

2024

UE 3A Sciences biologiques 1
Cours virologie 3

Mardi 15 octobre 11h30 12h30

Interaction hôte pathogène
Variabilité génétique des virus

Physiopathologie des infections virales

Notions abordées:

Infection locale

Infection généralisée

Infection aiguë

Infection persistante

Infection chronique ou latente

Virémie

Portes d'entrée et voies d'excrétion

Transmission

Réservoir

Physiopathologie des infections virales

L'infection virale commence à une porte d'entrée de l'organisme

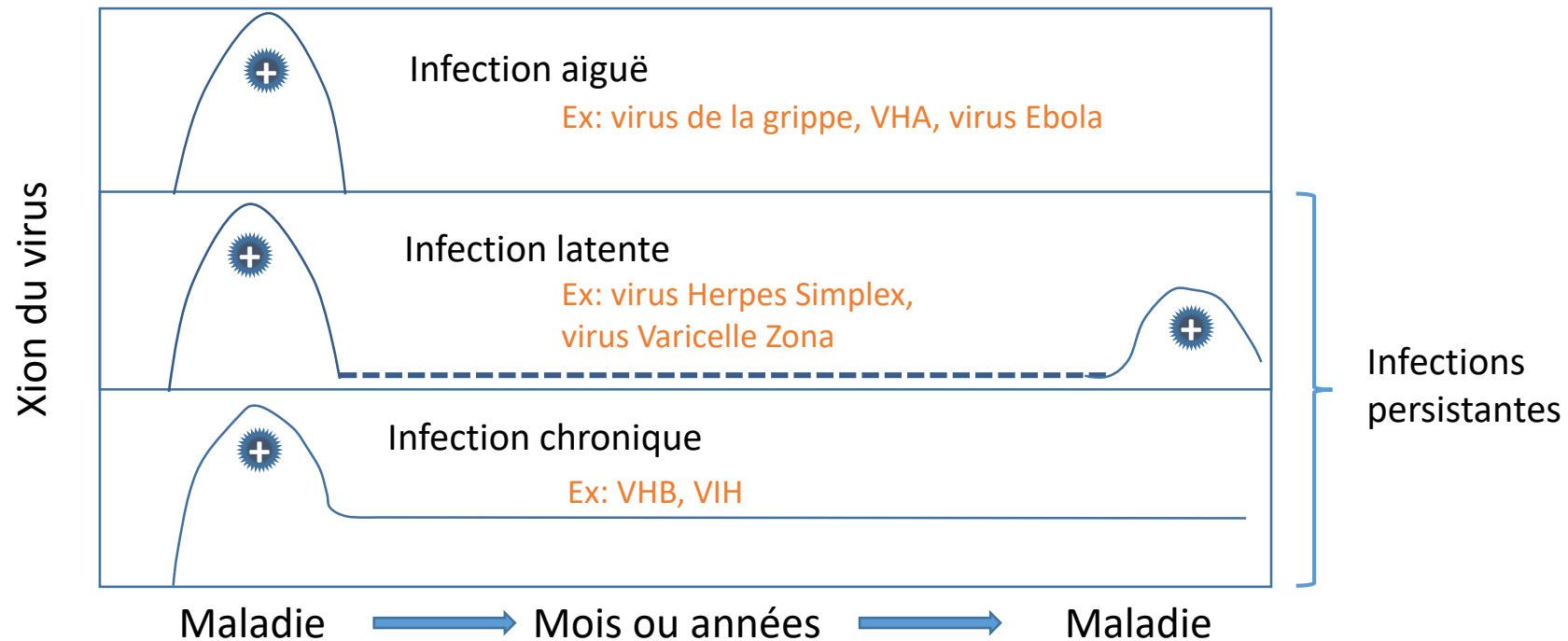
Après pénétration, il y a réplication primaire du virus dans un site proche du site d'entrée

Différents types d'infection

Balance entre les facteurs viraux et la défense de l'hôte

1. Infection aiguë

- réplication du virus
- élimination du virus par la réponse immunitaire
- symptomatique ou asymptomatique



2. Infections persistantes

- **Maintien du génome viral dans la cellule**

- **Nombre suffisant de cellules survivantes**

- faible effet cytopathique

- pas de perturbation de la transcription ou la traduction des gènes nécessaires à la survie des cellules infectées

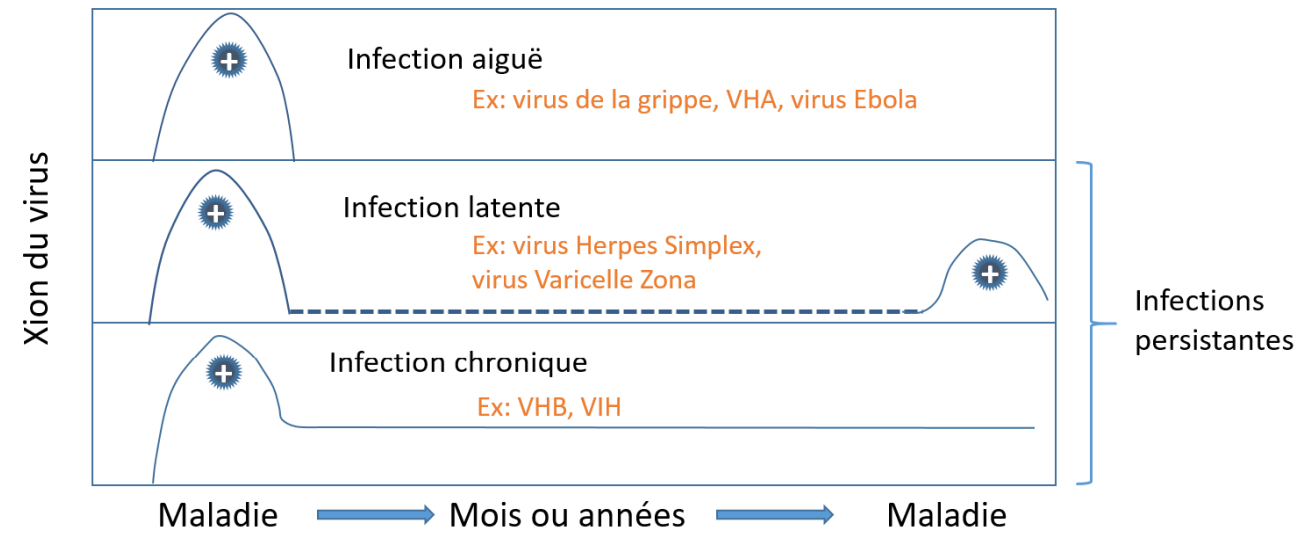
- **Pas d'élimination du virus par le système immunitaire**

- invisible au système immunitaire (sites, pas d'antigènes viraux, réplication dans les cellules immunitaires)

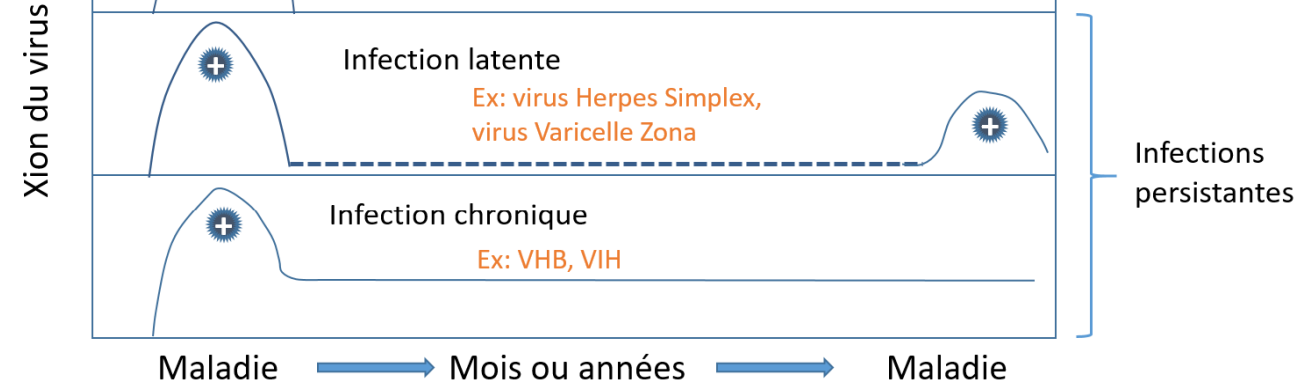
- échappement à la réponse immunitaire

- **Deux grandes catégories : infections latentes**

infections chroniques

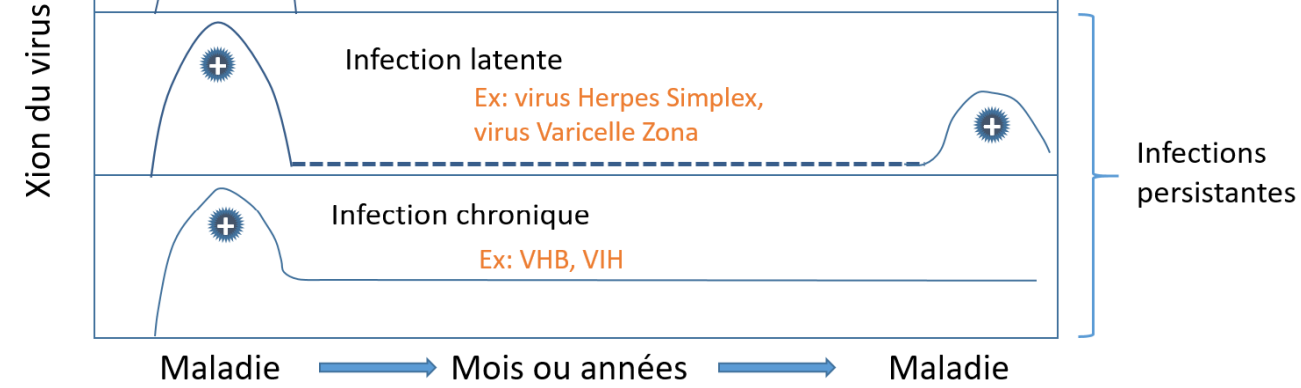


Infections latentes



- Essentiellement virus à ADN, plus grande stabilité chimique que l'ARN dans la cellule
 - *Orthoherpesviridae* : HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, CMV
 - *Papillomaviridae*
 - *Retroviridae* (sous forme de provirus)
- Pas de production virale pendant la latence
- Transmission du virus lors des réactivations
- Latence dans des sites caractéristiques du virus
 - cellules quiescentes : neurones gg pour HSV, VZV
 - cellules en division : lymphocytes B pour EBV

Infections chroniques




- Production continue de particules virales
- Transmission virale pendant de très longues périodes
- Génome viral maintenu chez l'hôte
- Sites de persistance
 - organes : foie (hépatites)
 - hétérogène : ganglions, sang (HIV)
- Réponse immunitaire insuffisante ou inadaptée → persistance

Infections locales/généralisées

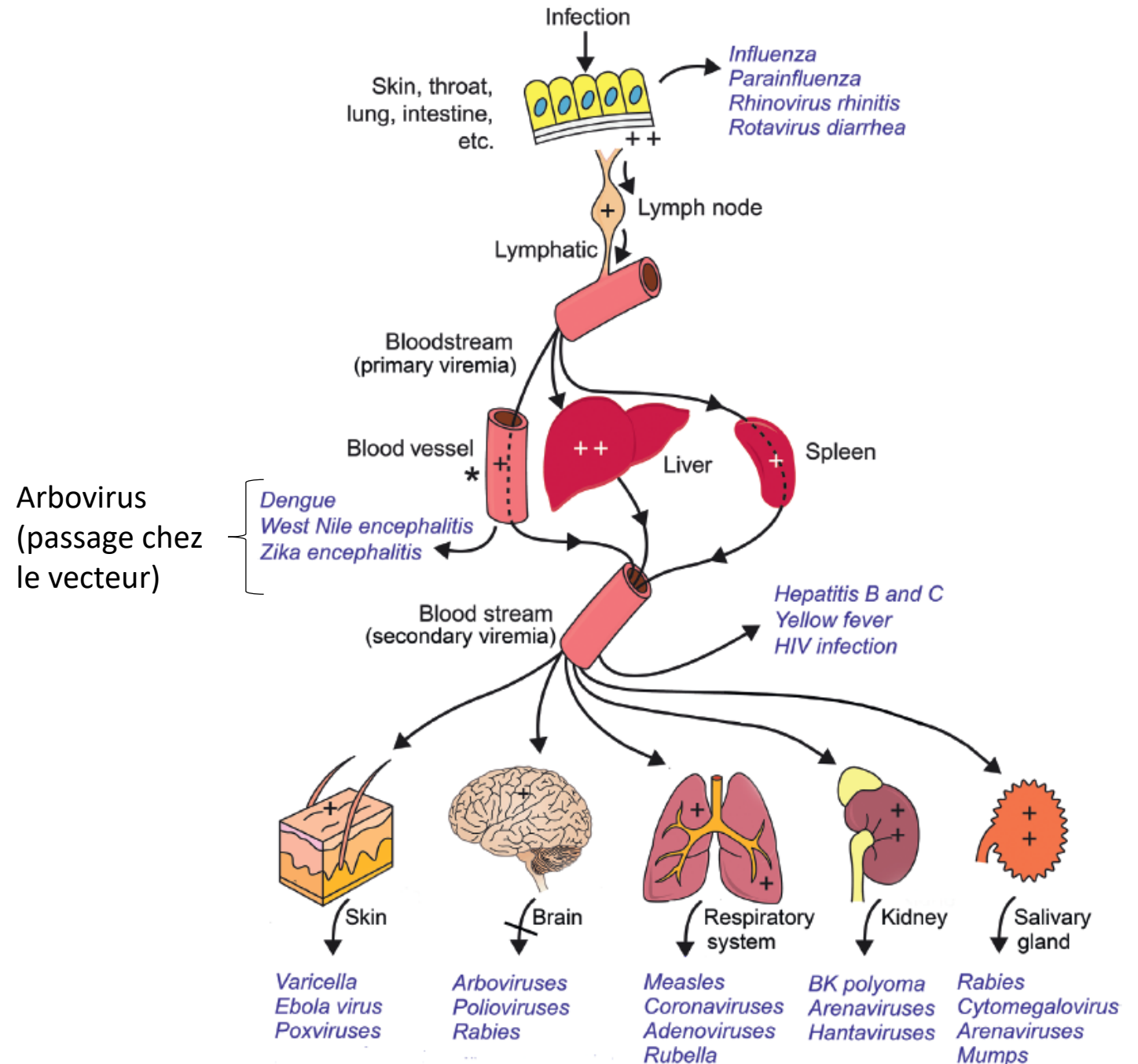
Infections locales

- L'infection reste localisée aux cellules épithéliales du site primaire d'infection
- Infections respiratoires : grippe, rhinovirus
- Gastro-entérites : rotavirus, norovirus

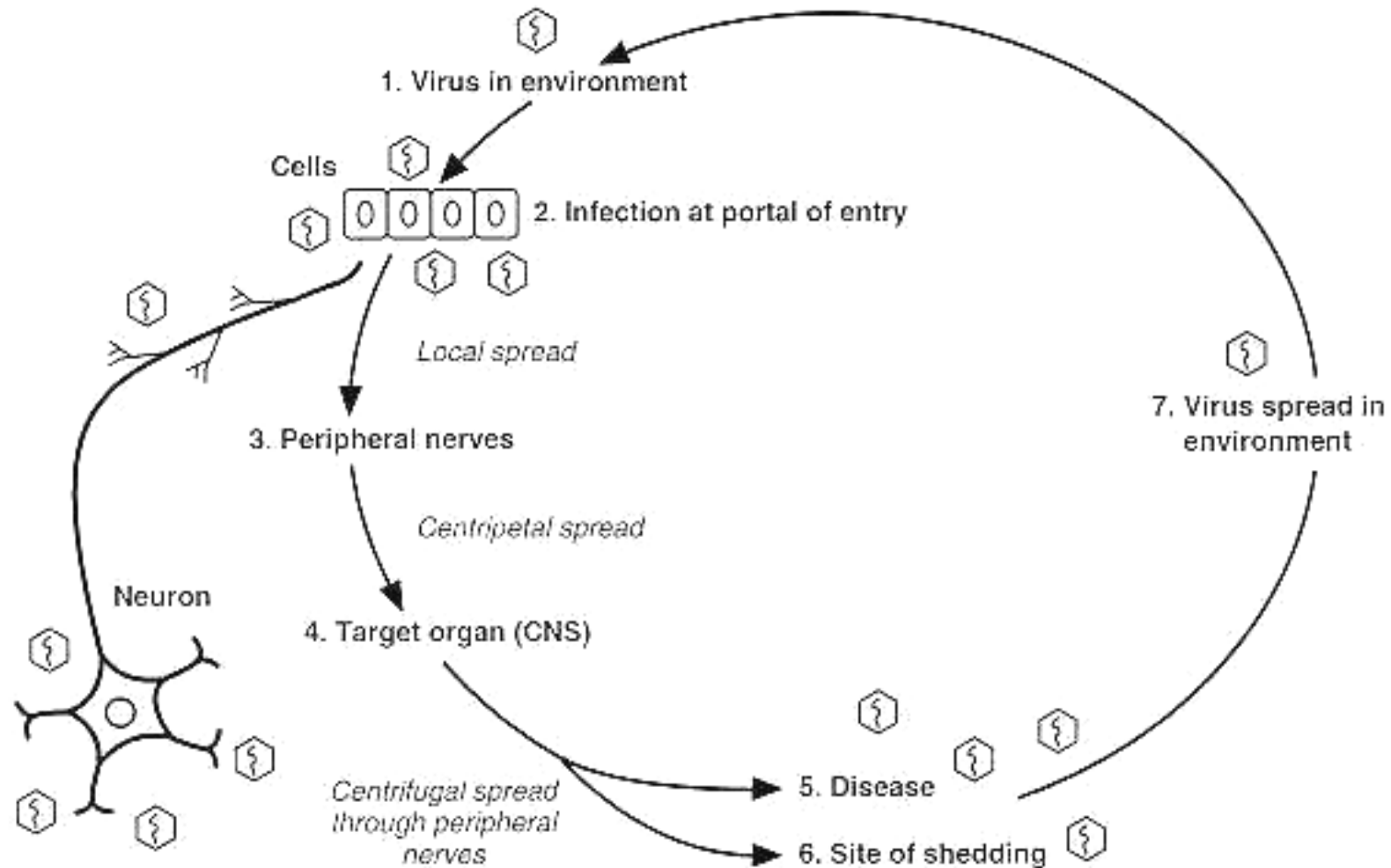
Infections généralisées

- Après l'infection primaire, passage dans le système lymphatique, les ganglions locaux puis le torrent sanguin
- Dissémination par voie sanguine, voie la plus rapide et la plus efficace  virémie
- Atteinte de l'organe cible dans lequel la multiplication virale entraîne la maladie

Voie sanguine : virémie



Voie nerveuse



Différents mode de transmission

Maintien du virus dans la population (chaine épidémiologique)

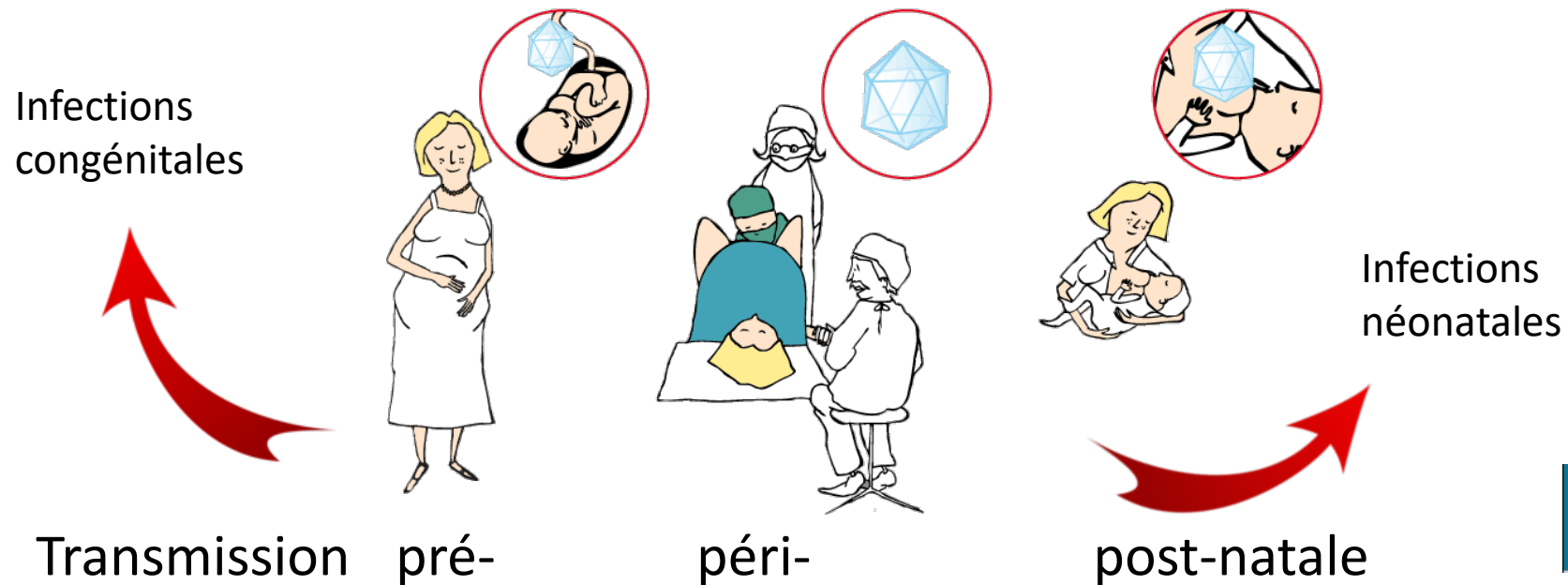
Élimination du virus par le sujet infecté

- Transmission par voie aérienne ou salivaire
 - Ex : Grippe, SARS-CoV-2, VRS, VZV, virus de la rougeole...
- Transmission par voie fécale-orale
 - Mains sales, eau, aliments
 - Ex : entérovirus, rotavirus, virus de l'Hépatite A...



Différents mode de transmission

- Transmission par voie sexuelle
 - Ex : papillomavirus, HSV, HIV, CMV...
- Transmission mère enfant (verticale)
 - Ex : CMV, VZV, rubéole, HIV, HBV, HSV...



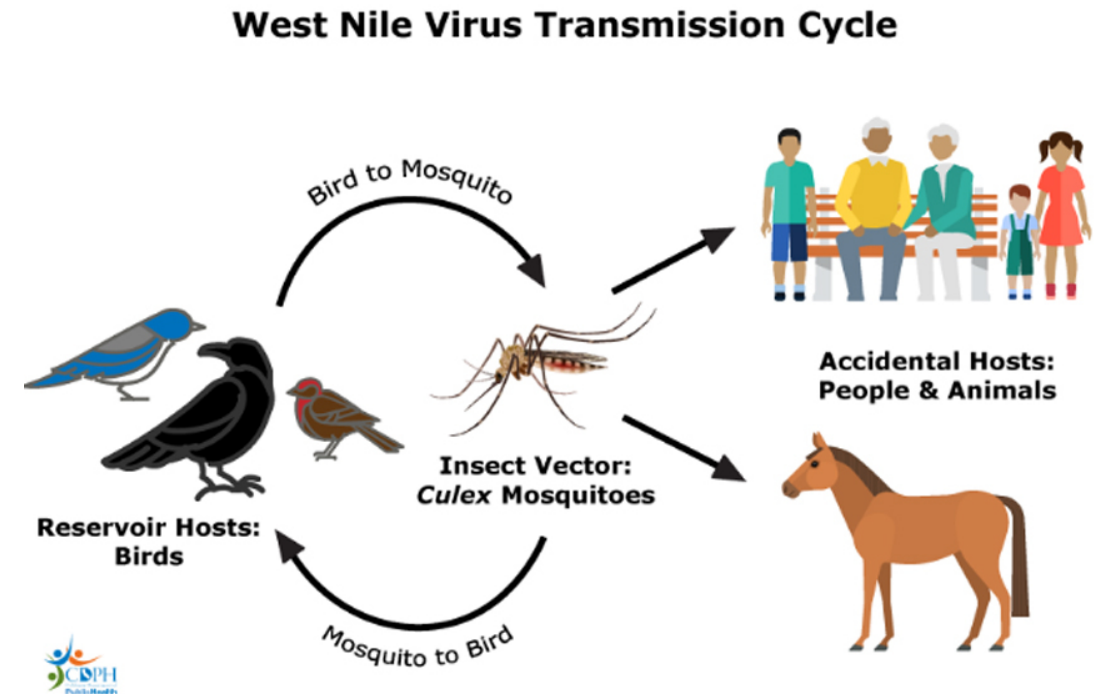
Différents mode de transmission

- Transmission par voie parentérale
- Transmission par voie iatrogène
 - Lors d'actes médicaux (seringues, médicaments dérivés du sang, explorations invasives, greffes)
 - Ex : HIV, HBV, HCV, CMV...
- Transmission par un arthropode vecteur
 - Ex : Fièvre jaune, Dengue, Chikungunya, Zika...
- Zoonoses
 - Maladies qui touchent les animaux
 - Transmission animal/homme
 - Ex : Rage, Ebola, Poxvirus, Hantavirus...

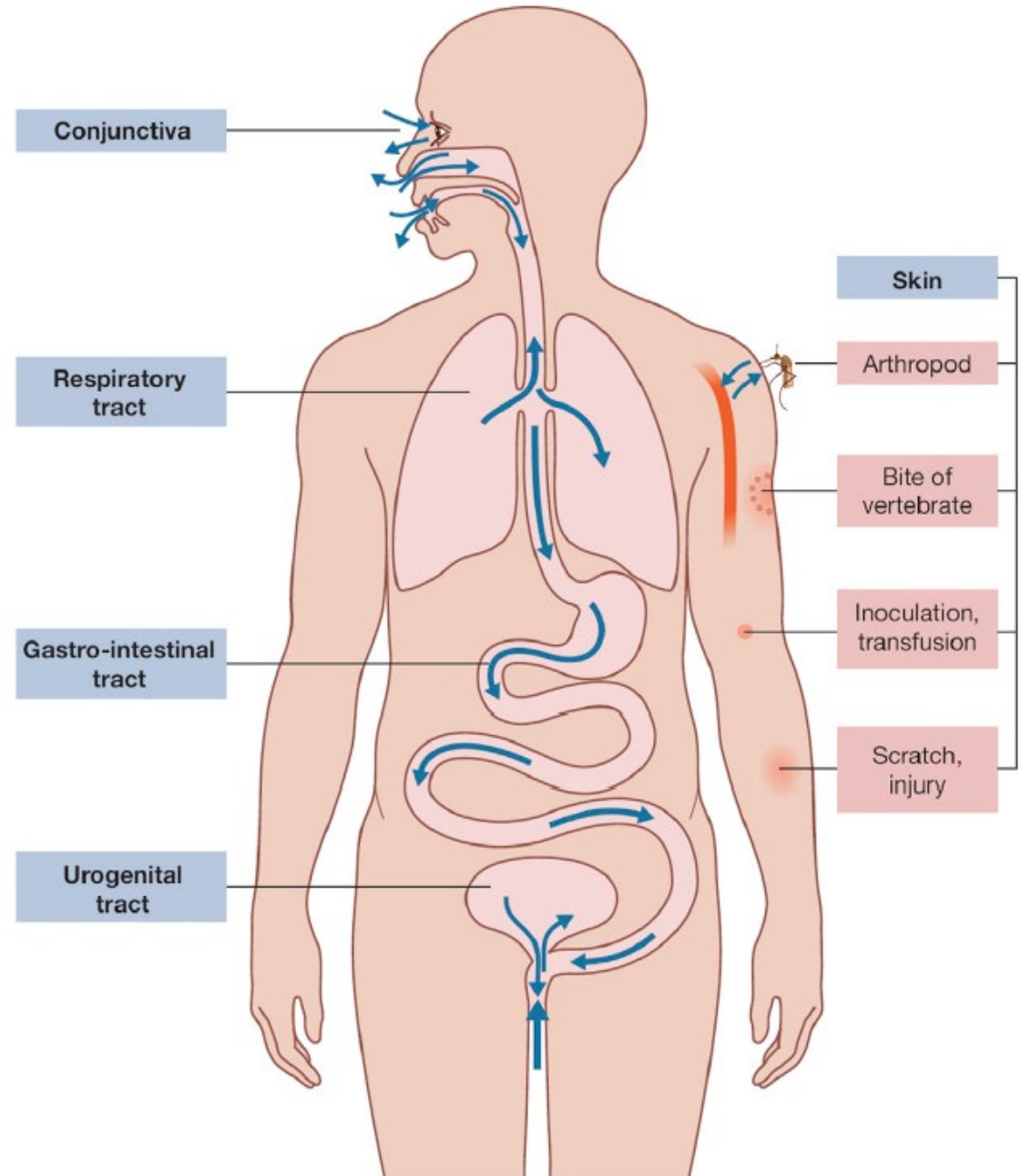
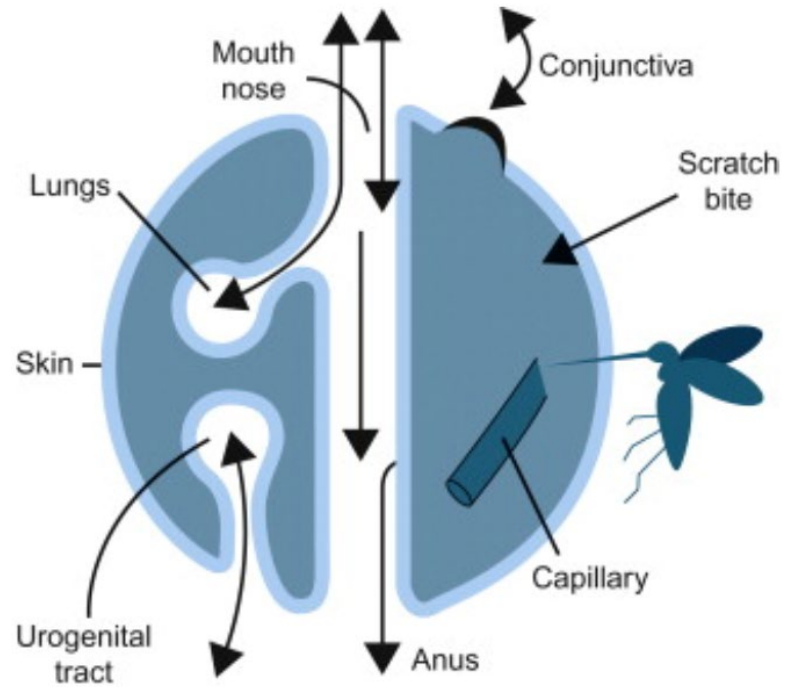


Notion de réservoir

- Homme = principal réservoir de virus pour l'espèce animale
 - Transmission par contact direct
 - Transmission par contact indirect par l'intermédiaire du milieu extérieur
- Hôte intermédiaire
(arthropodes moustiques, tiques)
- Animal
 - Homme = hôte accidentel
 - Cul-de-sac épidémiologique (rage, hantavirus, west nile)



Portes d'entrée



Les voies d'excrétion

- Salive (EBV, CMV)
- Sécrétions respiratoires (virus respiratoires, rougeole, VZV)
- Selles (rotavirus, adénovirus, entérovirus, polio)
- Urines (oreillons, CMV, rougeole)
- Eruptions cutanées (HSV, VZV)
- Sang (VIH, VHB, VHC, CMV, HTLV...)
- Lait maternel (VIH, HTLV, CMV)
- Sécrétions génitales (HSV, CMV, VHB, VIH, HPV...)

Variation génétique des virus

Mécanismes de la variabilité génétique

- Mutations
- Recombinaisons

Mutations

- Taux de mutation très variable selon les virus
 - Virus génétiquement stables
 - Virus à ADN
 - Taux de mutation : $1/10^9$ nucléotide/cycle
 - Virus génétiquement instables
 - Certains virus à ARN : VIH, Hépatite C, SARS-CoV-2....
 - Taux de mutation $1/10^4$ nucléotide/cycle
 - Erreurs de transcription par l'ARN polymérase ou la TI
 - Pas de système de correction

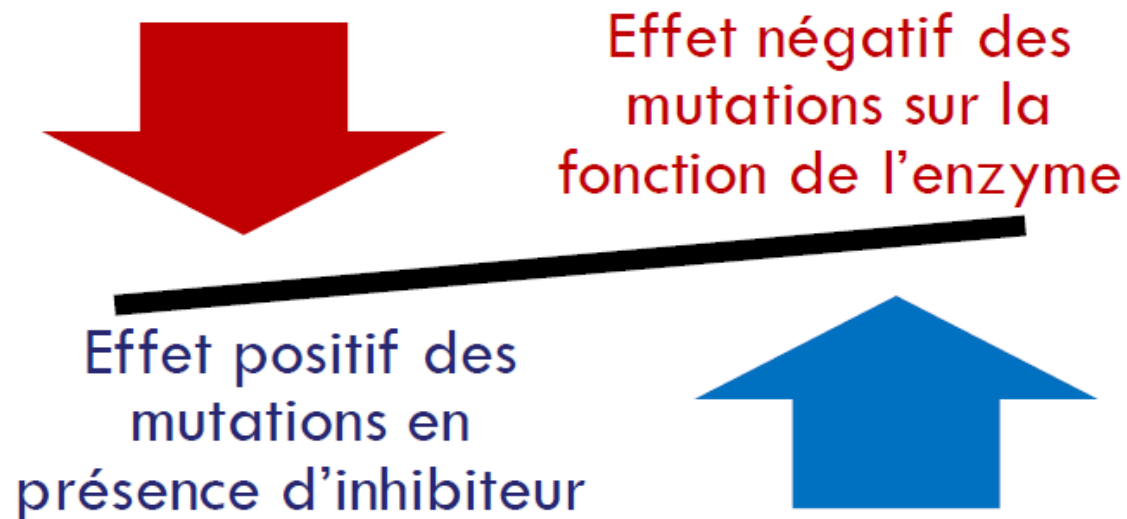
Mutations

- Mutation ponctuelle qui confère un avantage
- Echappement à la réponse immunitaire
- Résistances aux antiviraux
- Concerne certaines régions du génome
- Notion de quasi espèce
(pop virale rencontrée chez un même individu)
- Génotypes (notion de classification)

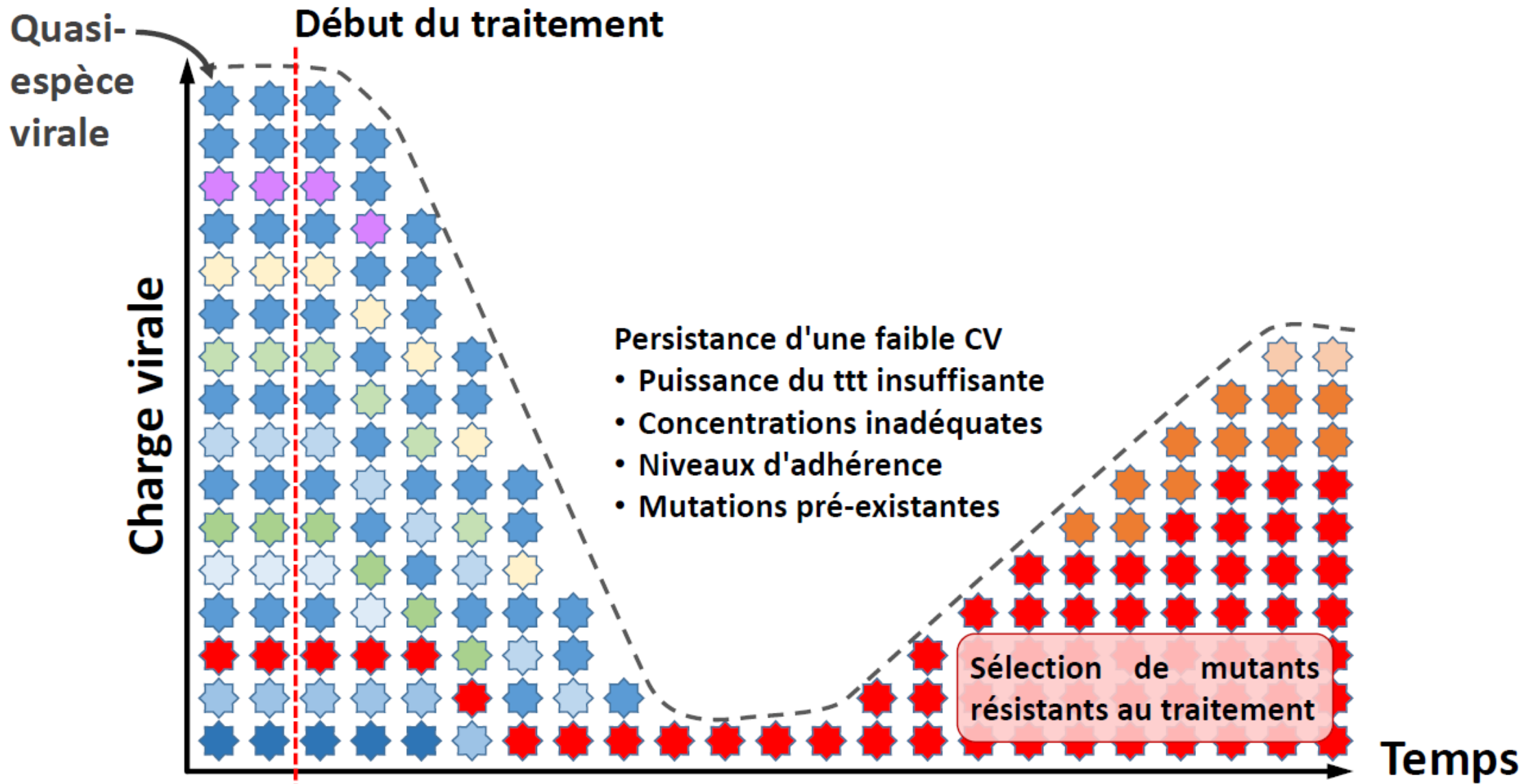
Des conséquences multiples
Deux exemples :
- Résistances aux antirétroviraux
- Génotypes des papillomavirus

Résistance

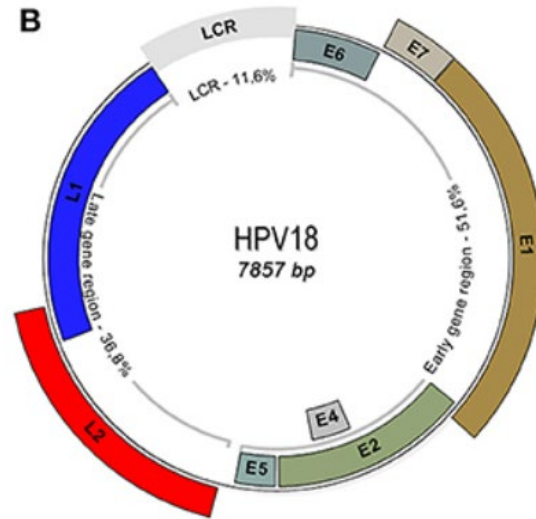
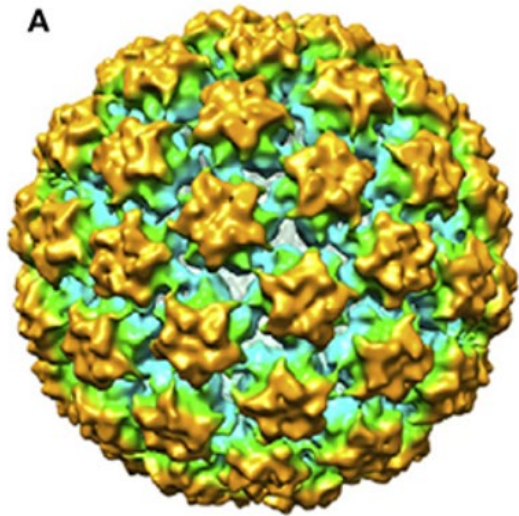
- Sélection de mutations dans les gènes viraux codant pour les protéines cibles des antirétroviraux
- Mutations affectent la liaison du substrat naturel à l'enzyme et la spécificité enzyme/substrat



Pression de sélection antirétrovirale



Conséquence de la variabilité génétique : Diversité génétique



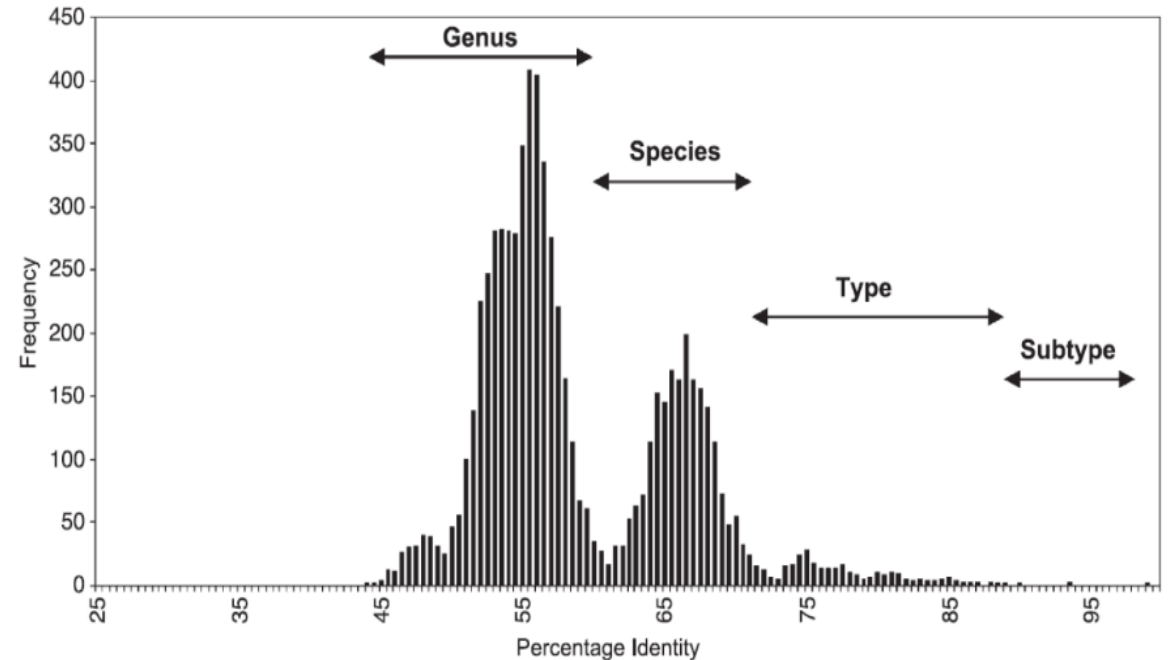
Génotypes

Analyse de la séquence du gène codant pour la protéine de capside L1 permet de les classer en différents genres, espèces, génotypes
plus de 200 génotypes d'HPV

Papillomavirus humains

Responsables de différentes pathologies

- Verrues
- Verrues génitales
- Cancers épithéliaux



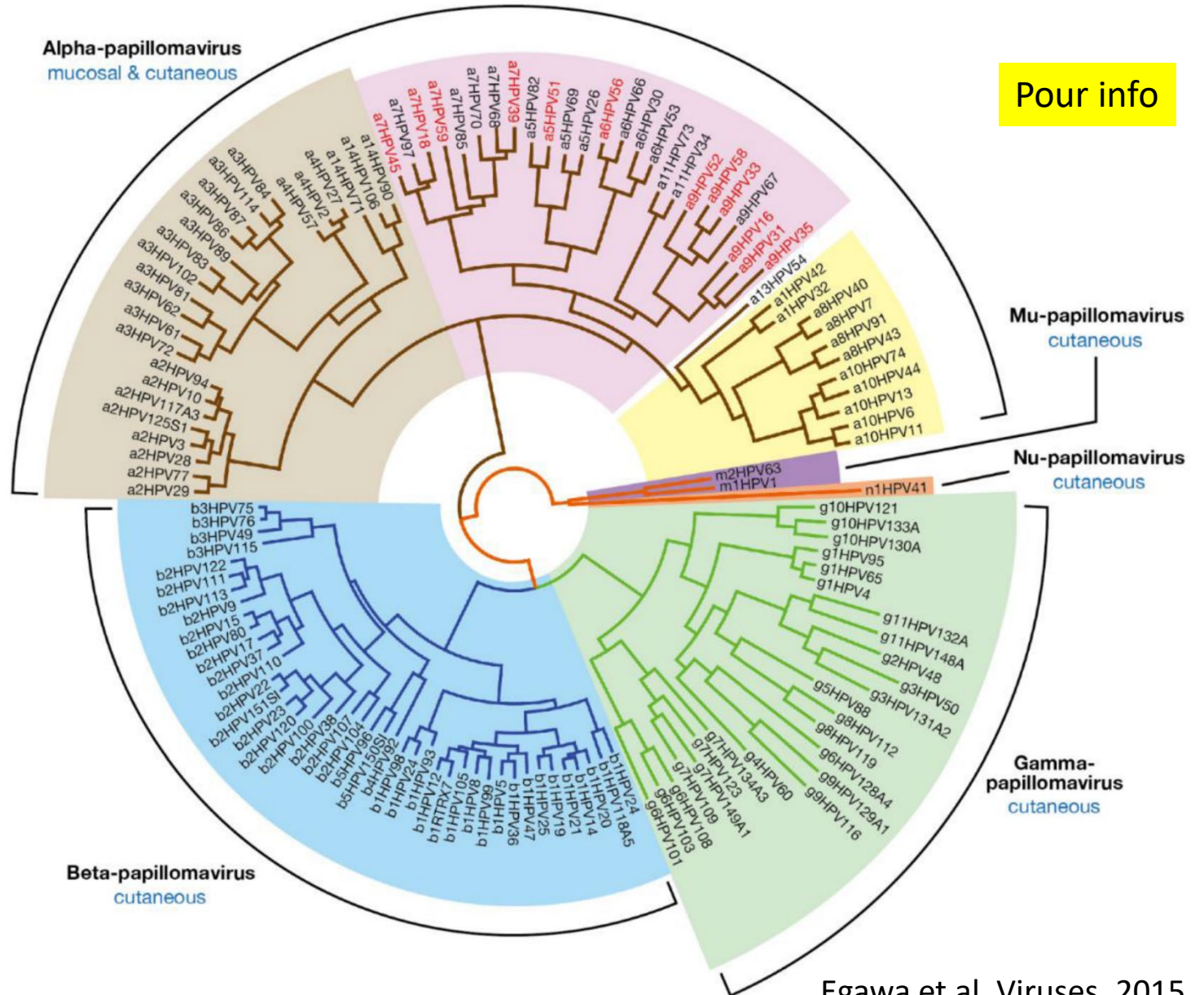
Conséquence de la variabilité génétique : Diversité génétique

Papillomavirus humains
5 genres

Ex
Alpha > HPV6
Verrues
Alpha > HPV18
Cancer

Alpha-papillomavirus
mucosal & cutaneous

Pour info



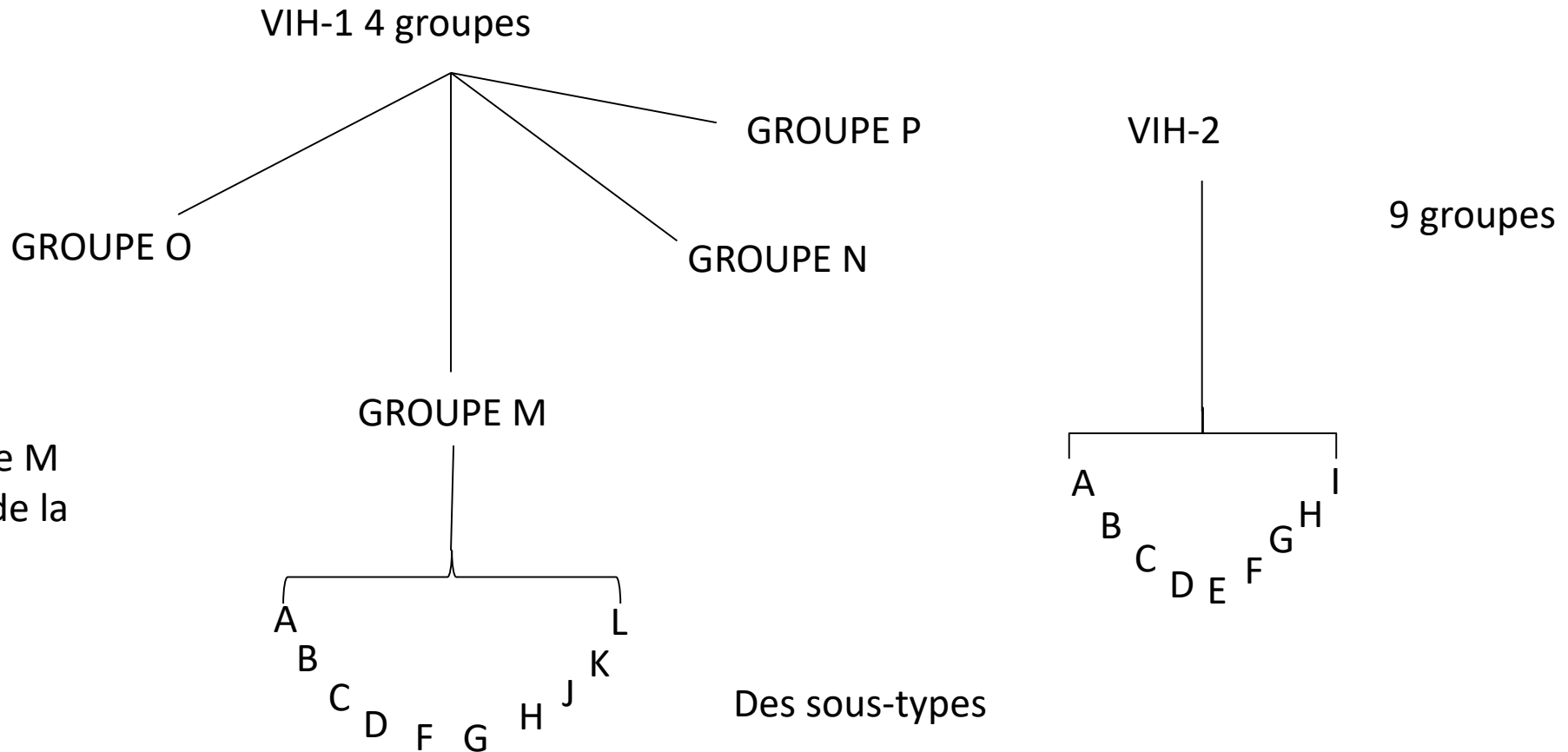
HPV associés à des cancers sont dits
HR pour Haut Risque (en rose)

Recombinaison et réassortiment

- Infection d'une même cellule par deux virus semblables
- Echange de région génétique homologue
- Permet une modification rapide du génome
- Sous types du VIH se recombinent = CRF *circulating recombinant forms*
- Génome segmenté => réassortiment
- Cassures antigéniques (grippe, rotavirus)

Diversité du VIH : deux espèces VIH1 et VIH2

La diversité des VIH peut poser des problèmes diagnostiques et thérapeutiques



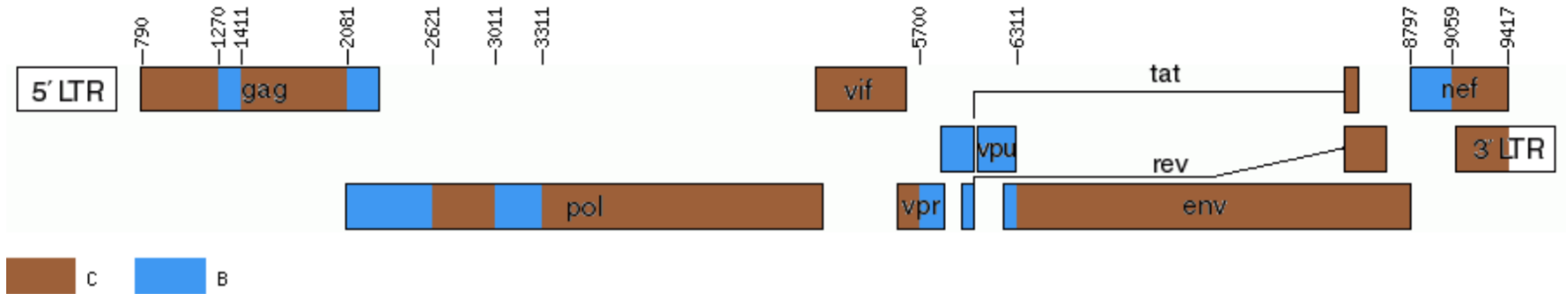
Les VIH-1 du groupe M sont responsables de la pandémie

Plus de 130 formes recombinantes ou CRFs

+ Nombreuses formes recombinantes uniques (URF), rapportées chez un seul individu

Plus de 130 formes recombines ou CRFs

- CRF B/C



Gag and Pol HIV-1 recombinants sequences grouped by families.

| HIV-1 recombinant variants | | GenBank sequences (no.) | | Subtype mosaic pattern | | | | | | | GenBank available consensus sequences | | | | |
|----------------------------|------------|-------------------------|-----|------------------------|---|---|---|---|---|---|---------------------------------------|-----|---|-----|-----|
| CRF family | CRF | Gag | Pol | A | B | C | D | E | F | G | H | J | K | Gag | Pol |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| 01 | CRF01_AE | 737 | 256 | | | | | | | | YES | YES | | | |
| | CRF22_01A1 | 2 | 3 | | | | | | | | NO | NO | | | |
| A1 | CRF32_06A1 | 2 | 2 | | | | | | | | NO | NO | | | |
| AB | CRF03_AB | 3 | 3 | | | | | | | | YES | YES | | | |
| | CRF15_01B | 4 | 5 | | | | | | | | NO | NO | | | |
| | CRF33_01B | 17 | 7 | | | | | | | | NO | NO | | | |
| | CRF34_01B | 0 | 3 | | | | | | | | NO | NO | | | |
| | CRF48_01B | 6 | 3 | | | | | | | | NO | NO | | | |
| | CRF51_01B | 0 | 2 | | | | | | | | NO | NO | | | |
| AD | CRF16_A2D | 1 | 2 | | | | | | | | NO | NO | | | |
| | CRF21_A2D | 0 | 3 | | | | | | | | NO | NO | | | |
| | CRF35_AD | 7 | 11 | | | | | | | | NO | NO | | | |
| AG | CRF02_AG | 59 | 94 | | | | | | | | YES | YES | | | |
| | CRF43_02G | 4 | 4 | | | | | | | | NO | NO | | | |
| AU | CRF26_AU | 4 | 4 | | | | | | | | NO | NO | | | |
| BC | CRF07_BC | 33 | 13 | | | | | | | | YES | NO | | | |
| | CRF08_BC | 40 | 6 | | | | | | | | YES | YES | | | |
| | CRF31_BC | 3 | 3 | | | | | | | | NO | NO | | | |
| BF | CRF12_BF | 7 | 5 | | | | | | | | YES | YES | | | |
| | CRF17_BF | 0 | 7 | | | | | | | | NO | NO | | | |
| | CRF28_BF | 3 | 3 | | | | | | | | NO | NO | | | |
| | CRF29_BF | 3 | 4 | | | | | | | | NO | NO | | | |
| | CRF39_BF | 3 | 3 | | | | | | | | NO | NO | | | |
| | CRF40_BF | 4 | 4 | | | | | | | | NO | NO | | | |
| | CRF42_BF | 16 | 17 | Not available figure | | | | | | | NO | NO | | | |
| | CRF44_BF | 2 | 2 | | | | | | | | NO | NO | | | |
| | CRF46_BF | 8 | 8 | | | | | | | | NO | NO | | | |
| | CRF47_BF | 2 | 2 | | | | | | | | NO | NO | | | |

| HIV-1 recombinant variants | | GenBank sequences (no.) | | Subtype mosaic pattern | | | | | | | GenBank available consensus sequences | | | | |
|----------------------------|-----------|-------------------------|-----|------------------------|---|---|---|---|---|---|---------------------------------------|-----|---|-----|-----|
| CRF family | CRF | Gag | Pol | A | B | C | D | E | F | G | H | J | K | Gag | Pol |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| BG | CRF14_BG | 11 | 11 | | | | | | | | YES | YES | | | |
| | CRF20_BG | 3 | 3 | | | | | | | | NO | NO | | | |
| | CRF23_BG | 2 | 2 | | | | | | | | NO | NO | | | |
| | CRF24_BG | 9 | 9 | | | | | | | | NO | NO | | | |
| CD | CRF10_CD | 3 | 3 | | | | | | | | YES | YES | | | |
| cpx | CRF04_cpx | 10 | 10 | | | | | | | | YES | YES | | | |
| | CRF06_cpx | 12 | 11 | | | | | | | | YES | YES | | | |
| | CRF09_cpx | 4 | 5 | Not available figure | | | | | | | NO | NO | | | |
| | CRF11_cpx | 8 | 12 | | | | | | | | YES | YES | | | |
| | CRF13_cpx | 5 | 6 | | | | | | | | NO | NO | | | |
| | CRF18_cpx | 3 | 5 | | | | | | | | NO | NO | | | |
| | CRF19_cpx | 3 | 3 | | | | | | | | NO | NO | | | |
| | CRF25_cpx | 3 | 5 | | | | | | | | NO | NO | | | |
| | CRF27_cpx | 2 | 3 | | | | | | | | NO | NO | | | |
| | CRF36_cpx | 0 | 2 | | | | | | | | NO | NO | | | |
| DF | CRF37_cpx | 1 | 3 | | | | | | | | NO | NO | | | |
| | CRF45_cpx | 5 | 5 | | | | | | | | NO | NO | | | |
| | CRF49_cpx | 3 | 3 | | | | | | | | NO | NO | | | |
| | CRF05_DF | 3 | 3 | | | | | | | | NO | NO | | | |

Torrecilla E, Llácer Delicado T, Holguín Á (2014) New Findings in Cleavage Sites Variability across Groups, Subtypes and Recombinants of Human Immunodeficiency Virus Type 1.

PLoS ONE 9(2): e88099. doi:10.1371/journal.pone.0088099

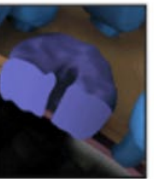
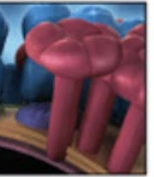
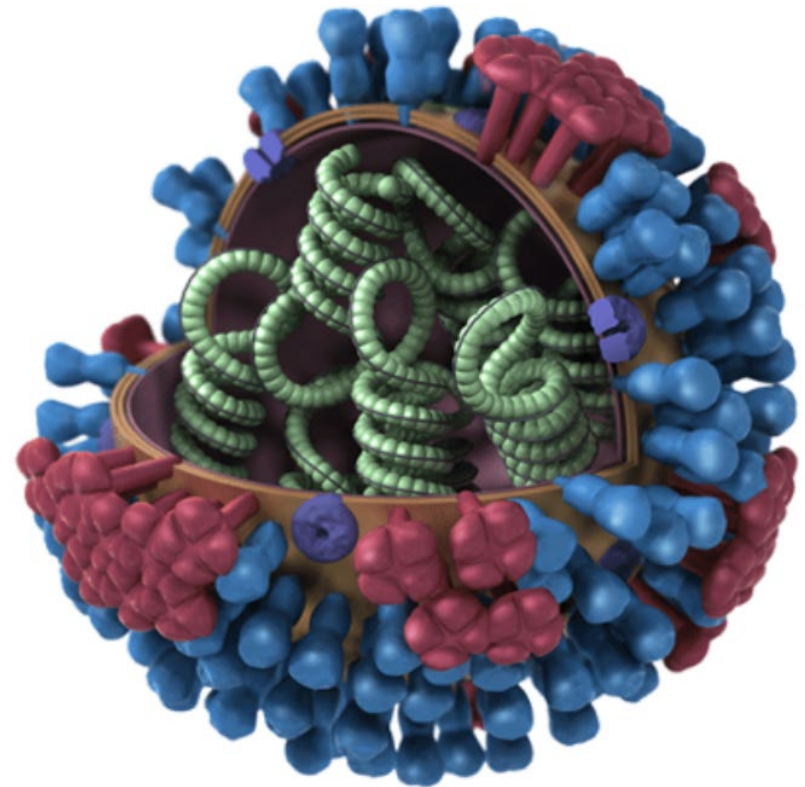
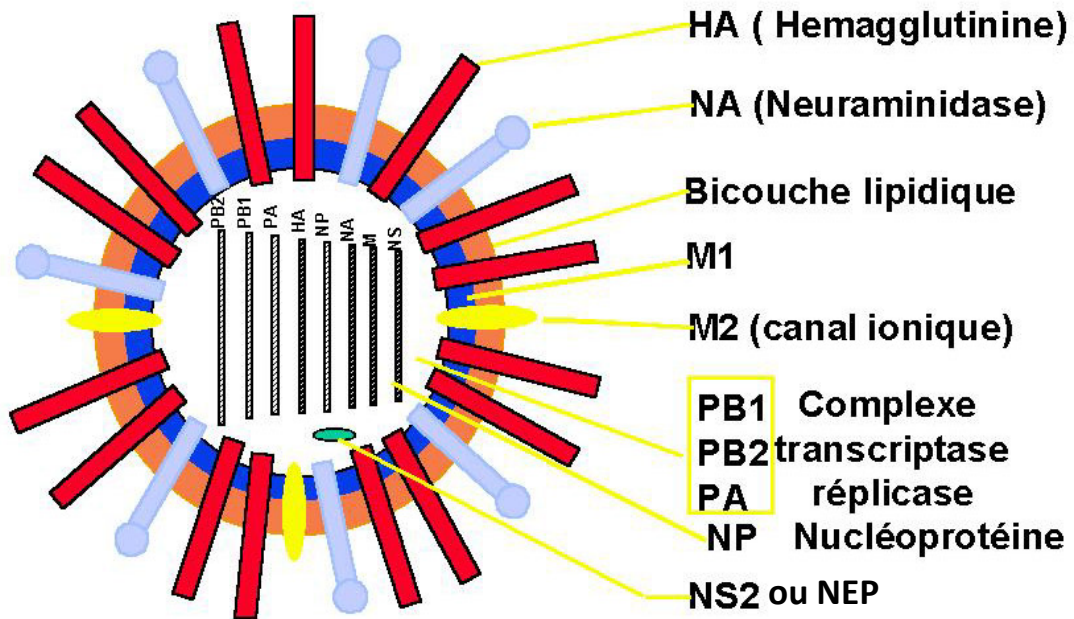
<http://journals.plos.org/plosone/article?id=info:doi/10.1371/journal.pone.0088099>

Variabilité du virus de la grippe

Virus de la grippe A, B et C infectent l'homme

A et B épidémies saisonnières

A responsables des pandémies

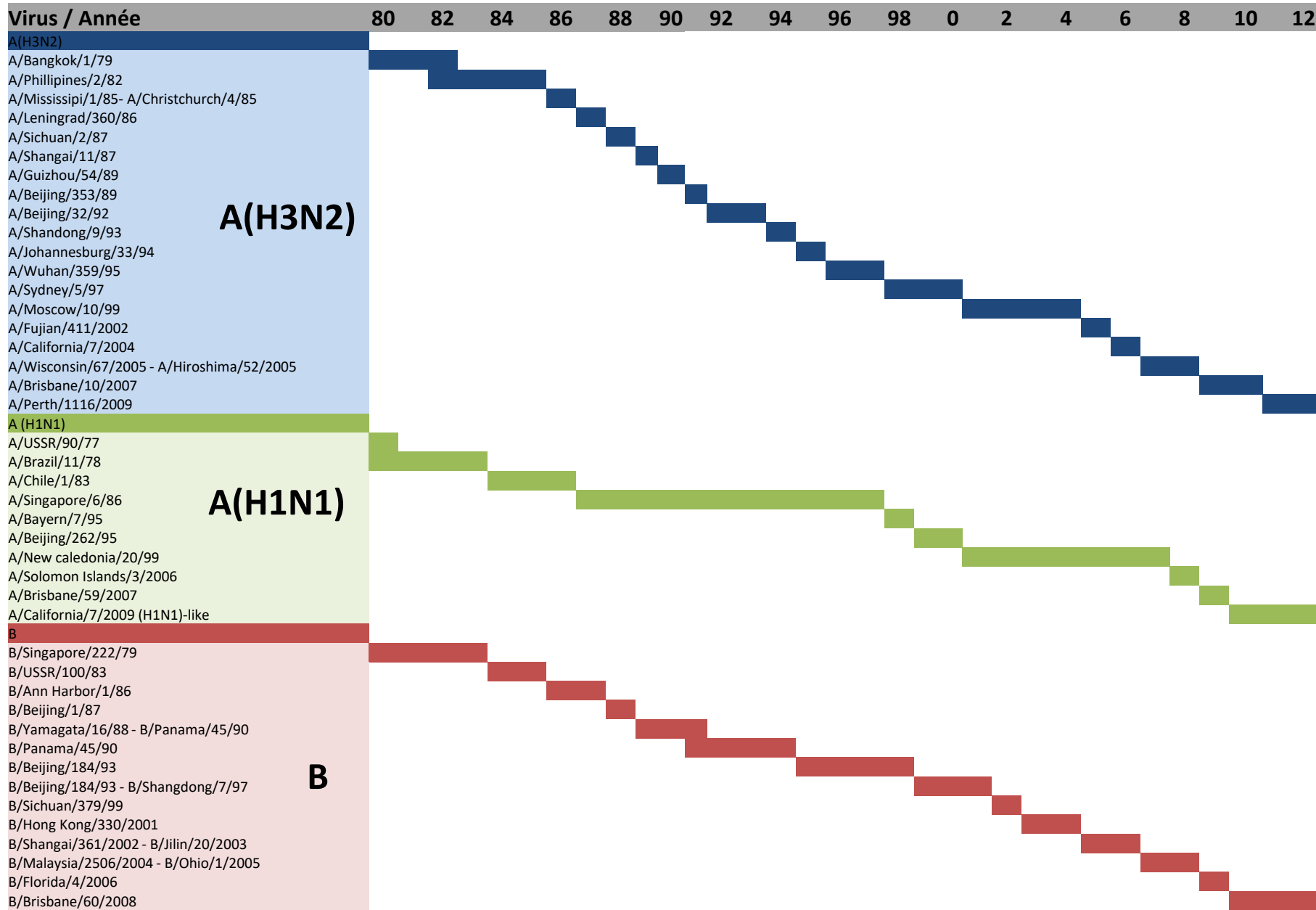


Les glissements antigéniques

Virus de la grippe

- ▶ Variations antigéniques mineures
 - HA et NA mais surtout HA
- ▶ Dues à une accumulation de mutations ponctuelles des gènes de HA ou NA
- ▶ Causes :
 - ▶ Mauvaise fidélité de l'ARN polymérase virale
 - ▶ Pression immunitaire de l'hôte
- ▶ Aboutit de façon continue à de nouveaux virus
- ▶ Responsable des épidémies annuelles
- ▶ Réactualisation vaccin
- ▶ Pour les virus de types A et B et peu pour C

Composition du vaccin anti-grippal de 1980 à 2012

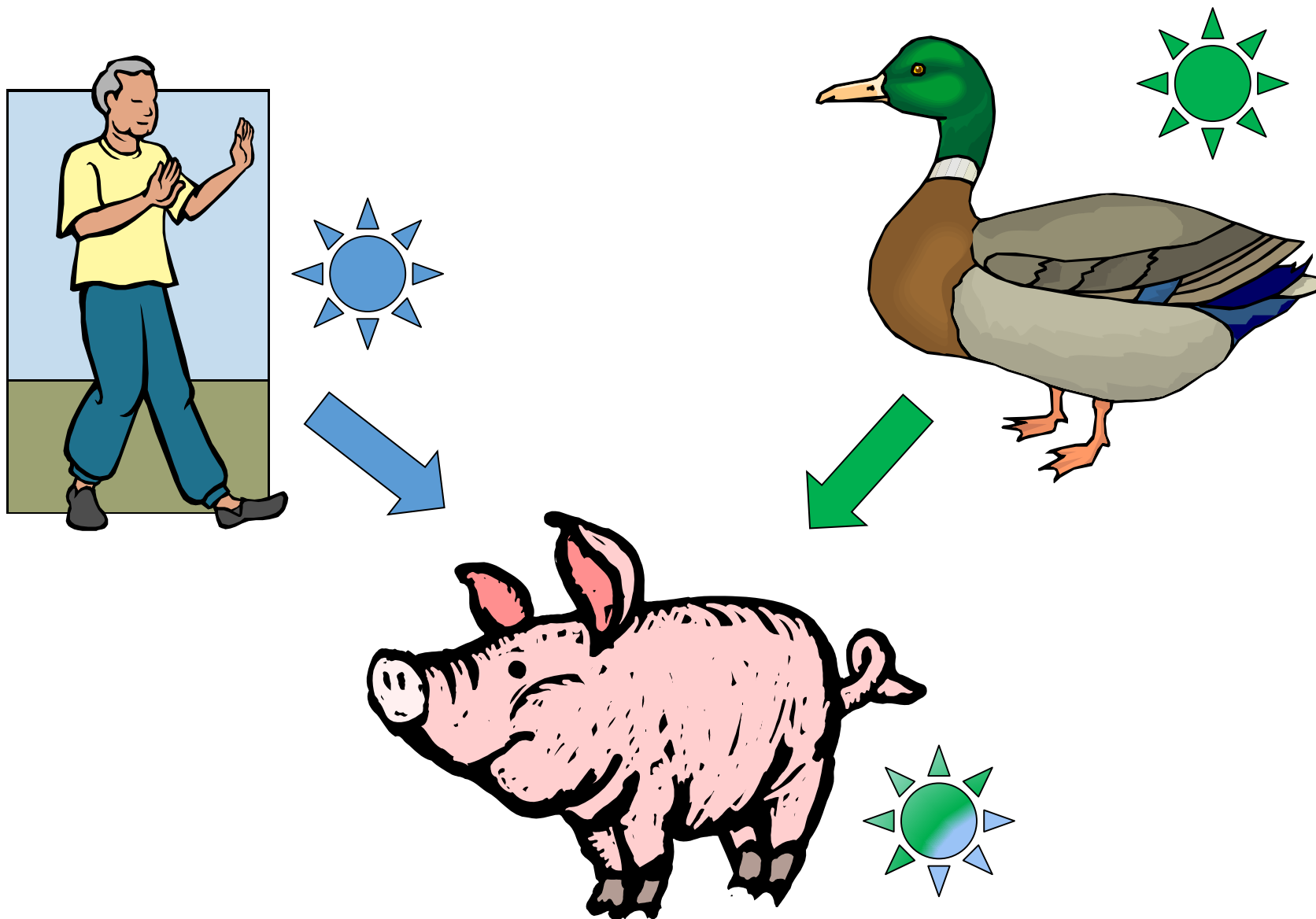


Les cassures antigéniques

Virus de la grippe

- Génome à ARN segmenté (8 fragments)
- Variations antigéniques majeures
- Apparition brutale
- Échange de segments de gènes entre sous-type de virus
- Aboutit de façon régulière mais rare à de nouveaux virus (3 fois au XX^{ème} siècle)
- Responsable des pandémies de grippe
- S'observent uniquement dans le type A

Réassortiment virus de la grippe



Pandémies grippales

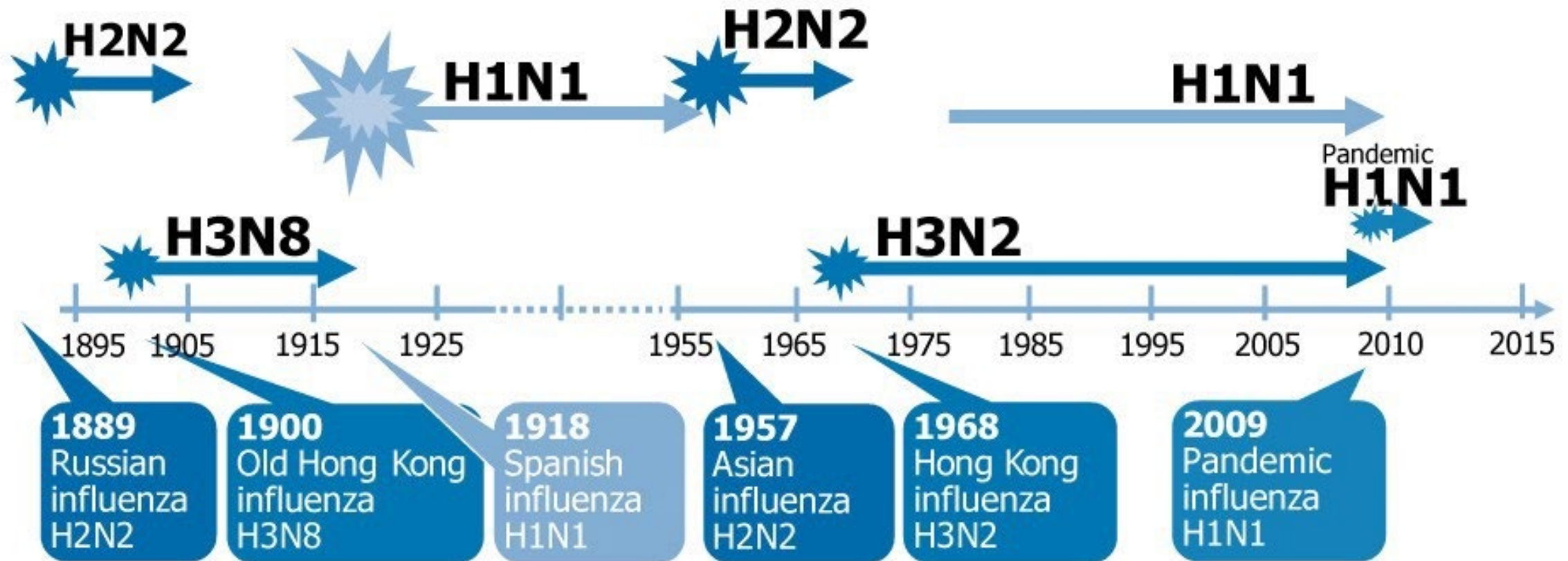
Mortalité au cours des pandémies du XX^e siècle

| | | |
|---------|------------------------------------|--------------------------------------|
| 1918-19 | « Grippe espagnole » A(H1N1) | ≈ 40 millions de décès dans le monde |
| 1957-58 | « Grippe asiatique » A(H2N2) | 1 million de décès dans le monde |
| 1968-69 | « Grippe de Hong-Kong » A(H3N2) | 0,8 millions de décès dans le monde |
| 1977 | «Grippe russe» A(H1N1) | |



- Les pandémies ont lieu tous les 10 à 40 ans
- Jusqu'à 50 % de la population mondiale peut être affectée
- Virus nouveau pour la population humaine

Pandémies grippales



Source: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 2009

Reproduced and adapted (2009) with permission of Dr Masato Tashiro, Director, Center for Influenza Virus Research, National Institute of Infectious Diseases (NIID), Japan.