

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.

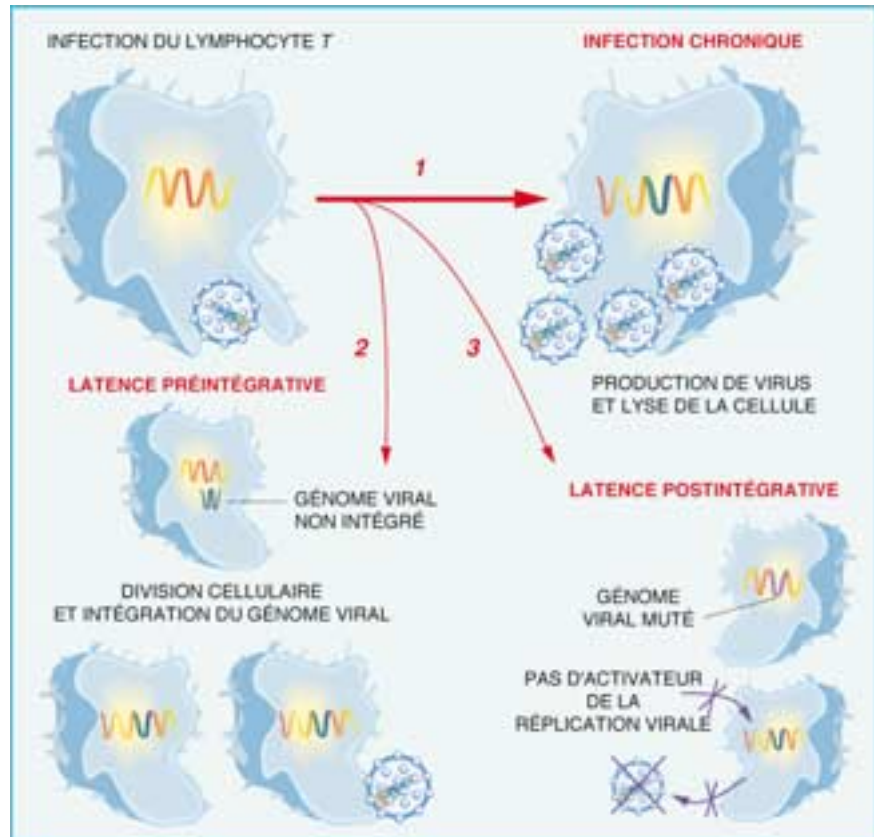
Cellules productrices de virus et cellules silencieuses

Durant la phase asymptomatique de l'infection, on peut détecter, dans le sang et dans les organes lymphoïdes, des cellules qui contiennent le génome viral, mais qui ne produisent pas d'ARN viral ni de virions. Ces cellules contiennent ce qui a été défini comme des virus latents. Plusieurs questions restent ouvertes : quelle est la proportion, chez une personne infectée, de cellules produisant le virus, et de cellules latentes ? Cette proportion varie-t-elle au cours de la maladie ? Quels sont les mécanismes moléculaires de la latence dans ces cellules ? Plusieurs équipes ont montré que les cellules du sang et des organes lymphoïdes contenant un virus latent seraient 10 à 100 fois plus nombreuses que les cellules produisant le virus. Cette proportion semble évoluer lors des stades avancés de la maladie, les cellules productrices de virus devenant alors les plus nombreuses.

Deux formes de latence ont été décrites : la latence préintégrative et la latence postintégrative. Lors de la latence préintégrative, le génome viral est converti en ADN, mais il n'est pas intégré à l'ADN cellulaire. Cette forme de latence serait caractéristique d'une infection virale survenant dans des cellules quiescentes, c'est-à-dire qui ne se divisent pas. L'ADN viral pourrait persister sous cette forme de quelques heures à quelques jours. Il s'intègre à l'ADN cellulaire seulement quand la cellule entre dans une phase de division.

Dans le cas des lymphocytes *T*, l'activation des cellules contenant le virus latent non intégré se produit lors de la rencontre avec un antigène étranger (lors d'une infection parasitaire, virale ou bactérienne, par exemple) ou sous l'influence des cytokines produites lors des réactions immunitaires. L'activation d'un lymphocyte *T* entraîne sa division, puis l'intégration du génome viral dans l'ADN cellulaire et la réplication du virus. Aux stades avancés de la maladie, les personnes infectées sont très sensibles aux infections parasitaires, virales et bactériennes, ce qui activerait les lymphocytes *T* contenant un génome latent et accentuerait leur destruction par le virus.

Dans la latence postintégrative, le génome viral est intégré à l'ADN cellulaire, mais les cellules infectées ne produisent pas de virus infectieux.



4. LE GÉNOME DU VIH s'intègre dans l'ADN cellulaire, de sorte que les lymphocytes *T* infectés produisent des particules virales et que le sang des patients séropositifs, même quand ils sont asymptomatiques, contient des particules infectieuses (1). Toutefois, on a montré que le génome viral ne s'intègre pas toujours dans les lymphocytes *T* infectés cultivés *in vitro*. Ces cellules, tant qu'elles ne se divisent pas, créent une infection latente (2), concomitante de l'infection chronique : c'est la latence préintégrative. Le génome s'intègre au moment de la division cellulaire, et les lymphocytes produisent alors des virions. Enfin, dans certains cas, le génome viral s'intègre, mais les cellules infectées ne produisent pas de particules virales, parce que le génome est muté ou que la synthèse des activateurs de la réplication du virus est insuffisante : c'est la latence postintégrative (3).

L'étude de telles cellules, *in vitro*, a montré que cette latence postintégrative résulte de deux mécanismes : d'après le premier, les cellules produisent en quantité insuffisante les protéines virales qui commandent l'entrée du virus en phase de réplication (les protéines Rev et Tat). Le site d'intégration du virus ou l'existence de mutations dans le génome viral expliqueraient les anomalies d'expression de ces protéines. D'après le second mécanisme, des mutations survenant dans le génome viral bloquent sa capacité à produire des particules virales matures.

La coexistence de cellules infectées de façon latente et de cellules productrices de virus favoriserait la constitution et l'entretien d'un réservoir de virus durant la période asymptomatique. La maladie résulterait d'un déséquilibre progressif entre les populations de cellules infectées de façon latente, majoritaires pendant la phase asymp-

tomatique de la maladie, et la population de cellules infectées de façon chronique, majoritaires en fin de maladie et responsables de la destruction du système immunitaire. Les équipes de Robert Gallo et de Paolo Lusso, à l'Université de Bethesda, et de Reinhard Kurth, à l'Institut Paul Ehrlich, ont identifié plusieurs facteurs solubles produits par les lymphocytes *T* CD₈ qui inhibent la réplication du virus, *in vitro*. Ces facteurs, produits *in vivo* durant la phase de latence clinique, permettraient au virus d'entrer en phase de latence.

Le virus de l'hépatite B

Chez cinq pour cent de personnes infectées, le virus de l'hépatite B persiste ; il est alors responsable d'une infection chronique pure. Le virus est transmis par l'intermédiaire de produits biologiques contaminés (sang, sperme). Il est également transmis de la mère au nouveau-né par voie