

UE9 : Agents infectieux
Lundi 28 Janvier 2013
16h30 – 17h30
Pr. Morinet
RT : FEVRE Amélie
RL : MORINET Sarah

COURS N° 7b :

PHYSIOPATHOLOGIE DES INFECTIONS VIRALES

Table des matières

1 -Le rôle de l'environnement :	3
2 -Le fond génétique :	3
3 -Le statut immunitaire.....	5
4 -Les infections virales aiguës :	5
4.1 -Évolution des marqueurs sérologiques au cours de l'infection par le virus de l'hépatite B.....	5
4.2 -Physiopathologie de l'hépatite B	6
5 -Les infections virales persistantes :	7
5.1 -Chronique : l'hépatite C.....	7
5.2 -chronique : VIH	8
5.3 -Infections latentes : Les Herpès virus.....	8
6 -La réponse immune à l'infection :	9
6.1 -Reconnaissance de l'agent viral par la cellule.....	9
6.2 -L'interféron alpha.....	10
6.3 -Le VIH.....	10
6.4 -La rougeole.....	11
7 -Échappement des virus à la réponse immune :	12
8 -Les mécanismes de mort cellulaire :	13
9 -Deux modèles animaux :	13
9.1 -La grippe A :	13
9.2 -La chorioméningite lymphocytaire (LCMV).....	14

Le Professeur Morinet a relu ce cours et m'a précisé que sur ses deux cours (celui-ci et «le monde des virus et des prions») il proposera uniquement des QCMs aux responsables de l'enseignement.

1 - Le rôle de l'environnement :

Les virus ont une origine très hypothétique. L'environnement contient des virus qui contaminent.

Voici trois exemples de « réservoirs » à virus:

- Les rongeurs : ils hébergent un virus qu'on appelle virus de **Lassa** (Lassa est une ville au Nigéria). Cette maladie touche surtout les pays d'Afrique de l'Ouest avec notamment le Nigéria.
Ce virus provoque des fièvres hémorragiques d'évolution mortelle.
- Les oiseaux : hébergent un virus qui s'appelle le **West Nile** (=virus de Nil occidental). Son nom vient du district de West Nile en Ouganda où il a été découvert en 1937.
Ces oiseaux sont migrateurs. La transmission se fait du moustique à l'Homme. En piquant l'oiseau, le moustique se contamine → le moustique pique l'Homme et le contamine à son tour.
Comme les oiseaux sont migrateurs, le virus passe de l'Afrique aux zones tempérées d'Europe et d'Asie au printemps par exemple.
De plus, chez 1% des personnes infectées, on pouvait observer des encéphalites.
- Le chimpanzé : qui est un réservoir du virus VIH-1.

2 - Le fond génétique :

Nous ne sommes pas tous pareils au sein de la population : certains sont malades, d'autres non. Par exemple, certains vont tout le temps avoir des gastro-entérites et d'autres en auront jamais.

Voici 4 exemples :

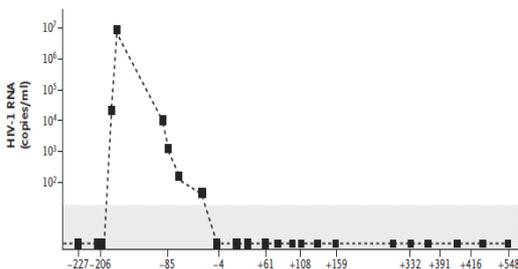
- Delta CCR5 – VIH.1 : lorsque le rétrovirus VIH.1 infecte une cellule, il utilise un récepteur qui est la molécule TCD4. Il infecte alors les macrophages ou les cellules T par cette molécule CD4.
Pour cela, il nécessite un co-récepteur : la molécule CCR5 (Cystéine Cystéine Récepteur 5). Cette molécule est présente sur les lymphocytes TCD4 et les macrophages.
Dans la majorité des cas, lorsque l'on rencontre le VIH on est infecté. Mais, en Europe, 1/10000 personnes n'expriment pas CCR5 à la surface de la cellule : ce co-récepteur muté, reste dans le cytoplasme : c'est ce qu'on appelle delta CCR5.
→ Donc 1/10000 caucasiens sont réfractaires à l'infection par le VIH.
- P antigène - Parvovirus B19 : le parvovirus B19 avec comme récepteur l'antigène des groupes sanguins P. Les personnes infectées feront une anémie. Les rares personnes n'exprimant pas P sont réfractaires à cette infection virale.
- Fut 2 - Norovirus : les personnes ayant le gène Fut 2 expriment les groupes sanguins A, B, H et Lewis à la surface des cellules épithéliales et dans la salive. Cela veut dire que ces personnes sont possiblement infectables par les norovirus qui sont la cause majeure de gastro-entérites. 80% des gens expriment l'antigène sanguin à la surface de la cellule épithéliale et dans la salive : on dit qu'ils sont sécréteurs.
Les 20% restants sont non sécréteurs et ne seront donc pas infectés par le norovirus.

- **SNP Interféron $\lambda 3$ - Hépatite C** : (SNP = single nucleotide polymorphism).
En analysant le gène de l'interféron lambda, on a mis en évidence en amont du gène un polymorphisme des bases C-C. Les personnes CC + (homozygote pour les bases CC) en amont du gène, seront à priori capables d'éliminer le virus de l'hépatite C.

Voici une histoire qui s'est déroulée en Allemagne.

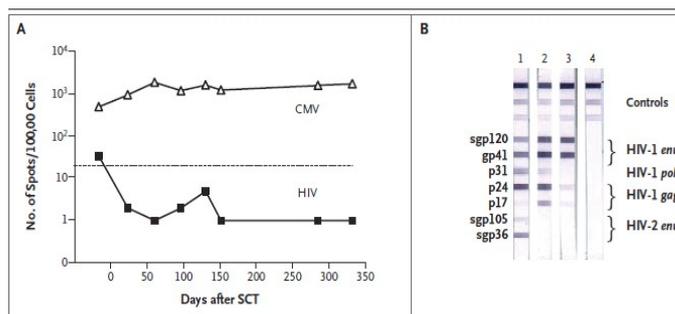
C'est un patient VIH + qui a démarré une leucémie aiguë myéloïde (dont le traitement est la greffe de moelle). Les Allemands ont eu l'idée de lui greffer de la moelle mais qui n'exprime pas le co-récepteur CCR5.

Lorsqu'on analyse une réponse biologique, on regarde la charge virale, la réponse cellulaire et la réponse humorale.



1. Étude de la charge virale :

On peut voir sur cette courbe un grand pic qui représente la charge virale avant la greffe. On peut alors voir que celle-ci s'effondre à la suite de la greffe de moelle non CCR5.



2. Étude de la réponse cellulaire par le test ELISPOT : (courbes de gauche)

Ce test regarde la capacité des cellules T à sécréter l'interféron gamma.

Chez le patient greffé par moelle non CCR5 (delta CCR5) on fait une prise de sang. On prend ces lymphocytes et on va mettre in vitro de l'antigène du CMV (cytomégalovirus).

Si le répertoire de lymphocytes T est présent → il y a synthèse d'interférons gamma.

Ensuite, on prend les cellules lymphocytaires et on met l'antigène du VIH. On constate alors que la ligne s'effondre → donc, le patient n'a pas de répertoire de lymphocytes T qui secrètent de l'interféron gamma en réponse à la stimulation par le VIH.

Donc, si le répertoire n'existe plus, c'est qu'il n'y a plus de virus présent dans l'organisme.

3. Étude de la réponse humorale :

On peut voir 4 pistes qui représentent les protéines virales qui sont détectées par les anticorps.

1- il s'agit d'un témoin positif = sérum d'un patient avec VIH sida qui a réagi avec toutes les protéines déposées sur la bandelette.

2,3,4- on voit qu'il y a de moins en moins de bandes donc le sujet synthétise de moins en moins d'anticorps capables de reconnaître les protéines du VIH.

==> **Ce sujet à priori à éradiquer le VIH car on lui a greffé une moelle déplétée en CCR5.** En 2012 le patient se porte bien.

Attention, ce n'est pas une thérapeutique qui peut se faire pour des milliers de patients.

3 - Le statut immunitaire

Trois exemples :

- la chimiothérapie anticancéreuse : un enfant qui a une leucémie. Les neutrophiles vont voir leur fonction altérée, il y a une **neutropénie**. Cet enfant est à risque de développer :
 - des mucites à Herpès Simplex Virus,
 - des infections respiratoires à VRS (Virus Respiratoire Syncytial) qui provoquent des bronchiolites.
- Transplantation d'organe (CD8) : un patient qui va recevoir un greffon rénal, on **immunosupprime ses fonctions CD8** pour qu'il ne rejette pas le greffon.
- VIH (CD4) : **diminution de l'expression des molécules CD4**.

La transplantation d'organe et le VIH entraîne un risque de **cancer viroinduit** :

- EBV (Epstein Barr virus) : lymphome B
- HHV-8 : sarcome de Kaposi
- papillomavirus : carcinomes (de l'anus, de la vulve, du col utérin).

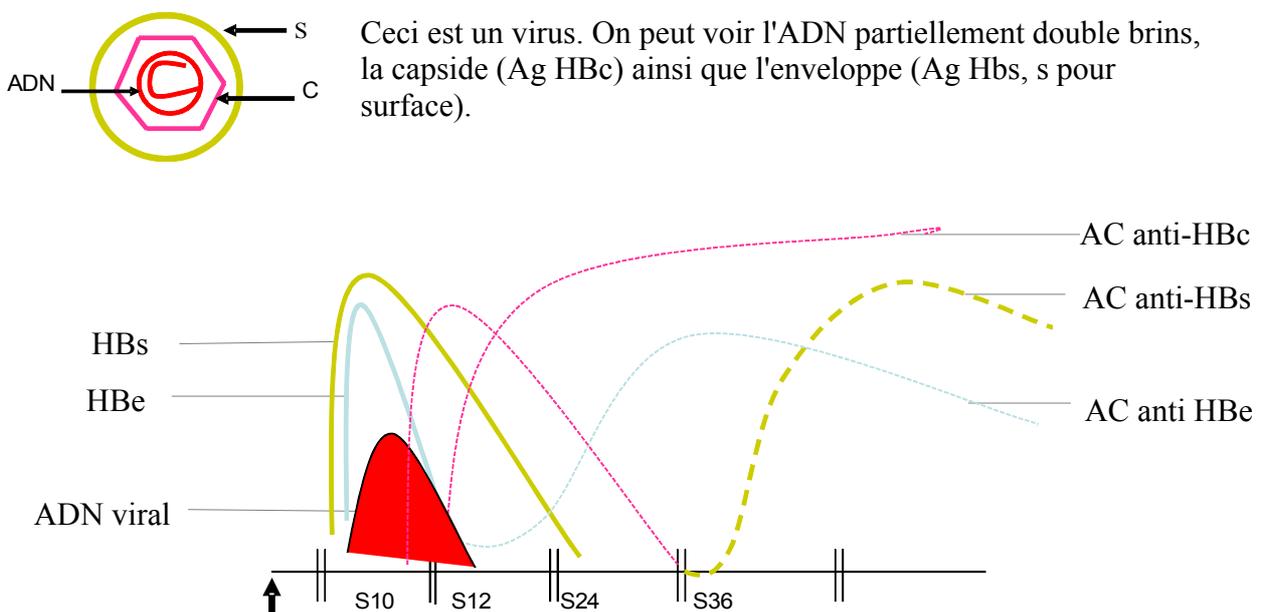
4 - Les infections virales aiguës :

Exemple : Virus de l'hépatite B

Transmission :

- par voie intraveineuse, notamment dans la toxicomanie
- par voie sexuelle
- transmission mère-enfant : si la mère est en train de répliquer le virus à haut titre, il y aura beaucoup d'ADNs viraux et beaucoup d'une protéine qui est un témoin de la réplication qu'on appelle l'antigène HBe : la transmission est alors de 90%.
En revanche, si les marqueurs de réplication sont absents, la transmission n'est que de 10%.
Il existe 8 génotypes A-H.

4.1 - Évolution des marqueurs sérologiques au cours de l'infection par le virus de l'hépatite B



L'antigène Hbc de la capsid n'est pas libéré dans le courant sanguin. En revanche, des anticorps anti-HBc sont présents. Pour les Ac anti-HBc il y a deux courbes en pointillées : l'une s'effondre à S36 ce sont les IgM anti-HBc. L'autre persiste au delà ce sont les IgG anti-HBc.

==> Donc : - Trois marqueurs de la réplication du virus de l'hépatite B :

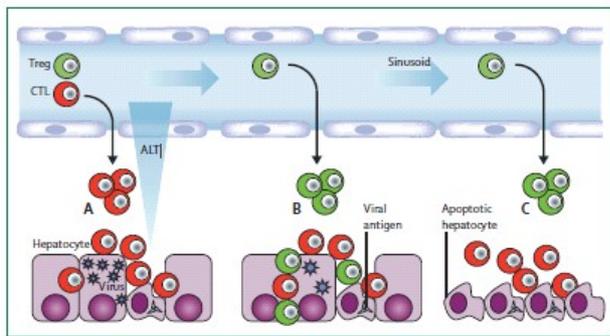
- **ADN viral**
- **antigène HBs** : antigène de surface.
- **antigène Hbe**

- Marqueurs de la réponse anticorps :

- **anticorps anti-HBc IgM** : HBc est l'antigène de la capsid
- **anticorps anti-HBc IgG**
- **anticorps anti-HBe**
- **anticorps anti-HBs**

(on reverra cela en TD)

4.2 - Physiopathologie de l'hépatite B.



Hépatite aiguë Porteur chronique Hépatite fulminante

Dans le cas des hépatites B virales, c'est le **conflit immunitaire** qui crée la pathologie. Les lymphocytes TCD8 rencontrent les hépatocytes infectés qui vont créer la maladie.

2 types de cellules :

- lymphocytes T CD8 (CTL)
- cellules T régulatrices (fonctions immunosuppressives)

→ 1er cas : hépatite B aiguë

Les hépatocytes sont infectés. Les CD8 viennent, détruisent les hépatocytes infectés.

Hépatite aiguë = conflit immunologique TCD8 – hépatocytes B infectés

→ 2^{ème} cas : Porteur chronique

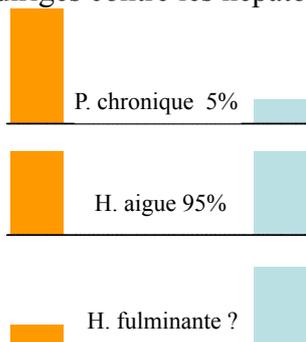
Il y a un infiltrât de lymphocytes T CD8 et aussi un infiltrât de lymphocytes T régulateurs.

Les T régulateurs répriment les TCD8 → donc **la réponse immune cellulaire n'existe plus.**

Les virus se répliquent mais les hépatocytes ne sont pas détruits car il n'y **pas de conflit immunologique.**

→ 3^{ème} cas : Hépatite fulminante

Le nombre de lymphocytes TCD8 qui affectent les hépatocytes est énorme. On trouve des CD8 qui sont dirigés contre les hépatocytes infectés et non infectés.



A gauche (en orange) : nombre d'hépatocytes infectés

A droite (en bleu) : nombre lymphocytes TCD8

→ Dans 95% des cas : il y a autant d'hépatocytes B infectés que de cellules CD8 = **hépatite aiguë.**

→ Dans 5% des cas : il y a moins de CD8 que d'hépatocytes infectés = **porteur chronique.**

→ Il y a plus de CD8 que d'hépatocytes infectés = **hépatite fulminante.**

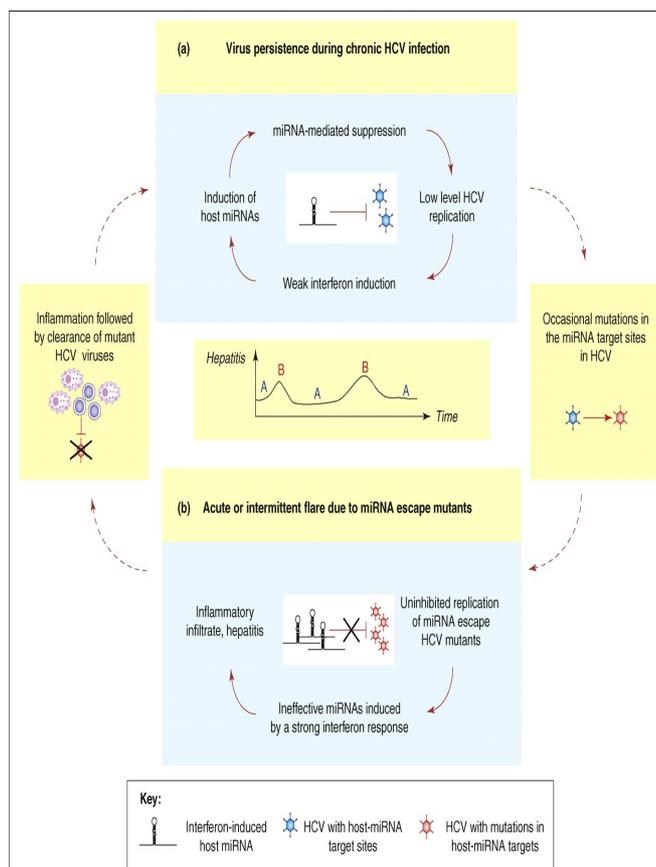
==> Il s'agit d'un conflit immunologique CD8 versus hépatocytes.

5 - Les infections virales persistantes :

2 exemples :

- chronique : **hépatite C**, infection à **VIH**,
- latente : infections à **Herpès virus**.

5.1 - Chronique : l'hépatite C



Quand une cellule est infectée par un virus, elle va fabriquer des petits ARN qui vont faire dégrader l'ARN viral : mi-ARN (micro ARN). Les micro ARN ont une structure secondaire : ils sont représentés sur le schéma par des boucles torsadées.

Infection par le virus de l'hépatite C, la cellule se défend et fabrique des micro ARN qui vont détruire le virus ==> faible taux de réplication, faible relargage d'interféron alpha qui est synthétisé par toutes les cellules en réponse à une infection virale.

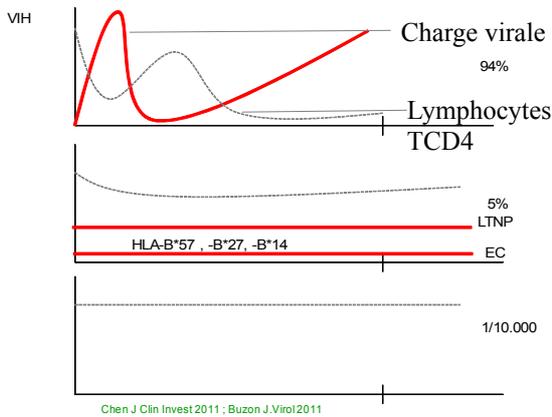
Les virus se répliquent et l'apparition de mutants est coextensive à la réplication virale.

Donc, apparition de mutants, ces mutants vont se répliquer et les mi-ARN sont inefficaces. A ce moment là, il va y avoir un infiltrat inflammatoire, une hépatite ce qui explique une évolution par poussée.

==> la cellule produit des micro ARN qui dégradent les ARN viraux. MAIS les virus se répliquent et mutent. Au bout d'un certain temps : les petits ARN cellulaires ne peuvent plus dégrader les ARN viraux.==> conflit ==> lésions inflammatoires ==> hépatite.

Ensuite, le système immunitaire se débarrasse des mutants.

5.2 - chronique : VIH

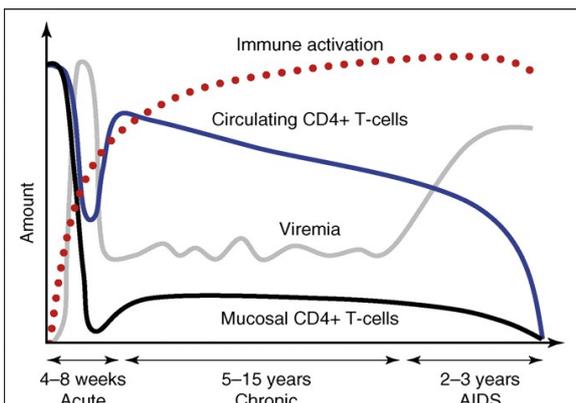


1. Dans **94%** des cas, lorsqu'il y a infection par le VIH, la charge virale évolue, le système immunitaire réagit et les **lymphocytes TCD4 s'effondrent**. Il y a traitement par trithérapie.

2. Dans **5%** des cas, les sujets infectés ne sont pas traités mais évoluent très lentement vers le SIDA : ce sont les **LTNP** (long term nonprogressor) ou les **EC** (Elite Controllers). Il y aurait un rôle bénéfique de certains types de HLA (B57, B27, B14).

3. Dans **1/10000** cas, il n'y a **pas d'infection** par le rétrovirus car le sujet est delta CCR5 négatif.

A propos du SIDA, un philosophe nommé François Dagognet a dit : « Du fait de la puissance des thérapeutiques il y a de moins en moins de malades mais de plus en plus de porteurs ».

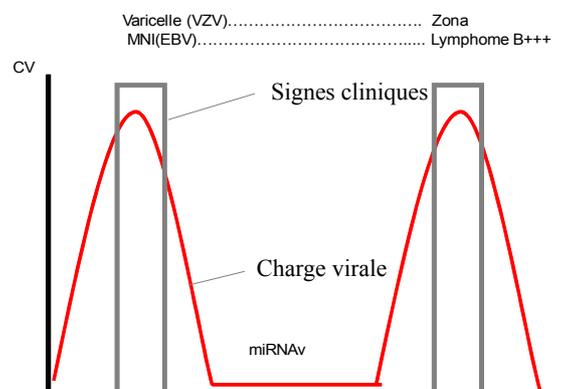


Lorsqu'il y a infection par le virus VIH.1, le système immunitaire est activé par le virus mais aussi du fait du déficit immunitaire par les agents infectieux.

Infection par VIH et déficit immunitaire par les agents infectieux → activation du système immunitaire → diminution des CD4 circulants et du réservoir de CD4 au niveau des muqueuses.

5.3 - Infections latentes : Les Herpès virus

Primo-infection → charge virale → signes cliniques → phase de latence → charge virale → signes cliniques

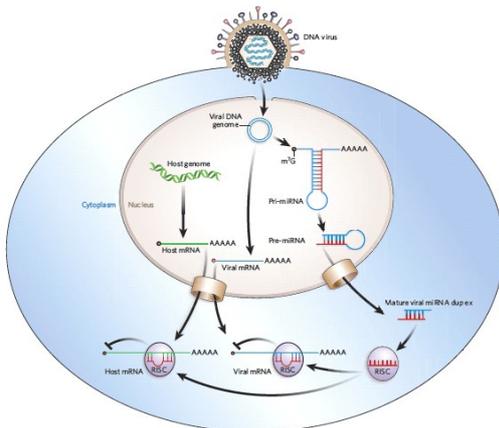


Cette fois-ci on s'intéresse à des micros ARN qui sont fabriqués par les virus (et non par la cellule). Un virus va se répliquer, fabriquer des micros ARN qui empêchent sa réplication, le virus reste alors caché et réapparaît des années plus tard.

Infection par un virus → le virus se met au repos → le virus se réactive des années plus tard.

Exemple :

- varicelle : réplication → fabrication de mi-ARN → 50 ou 60 ans plus tard elle donne le zona.
- mononucléose infectieuse (chez l'adolescent, due au virus EBV): réplication → signes cliniques → fabrication de micros ARN → et plus tard un lymphome B.



Le virus libère son génome et va fabriquer des mi-ARN qui sont maturer par des protéines cellulaires (nucléaires et cytoplasmiques). Ces mi-ARN vont interférer avec sa réplication.

6 - La réponse immune à l'infection :

6.1 - Reconnaissance de l'agent viral par la cellule

Lors d'une agression par un virus, la cellule doit reconnaître cet agent viral. Elle voit l'agresseur par l'intermédiaire des récepteurs Toll ou de protéines cytoplasmiques.

→ Récepteurs Toll :

Ce sont les premiers éléments qui ont été identifiés comme capables d'identifier l'agresseur.

Ces récepteurs Toll sont situés au niveau des membranes cellulaires, c'est-à-dire de la membrane cytoplasmique mais aussi des membranes des lysosomes et des endosomes.

Au niveau de la membrane cytoplasmique : Toll 2 et Toll 4 reconnaissent les enveloppes des virus.

Au niveau des endosomes et des lysosomes : Toll 3, Toll 7, Toll 8 et Toll 9 reconnaissent l'ARN et l'ADN simple brin ou double brins.

→ Protéines cytoplasmiques :

Il y a aussi des protéines cytoplasmiques qui peuvent reconnaître l'infection.

Exemples :

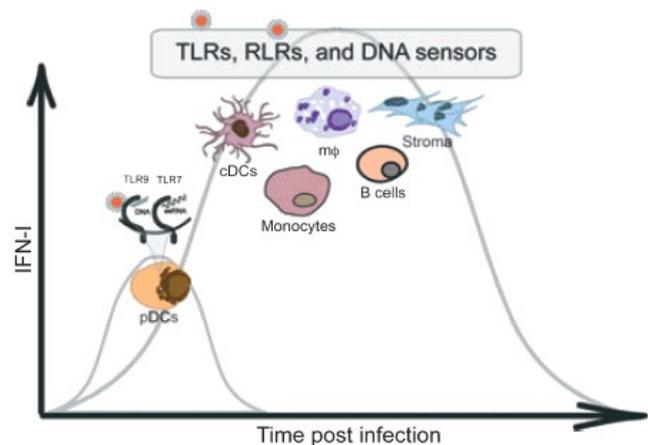
- RIG-1 5' TP ARN SB (ADN?)
- MDA5 ARN DB
- DAI ADN
- ZBP1

Modèle murin : Il semblerait que les récepteurs Toll 3,7,9 joueraient un rôle dans le contrôle de la réactivation des virus endogènes.

6.2 - L'interféron alpha

==> agression par un virus → les cellules reconnaissent l'agresseur par l'intermédiaire des récepteurs Toll → toutes les cellules synthétisent une molécule antivirale : l'interféron alpha.

C'est ce qu'on peut voir sur cette courbe. Elle montre que l'interféron alpha est synthétisé par les cellules dendritiques, les monocytes, les macrophages, les cellules stromales...



On distingue deux types de cellules dendritiques qui dérivent toutes les deux des progéniteurs hématopoïétiques CD34+ :

- les cellules dendritiques myéloïdes : **mCD**, présentes dans les tissus périphériques, le sang et la moelle.
- les cellules dendritiques plasmacytoïdes : **pCD** présentes dans les ganglions, le sang, la moelle et le thymus.

Les cellules dendritiques jouent un rôle fondamental à deux niveaux :

- la synthèse d'INFα : **pCD+++mCD+**
- la présentation de l'antigène : **mCD+++pCD+**

6.3 - Le VIH

→ Chez les patients VIH+, **primo-infectés** :

- INFα détecté dans le plasma jusqu'à J12
- déclin de la charge virale
- Les cellules dendritiques reconnaissent l'agresseur grâce au TLR7.

→ Chez les patients VIH+, **infection chronique** :

- la synthèse d'INFα diminue
- les cellules dendritiques meurent d'apoptose.

→ Au stade **SIDA**

- Titre élevé d'INFα dans le plasma
- INFα corécepteur CCR5-TCD4 mémoires
- On ne sait pas quelles sont les cellules qui synthétisent l'INFα mais celui-ci va favoriser

l'expression du co-récepteur CCR5 au niveau des lymphocytes T mémoires.
Donc, au stade SIDA, les lymphocytes T mémoires sont infectables par le VIH1 car ils expriment le co-récepteur CCR5 dû à la synthèse excessive d'IFN α .

L'interféron alpha stimule la présentation antigénique par les cellules dendritiques infectées aux lymphocytes TCD4 et TCD8 dans les ganglions et la rate afin d'éliminer les pathogènes.

Une question se pose : qu'est ce qui fait la particularité de l'infection à VIH ? Est-ce qu'il ressemble à d'autres virus ? Pourquoi l'infection est-elle gravissime ?

Les sujets infectés par le VIH progressent vers le SIDA en dépit de l'apparition d'anticorps et de réponses TCD4 et TCD8

- Pas de protection vis à vis de réinfection comme le Virus Respiratoire Syncytial.
- Le VIH infecte les cellules du système immunitaire comme la Rougeole
- La détection de quasi-espèces est observée avec d'autres virus à ARN
- La réponse TCD8 est déficiente
- Expression par les TCD8 et les TCD4 de nombreuses molécules inhibitrices

→ ces caractéristiques ne sont pas propres au VIH, on les retrouve dans toutes les infections virales.

La cellule dendritique présente un déficit dans sa maturation ; elle est donc incapable de « primer » correctement les TCD4 et TCD8.

A l'heure actuelle, on pense que la gravité de l'infection à VIH repose sur une incapacité des cellules dendritiques à présenter correctement l'antigène aux lymphocytes TCD4 et TCD8.

6.4 - La rougeole

La Rougeole infecte 30 millions de personnes dans le monde. Il y a 1 million de morts chaque année dû à ses effets immunosuppresseurs.

Le virus de la rougeole infecte les cellules dendritiques ; apoptose.

Ce virus est strictement humain ; nécessité de souris transgéniques qui expriment les récepteurs humains CD46 et SLAM.

Inhibition du développement des cellules dendritiques ; paradoxalement l'interféron alpha induit par l'infection virale inhibe les précurseurs médullaires des cellules dendritiques.

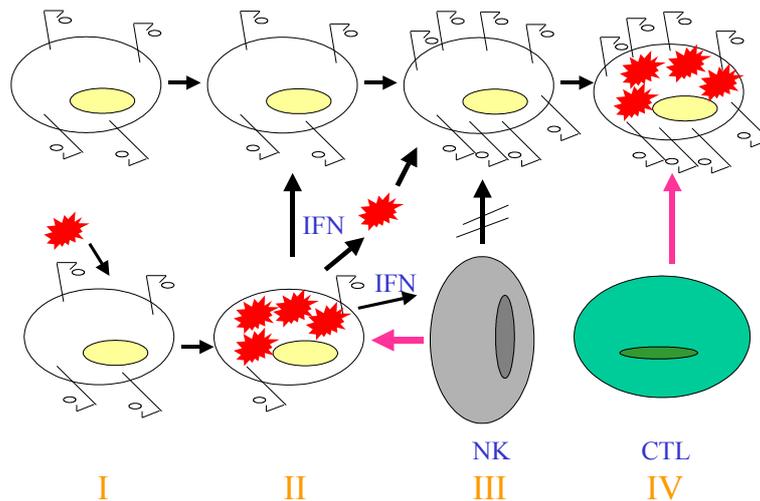
Suppression de la maturation des cellules dendritiques spléniques.

Existe-t-il d'autres senseurs de la réponse innée ?

Le **facteur X de la coagulation** circulant rend le système immunitaire capable de détecter l'infection systémique à Adénovirus.

La route de l'infection joue un rôle important dans l'information au système immunitaire

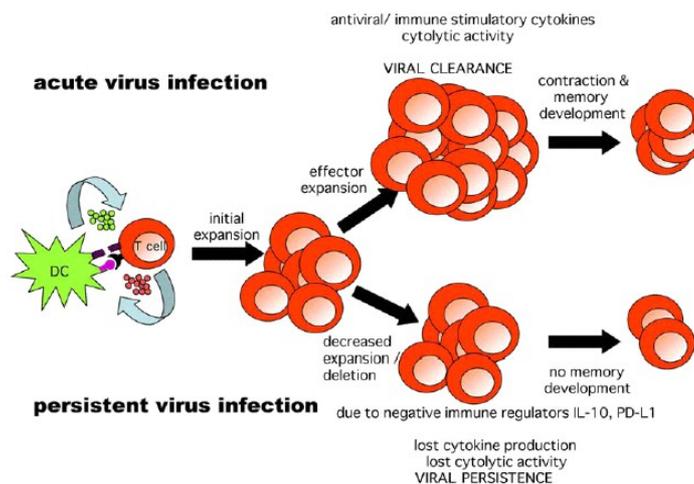
- rétrovirus Mouse Mammary Tumor Virus (MMTV) transmis par l'**allaitement** : production d'IL10, **infection chronique**
- rétrovirus MMTV transmis par **voie parentérale** : pas de tolérance, **pas d'infection chronique**



4 étapes pour la destruction de cellules épithéliales infectées par un virus :

Le virus infecte la cellule épithéliale (I) → ensuite il est reconnu par les récepteurs Toll → cela entraîne la production d'IFN alpha (II) et les cellules NK détruisent la cellule infectée (III).

IFN alpha → entraîne une hyper expression HLA classe 1 par les cellules avoisinantes de manière paracrine → la cellule NK ne peut plus tuer les cellules surexprimant HLA.1. Il faut alors attendre les CTL. Pendant ce temps, les cellules dendritiques (CPA) vont présenter l'antigène et donc les CTL éduquées reviennent et détruisent ces cellules épithéliales infectées (IV).



Cette diapo nous montre que :

Si une **infection aiguë non immunosuppressive** a lieu, il y a une population de lymphocytes T qui s'expand et qui donne les lymphocytes T mémoires.

Si c'est une **infection persistante due à des fonctions immunosuppressives**, il y aura alors très peu de lymphocytes T expansus et très peu de lymphocytes T mémoires.

7 - Échappement des virus à la réponse immunitaire :

Si le système immunitaire marche bien, on ne devrait jamais être malade. Or, on est malade. Donc, les virus sont capables d'échapper à la réponse immunitaire.

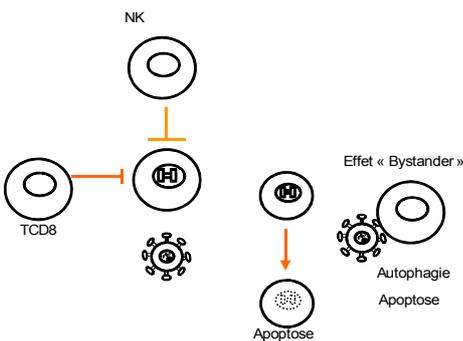
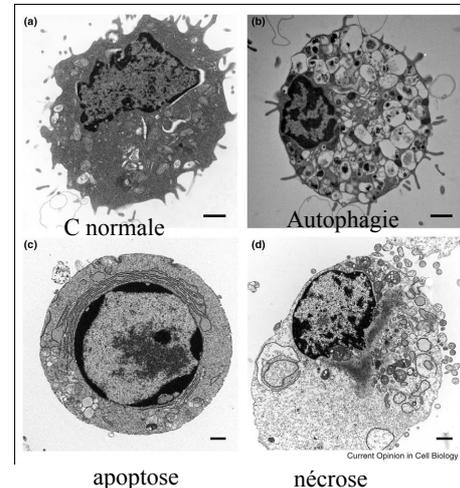
Exemple : le virus du SIDA bourgeonne à la membrane cellulaire. In vitro, la cellule réagit avec une molécule appelée la téthérine. Si la téthérine est là, le virus ne bourgeonne plus.

MAIS, le VIH fabrique une protéine virale qui contrecarre l'action de la téthérine.

Vous pouvez trouver dans les diapositives un tableau donné à titre informatif de différents mécanismes d'échappement des virus à la réponse immune.

8 - Les mécanismes de mort cellulaire :

- Nécrose : réaction inflammatoire.
- Apoptose : pas de réaction inflammatoire.
- Autophagie : cellule qui se rend compte qu'il y a un matériel étranger. Elle va alors fabriquer des réservoirs double membranes pour digérer ce matériel étranger.



Exemple du VIH :

Les cellules TCD4 infectées par le virus sont détruites par les cellules NK. Puis les molécules HLA de classe 1 sont hyperexprimées, les cellules infectées sont alors tuées par les lymphocytes TCD8.

==> **Les lymphocytes TCD4 vont mourir (par apoptose ou autophagie) par la réponse immune NK-TCD8.**

Effet « Bystander » : (= effet « à côté ») Le VIH va induire en touchant simplement la cellule TCD4 une mort par apoptose ou par autophagie.

9 - Deux modèles animaux :

9.1 - La grippe A :

Connaître le modèle murin de l'infection grippale A est amplement suffisant en L3 pour connaître l'immunité des infections virales.

Modèle murin de l'infection grippale A

J0 :

- Infection intra-nasale de la souris par le virus grippal A. Le virus grippal descend ensuite dans l'arbre trachéo-pulmonaire.
- Il infecte alors les cellules pulmonaires (cellules épithéliales, macrophagiques et dendritiques).

- Ensuite, le virus est reconnu par les récepteurs Toll.
- Il y a alors synthèse d'IFN α par toutes les cellules.
- Capture du virus par les cellules dendritiques. Elles seules migrent dans les ganglions médiastinaux, dans les ganglions thoraciques et dans la rate.
- Les cellules dendritiques éduquent les lymphocytes TCD4 et TCD8 naïfs.

J5-J6 : détection des cellules effectrices TCD4 et TCD8.

J7-J8 : Trajet des cellules effectrices : ganglions → tombent dans le canal thoracique → arrivent dans l'artère pulmonaire → arrivent dans le tissu pulmonaire ==> chute du titre infectieux viral au niveau pulmonaire.

J9-J10 : clairance virale au niveau du tissu pulmonaire.

Après cela, il y a la contraction des réponses TCD4 et TCD8 (apoptose), seules les cellules TCD4 et TCD8 mémoires restent.

9.2 - La chorioméningite lymphocytaire (LCMV)

Cette diapositive n'a pas été détaillée durant le cours.

