

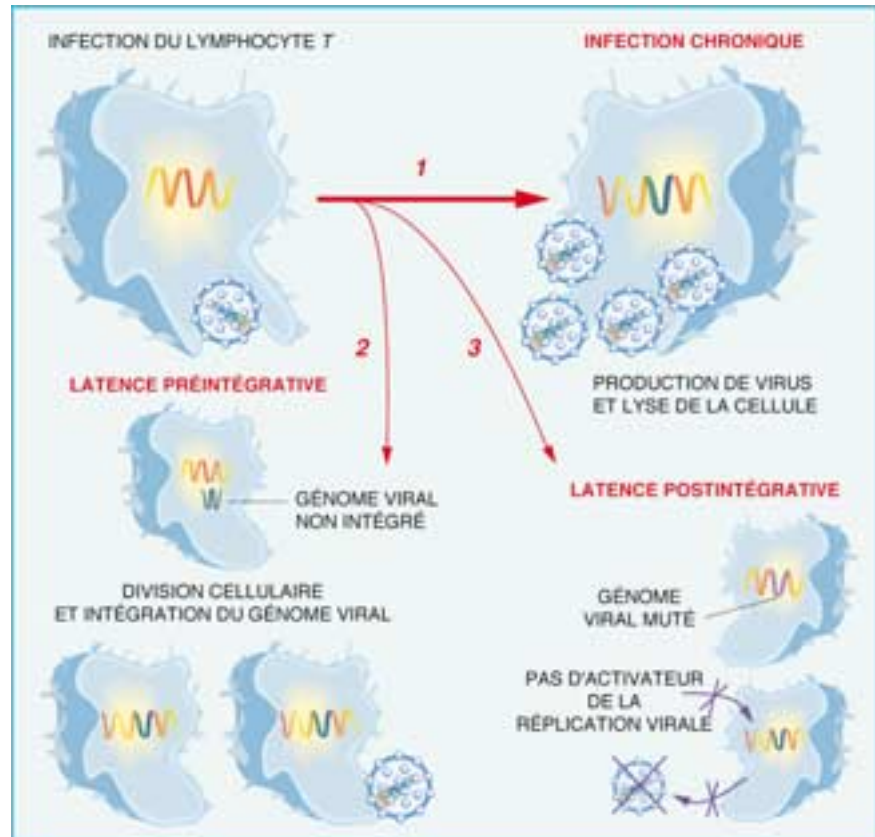
Cellules productrices de virus et cellules silencieuses

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

transplacentaire ou lors de l'accouchement. Chez 95 pour cent des adultes dont le système immunitaire est fonctionnel, l'infection évolue vers une guérison complète sans séquelles, le virus disparaissant de l'organisme. Chez les autres, le virus peut entraîner une infection chronique des cellules du foie. Pendant la phase de persistance virale, le virus se réplique dans les cellules hépatiques, mais son effet cytolitique est modéré. Les réactions immunitaires contre le virus déterminent, en grande partie, l'évolution de la primo-infection. La production d'anticorps dirigés contre les protéines de surface du virus jouent un rôle déterminant dans l'évolution de l'infection et dans la protection contre une infection ultérieure. Ces anticorps sont également produits chez les patients en phase chronique, mais ils seraient inactivés, parce que complexés par un excès d'antigènes viraux circulants (ces antigènes, produits en grande quantité, sont libérés dans le sang).

La physiopathologie de l'infection par le virus de l'hépatite B présente un aspect tout particulier lors des infections néonatales, parce que la plupart des enfants infectés deviennent porteurs chroniques. Une infection

virale précoce, survenant avant ou pendant la maturation du système immunitaire aboutirait à l'élimination des cellules cytotoxiques dirigées contre le virus, considéré alors comme un antigène du soi.

Nous verrons que ce virus responsable d'infections chroniques peut, dans quelques cas, favoriser l'apparition d'un cancer du foie.

Infection latente et infection chronique

Les papillomavirus, dont on a décrit plus de 30 types, sont de petits virus à ADN double brin non enveloppés. Ils sont généralement responsables de verrues cutanées, mais certains sont associés au cancer malin du col de l'utérus (papillomavirus de types 16 et 18). Le virus pénètre dans l'épithélium au gré de lésions cutanées et il gagne les cellules de la couche basale, les cellules qui, après plusieurs divisions, donnent les cellules superficielles de l'épithélium, les kératinocytes. Toutefois, les cellules basales n'assurent pas la réplication du virus, et seuls quelques gènes viraux précoces y sont exprimés. Néanmoins, ces protéines viraux peuvent stimuler la division des cellules basales et assurer la réplication et le maintien

du génome viral sous forme extra-chromosomique.

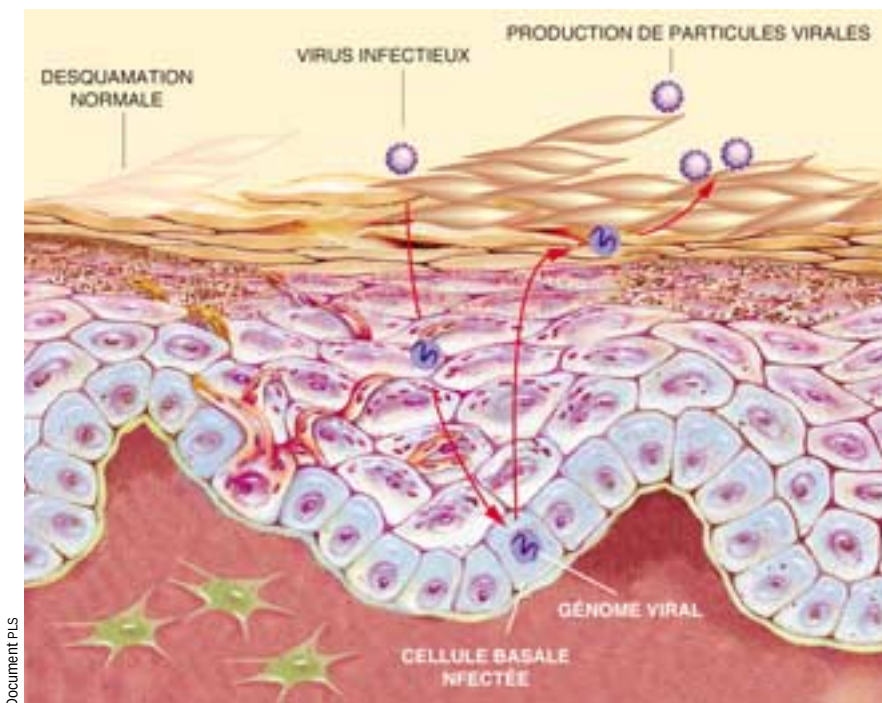
Lors de la différenciation des cellules basales en kératinocytes, les cellules assurent la réplication du génome viral et la production de particules virales matures. Les cellules finissent par être détruites. Cette phase lytique aboutit à la libération des virions infectieux dans les couches superficielles de la peau. Bien que la réaction cytotoxique contribue sans doute au contrôle des infections à papillomavirus, on ignore pourquoi le système immunitaire ne parvient pas à éliminer totalement le virus. De surcroît, l'infection productive a lieu dans les couches superficielles de l'épithélium, dans des sites inaccessibles aux cellules cytotoxiques.

Ainsi les papillomavirus engendrent-ils une infection persistante située à mi-chemin entre infection latente (infection abortive dans la couche basale) et infection chronique (dans les couches superficielles).

Infections persistantes et cancer

Il y a une trentaine d'années, on a commencé à supposer que les infections virales ont un rôle dans le genèse des cancers humains. Dans les années 1950, Denis Burkitt, un chirurgien missionnaire anglais exerçant en Afrique, s'intéresse à une forme de lymphomes (proliférations anormales de lymphocytes), particulièrement fréquente dans toute l'Afrique équatoriale. En 1965, Tony Epstein et Yvonne Barr, de l'Université de Londres, démontrent que ces lymphomes sont systématiquement associés à un virus de la famille des Herpesviridae, le virus Epstein-Barr.

Au cours des années qui ont suivi, plusieurs équipes ont établi que ce virus immortalise remarquablement bien les lymphocytes B, *in vitro*, c'est-à-dire que les cellules infectées se divisent indéfiniment, tandis que les cellules non infectées meurent après quelques divisions. Le virus Epstein-Barr est associé à plusieurs pathologies tumorales chez l'homme : le lymphome de Burkitt, endémique en Afrique équatoriale ; le carcinome du nasopharynx, en Afrique du Nord et en Chine du Sud ; la maladie de Hodgkin, des lymphomes des lymphocytes T et B chez les patients immunodéprimés.



Document PLS

5. LE PAPILOMAVIRUS pénètre dans l'épiderme, et le génome viral gagne les cellules basales. Ces cellules n'assurent pas la réplication du virus, qui y persiste sous forme latente. Au contraire, les kératinocytes, issus de la différenciation des cellules basales, assurent la réplication du génome viral ; ils finissent par être détruits et par libérer des particules virales. Ainsi, dans les couches superficielles de l'épiderme, l'infection est chronique, avec production de virus.