NEURONES	ADN	VÉSICULES	AUCUNE
VIRUS DE LA VARICELLE	VARICELLE	NEURONES ET/OU CELLULES ENVIRONNANTES	ADN	ZONA	AUCUNE
VIRUS EPSTEIN-BARR	MONONUCLÉOSE INFECTIEUSE OU AUCUN	LYMPHOCYTES B CELLULES ÉPITHÉLIALES	ADN	AUCUN	LYMPHOME DE BURKITT CANCER NASOPHARYNGÉ
PAPILLOMAVIRUS	AUCUN	CELLULES ÉPITHÉLIALES	ADN ET VIRUS INFECTIEUX		CARCINOME
VIRUS DE LA ROUGEOLE	ROUGEOLE	NEURONES ET/OU CELLULES ENVIRONNANTES	PARTICULES VIRALES IMMATURES		PANENCÉPHALITE SUBAIGUË SCLÉROSANTE
HIV	AUCUN OU VARIABLES	LYMPHOCYTES T CD4 MACROPHAGES CELLULES MICROGLIALES	ADN ET VIRUS INFECTIEUX		SIDA
VIRUS DE L'HÉPATITE B	HÉPATITE OU AUCUN	CELLULES DU FOIE	VIRUS INFECTIEUX		HÉPATITE CHRONIQUE CIRRHOSE CANCER DU FOIE

3. LA MODALITÉ DE PERSISTANCE virale varie, selon le type de virus, chez la personne dont le système immunitaire fonctionne correctement. Les virus de l'herpès, de la varicelle et le virus Epstein-Barr sont des virus latents au sens strict (en orange) : en dehors des périodes de réactivation, il n'y a pas de production de virus infectieux. Le papillomavirus

est responsable d'une infection latente dans les cellules basales de l'épiderme et d'une infection chronique dans les kératinocytes. Les virus de la rougeole, du SIDA et de l'hépatite B engendrent des infections chroniques (en vert), avec production ininterrompue de virus, même si, dans le cas de la rougeole, la production de virus est faible ou nulle.

teurs cellulaires. Pendant la phase de latence, deux ARN seraient exprimés, mais ils ne sont pas traduits en protéines ; leur présence ne serait pas indispensable à l'établissement de la latence, mais à la réactivation du virus. Comme les neurones ne se divisent pas, le virus n'a pas à dupliquer son génome pour assurer sa persistance durant la latence.

Le système immunitaire ne peut se débarrasser du virus latent, d'une part, parce que plusieurs barrières anatomiques gênent l'accès des cellules cytotoxiques aux neurones infectés et, d'autre part, parce que les neurones infectés ne présentent aucun antigène viral à leur surface. Sous l'influence de divers stimuli, tels le froid, le stress, les ultraviolets, la fatigue ou encore l'immunosuppression, la stimulation du neurone autorise le virus à se réactiver. Le virus synthétise alors les enzymes nécessaires à sa réplication et à l'élaboration de particules virales matures. Les virions quittent le noyau neuronal, gagnent les extrémités nerveuses et réinfectent les cellules épithéliales au site d'inoculation primaire du virus. Aujourd'hui, les médicaments utilisés pour lutter contre le virus de l'herpès ont pour cible la thymidine kinase, une enzyme utilisée lors de la réplication du virus. Cette enzyme n'étant pas exprimée durant la latence, le traitement des infections herpétiques limite la réactivation virale, mais est inefficace sur le virus latent.

Varicelle et zona

La varicelle est l'expression clinique de la primo-infection par un autre virus de la famille des Herpesviridae, le virus de la varicelle et du zona, VZV. Le zona est la manifestation clinique de la réactivation de ce virus : c'est une dermatose caractérisée par une éruption unilatérale de vésicules groupées sur le territoire d'un nerf ; les douleurs associées persistent parfois longtemps après la guérison. On ne dispose pas de modèle animal de la varicelle, et les données disponibles sont toutes issues d'observations cliniques.

Le virus se réplique d'abord dans les cellules épithéliales de l'oropharynx (la cavité buccale et le pharynx), de l'appareil respiratoire supérieur et de la conjonctive (la muqueuse qui tapisse le globe oculaire), puis il gagne le système circulatoire et infecte les cellules endothéliales des capillaires. Il se réplique une seconde fois et atteint le territoire cutané en provoquant une éruption généralisée. Ensuite, le virus infecte, comme le virus *Herpes simplex*, les terminaisons nerveuses des ganglions sensitifs où il entre en latence. Les modalités de réactivation du virus de l'herpès et du virus de la varicelle sont différentes : tandis que la probabilité que la maladie réapparaisse diminue avec l'âge pour le virus de l'herpès, elle augmente avec le virus de la varicelle. Par ailleurs, le zona ne

survient qu'une seule fois dans la majorité des cas, tandis que les récurrences du virus de l'herpès sont nombreuses. Enfin, en raison d'une infection primaire généralisée dans le cas du virus de la varicelle, le zona peut toucher tous les territoires cutanés où se projette une racine nerveuse, et le patient peut avoir un zona facial, ou un zona ophtalmique, ou encore un zona intercostal...

Le virus Epstein-Barr

Le virus Epstein-Barr de la famille des Herpesviridae est aussi associé à des infections latentes. Ce virus a un comportement paradoxal : il est présent chez plus de 90 pour cent des adultes sans entraîner de signes cliniques, mais il peut aussi participer à la genèse de certains cancers. La primo-infection est généralement asymptomatique chez le sujet jeune, mais peut déclencher une mononucléose infectieuse chez l'adolescent ou chez l'adulte. Le virus se transmet par la salive : la mononucléose infectieuse est dénommée la « maladie du baiser ». Nous avons montré que le virus serait également transmis par voie transplacentaire, de la mère à l'enfant.

Le virus Epstein-Barr gagne les cellules de l'épithélium oropharyngé, où il se réplique activement. Il infecte les lymphocytes B circulants, en active la division et y entre en latence.

Contrairement aux neurones, les lymphocytes *B* infectés prolifèrent, de sorte que le virus Epstein-Barr doit répliquer son génome à chaque division cellulaire. Durant la latence, les seules protéines virales exprimées sont des facteurs nécessaires à la réplication et au maintien du génome viral dans les cellules filles, d'une part, et à la stimulation des lymphocytes infectés, d'autre part.

Le virus Epstein-Barr persiste toute la vie ; il est périodiquement réactivé, assurant ainsi la réinfection de l'épithélium oropharyngé et la dissémination de nouveaux virions par voie salivaire.

Le virus de la rougeole

Le virus de la rougeole, qui appartient à la famille des Paramyxoviridae, est également responsable d'infections persistantes. Cette maladie contagieuse est généralement bénigne dans les pays industrialisés, mais c'est une cause de mortalité infantile notable dans les pays en développement. Elle se manifeste par une éruption généralisée. Les complications les plus graves sont les encéphalites, notamment l'encéphalomyélite et la leuco-encéphalite subaiguë sclérosante de Van Bogaert. La première survient chez un enfant sur 1 000, cinq à sept jours après le début de la maladie. Au contraire, la leuco-encéphalite sclérosante est une maladie rare qui atteint l'enfant ou l'adolescent (un cas sur un million), entre cinq et dix ans après la primo-infection. Cette pathologie tardive prouve que le virus crée une infection persistante. Bien que la rougeole soit considérée comme une infection aiguë, le virus persiste chez 60 pour cent des personnes ayant été infectées.

Le virus de la rougeole, dont le génome est constitué d'une molécule d'ARN, se réplique exclusivement dans le cytoplasme des cellules. L'infection aiguë se déclenche dans l'épithélium de l'appareil respiratoire ou dans la conjonctive. Le virus se réplique dans la muqueuse et gagne les ganglions lymphatiques. Il infecte alors des cellules sanguines (les leucocytes). Durant la phase de dissémination, le virus atteint divers tissus et le système nerveux central (les neurones et les cellules gliales, les cellules immunitaires du cerveau), probablement après avoir infecté les différentes barrières qui protègent le système ner-

veux central : les méninges, la pie-mère et le plexus choroïde. Quand les cellules infectées ne sont pas éliminées par le système immunitaire, elles constituent un réservoir de virus. Les cellules infectées ne sont pas détruites, car le virus de la rougeole semble être capable d'empêcher l'expression de certaines molécules (les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classes I et II, et les antigènes viraux) nécessaires à la reconnaissance des cellules infectées par les lymphocytes cytotoxiques.

Après l'établissement d'un état de persistance, la réplication du génome viral favorise l'apparition de mutations, qui empêcheraient la production de particules infectieuses matures. Pourtant au cours des cycles successifs de la réplication du génome viral, des souches plus virulentes apparaissent : elles sont responsables de la dégénérescence progressive du système nerveux central. Le vaccin antirougeole, parce qu'il empêche le virus de diffuser jusqu'au système nerveux central, a notablement réduit le nombre de cas de leuco-encéphalite subaiguë sclérosante de Van Bogaert.

Infection chronique et VIH

Le virus de l'immunodéficience humaine, le VIH, engendre une infection chronique. Même si la quantité de particules virales circulantes varie selon le stade de l'infection, le virus est présent, dans le sang notamment, de la primo-infection aux stades avancés de la maladie. Cette maladie est caractérisée par une phase de latence clinique : même si, après la primo-infection, le patient ne présente pas de signes cliniques, le virus ne cesse de se reproduire, et le patient reste contagieux. Le virus persiste pendant des années dans le sang, dans divers organes et fluides biologiques, tel le sperme.

C'est un virus à ARN simple brin appartenant à la famille des Retroviridae. Il infecte surtout les cellules qui portent le récepteur CD₄, en particulier les lymphocytes *T* auxiliaires, les macrophages et les monocytes. Après son entrée dans la cellule cible, l'ARN génomique est converti par une enzyme virale, la transcriptase inverse, en une molécule d'ADN double brin. Cette dernière pénètre dans le noyau cellulaire et peut s'intégrer dans le génome des cellules cibles. Cette forme intégrée (le provirus) est transcrite par

des enzymes cellulaires (sous contrôle de diverses protéines virales), afin de produire de nouveaux génomes, la transcriptase inverse et les protéines de structure requises pour l'élaboration d'une nouvelle descendance virale.

Après être entré dans l'organisme, le VIH se réplique probablement dans les macrophages, puis gagne par voie sanguine ou lymphatique les organes lymphoïdes (notamment les ganglions lymphatiques et la rate), où il se concentre, infecte de nouvelles cellules qui portent le récepteur CD₄ et produit des particules virales. La primo-infection s'accompagne d'une production intense de particules virales libres qui circulent dans le sang. Ensuite, la charge virale sanguine (ou quantité de particules virales circulantes) diminue, probablement grâce aux réactions efficaces des lymphocytes cytotoxiques. La production d'anticorps dirigés contre le virus est plus tardive (environ huit semaines après l'infection) ; elle ne participe sans doute pas à la diminution précoce de la charge virale.

Après la primo-infection survient la phase asymptomatique. Plusieurs années après la primo-infection, les lymphocytes *T* CD₄ ont en grande partie été détruits. L'état général du patient se détériore en raison de la destruction massive des lymphocytes *T* CD₄, de la multiplication des infections opportunistes et de l'augmentation de la charge virale ; c'est le début du stade SIDA. Chez les patients immunodéprimés, dix millions à un milliard de particules virales sont produites chaque jour, ces virions réinfectant et détruisant à leur tour près de deux milliards de lymphocytes *T* CD₄. Au cours des phases précoces de la maladie, le système immunitaire est très actif, mais il ne parvient pas à éliminer totalement le virus.

La variabilité du génome viral, propre à tous les rétrovirus, explique l'émergence de variants viraux résistants aux traitements. Ces variants peuvent exprimer de nouveaux antigènes qui ne sont pas reconnus par le système immunitaire.

Au cours des phases avancées de la maladie, les lymphocytes *T* CD₄ auxiliaires sont massivement détruits. Or ces lymphocytes *T* CD₄ sont indispensables à l'activation des lymphocytes *T* CD₈ cytotoxiques ; leur destruction affaiblit l'efficacité des réactions cytotoxiques.