

# Virologie vétérinaire

## Chapitre 13 Pathogénie des infections virales



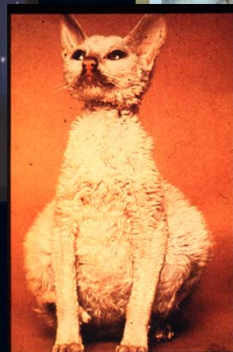
Une infection virale peut provoquer une maladie parfois très grave



Fièvre aphteuse



Parvovirose canine



Péritonite infectieuse féline



Rage

## Déterminants de la maladie virale

- Infection ≠ maladie
- Virus
  - Spécificité d'hôte
  - Tropisme (tissu, organe)
  - Degré de virulence
  - Variabilité (génétique)
- Hôte
  - Génétique
  - Réponse immunitaire



## Récepteurs cellulaires : exemples pour les virus ARN+

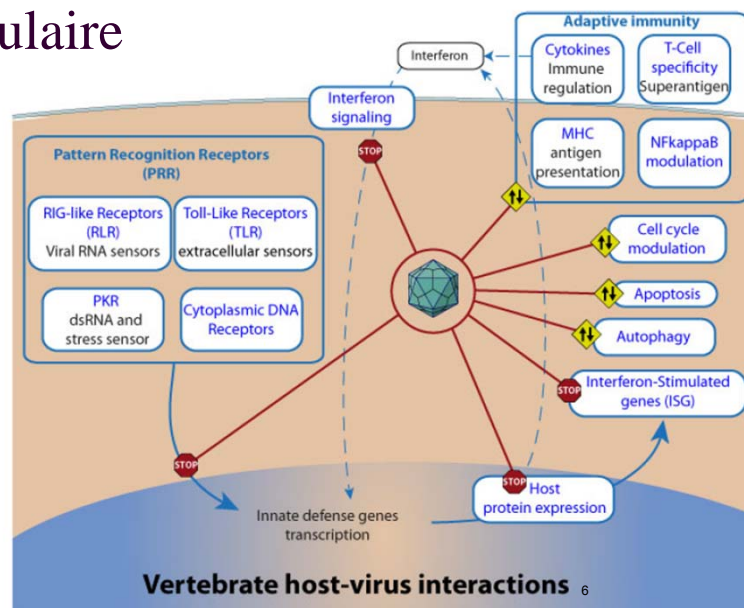
Virus	Family	Viral protein	Receptors	Type of molecule	Receptor function	references	entry mode
Bovine coronavirus	Coronaviridae, Betacoronavirus	Spike glycoprotein	Sialic acid	Carbohydrate	attachment		
Bovine viral diarrhea virus	Flaviviridae, Pestivirus	E1/E2	CD46	glycoprotein	attachment		Clathrin-mediated endocytosis
Dengue virus	Flaviviridae, Flavivirus	Envelope protein E Envelope protein E'	Heparan sulfate CLEC5A	Glycosaminoglycan Lectin	attachment attachment		Clathrin-mediated endocytosis
Encephalomyocarditis virus	Picornaviridae, Cardiovirus	VP1, VP2 and VP3	Vcam1	Ig-like	attachment		
Foot-and-mouth disease virus	Picornaviridae, Aphthovirus	VP1, VP2 and VP3	Integrins $\alpha V \beta 6$ , $\alpha V \beta 1$ , $\alpha V \beta 3$ , $\alpha 5 \beta 1$ , $\alpha V \beta 8$	Integrin	attachment, and internalization		Clathrin-mediated endocytosis
Hepatitis A virus	Picornaviridae, Hepatovirus	VP1, VP2 and VP3	HAVCR1	Ig-like	attachment		
Hepatitis C virus	Flaviviridae, Hepacivirus	E1 and E2 proteins	Heparan sulfate LDL-R CD81 CLDN1	Glycosaminoglycan Signaling receptor Cell surface antigen Tight junction protein	attachment attachment co-attachment co-attachment		Clathrin-mediated endocytosis
Poliovirus	Picornaviridae, Enterovirus	VP1, VP2 and VP3	PVR	Ig-like	attachment		Clathrin/caveolin-independent endocytosis and Caveolin-mediated endocytosis
Porcine epidemic diarrhea virus	Coronaviridae, Alphacoronavirus	Spike glycoprotein	ANPEP	Protease	attachment		
Porcine reproductive and respiratory syndrome virus	Arteriviridae, Arterivirus	GP5	Sialoadhesin	Ig-like	attachment		Clathrin-mediated endocytosis



## Causes de la maladie virale

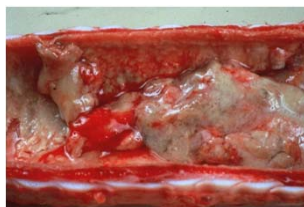
- Effet cytopathogène direct du virus dans un/des tissu(s)/organe(s)
  - Effet cytolytique
  - Effet cytoprolifératif
  - Apoptose
- Effet indirect du virus
  - Immunopathologie
  - Immunodépression
  - Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

## Interactions virus-hôte au niveau cellulaire



## Modification de la cellule infectée

- Effet cytopathogène
  - cytolytique
  - cytoprolifératif
- Effet sur l'apoptose
  - induction de l'apoptose
  - prévention de l'apoptose
- Déterminants de virulence portés par le virus
  - tropisme cellulaire
  - gènes de virulence



IBR : trachéite nécrosante



Papillomatose bovine

## Interactions avec la réponse immunitaire

- Immunopathologie
  - hypersensibilités
  - balance Th1/Th2
- Immunodépression
  - immunosuppression
  - immunodéficiences
- Évasion de la réponse immunitaire
  - immunotolérance
  - non reconnaissance de la cellule infectée

# Immunopathologie

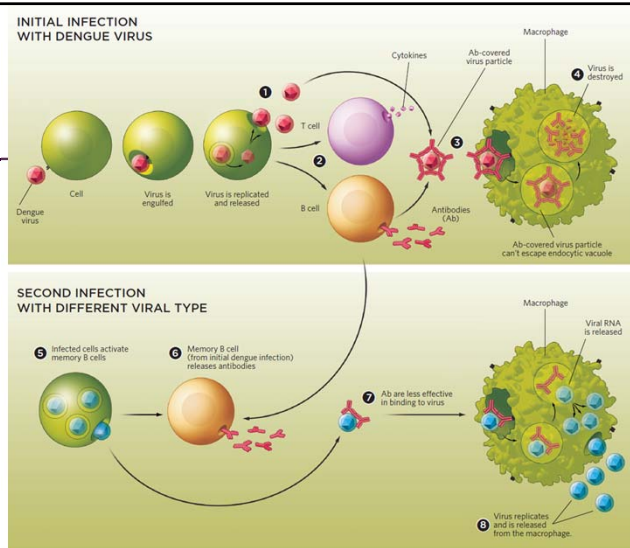
- Dérégulation Th1/Th2
  - Maladie exacerbée par le VRSB (pneumovirus) chez des veaux immunisés par des vaccins inadéquats
- « antibody-disease enhancement » (ADE)
  - Dengue

Université



<http://www.the-scientist.com/images/March2013/dengue1088.pdf>

## ADE avec le virus de la Dengue



### ANTIBODY-DEPENDENT ENHANCED (ADE) IMMUNITY

Dengue infects by attaching to a cell that then engulfs the virus in a vacuole via endocytosis. The virus rearranges its coat proteins to bind to the vacuole membrane, releasing its capsid and genome into the cytoplasm, where it is replicated and packaged into newly made virions **1**. The infected cell also triggers an immune reaction **2** that includes the recruitment of T cells that release pro-inflammatory cytokines and B cells that generate antibodies. These antibodies are specific for the infecting virus, and bind and cover dengue's coat **3**. When this happens, macrophages and monocytes clear the virus from the bloodstream by binding to and engulfing the antibody-coated viruses—which can no longer escape the endocytic vacuole—and destroying them **4**.

When a person is infected with a different dengue virus type **5**, memory B cells created during the first infection spring into action **6**, flooding the bloodstream with antibodies specific to the first type. These antibodies, however, may not bind to the new type as well **7**. As a result, when the partially-coated virions are taken up by macrophages and monocytes, they can escape the endocytic vacuole, infecting and replicating within these immune cells **8**.

## Immunodépression

- En phase aiguë de maladie virale
  - Effet lytique direct sur les cellules mononucléées sanguines : IBR (BoHV1)
  - Apoptose des cellules mononucléées sanguines : BVD
- Immunodéficiences
  - HIV
  - FIV (feline immunodeficiency virus)

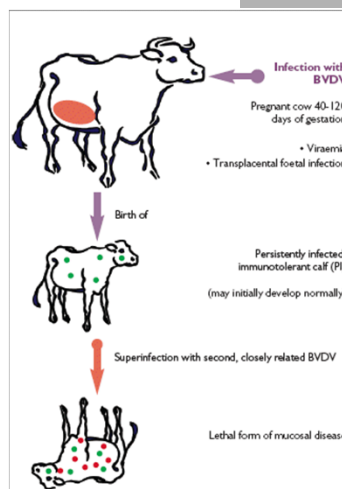


Université  
de Liège



## Immunotolérance

- Cas de l'infection persistante par le virus BVD
  - Les veaux infectés persistants immunotolérants (PI)

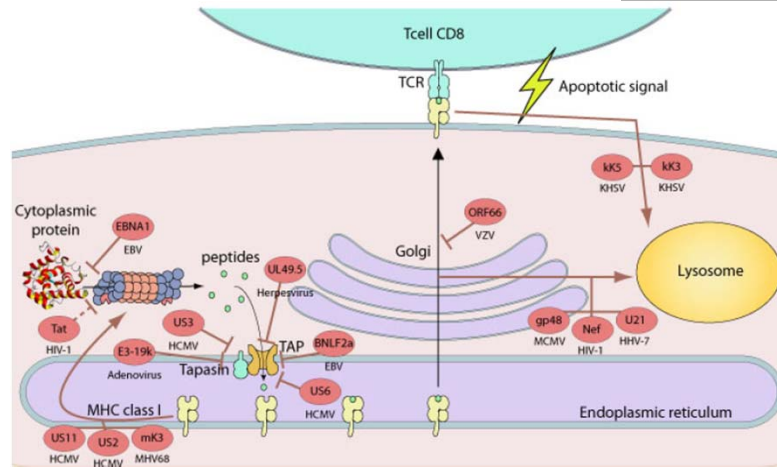


Université  
de Liège



<http://www.bovillis.com/diseases/bvd/pi-calves.asp>

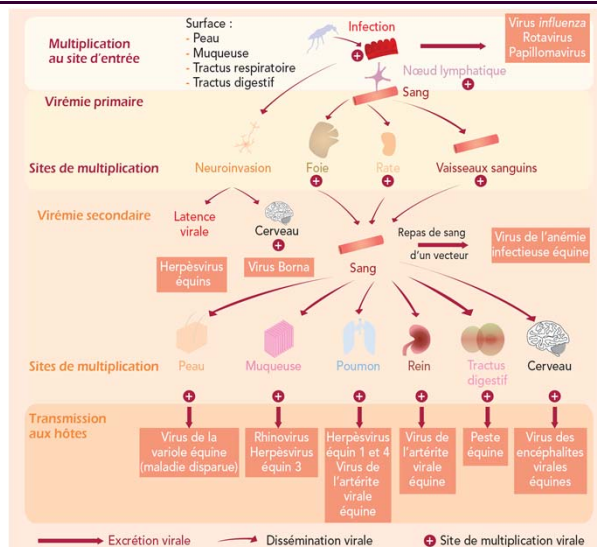
## Immuno-évasion du virus : exemple de l'inhibition de la présentation des antigènes via le MHC I dans la cellule infectée



Université de Liège

[http://viralzone.expasy.org/all\\_by\\_protein/884.html](http://viralzone.expasy.org/all_by_protein/884.html)

## Pathogénie : de l'infection à la sortie du virus de l'organisme infecté



14

Université de Liège

## Modes de transmission

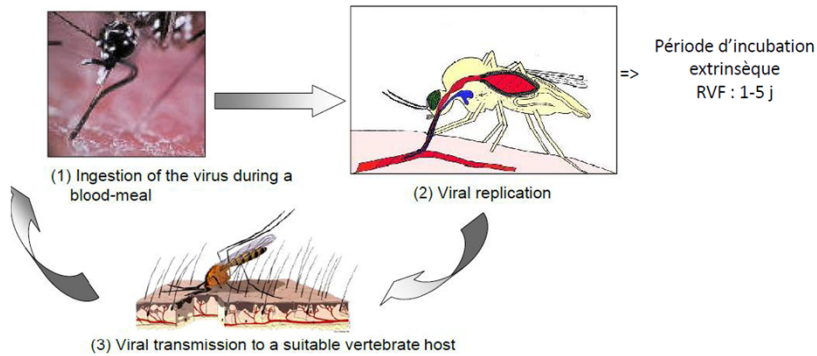
- Contagion directe
  - Transmission horizontale
    - Respiratoire, de mufle à mufle
    - Contact cutané-muqueux
    - Voie vénérienne
    - Morsure
  - Transmission verticale
    - Transmission épigénétique (transplacentaire) : de la mère au fœtus pendant la gestation
    - Au moment du part
    - Transmission génétique vraie: intégration de l'ADN proviral dans le génome des cellules germinales
- Contagion indirecte
  - Vecteurs inanimés
    - Produits d'origine animale (eaux grasses)
    - Eau
    - Air (voie aérogène ou aérienne)
    - Véhicules
  - Vecteurs animés
    - Homme
    - Animaux porteurs non réceptifs
    - Arthropodes non hématophages
  - Transmission vectorielle
    - Arthropodes hématophages
    - Transmission passive ou mécanique
      - Pas de multiplication virale dans l'arthropode
    - Transmission active ou biologique
      - Multiplication virale dans l'arthropode

## Cas particulier : transmission vectorielle (vecteurs)

- Insectes (*Insecta*)
  - *Siphonaptera* : puces
  - *Diptera*
    - *Tabanidae* (taons)
    - *Muscidae* (stomoxes)
    - *Culicidae* (*Culex*, *Aedes*, *Anopheles*)
    - *Ceratopogonidae* (*Culicoides*)
    - *Psychodidae* (*Phlebotomus*)
- Tiques (*Arachnida*, *Acari*)
  - *Ixodidae* (*Ixodes*, *Hyalomma*, *Rhipicephalus*)
  - *Argasidae* (*Ornithodoros*, *Argas*)

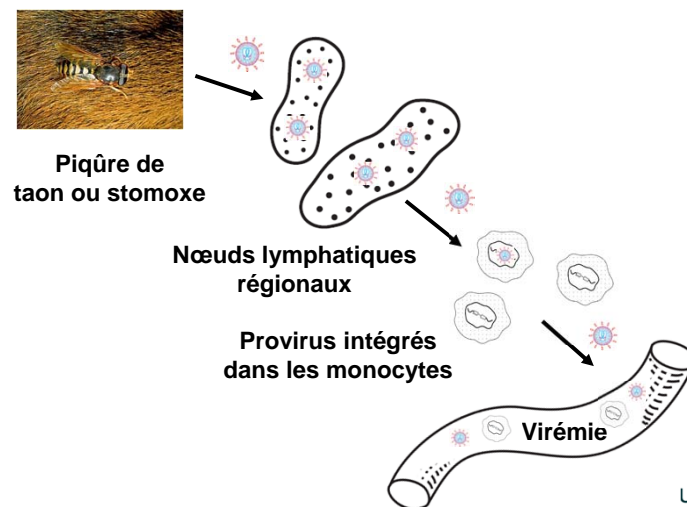


## Transmission vectorielle active : exemple de la fièvre de la vallée du Rift



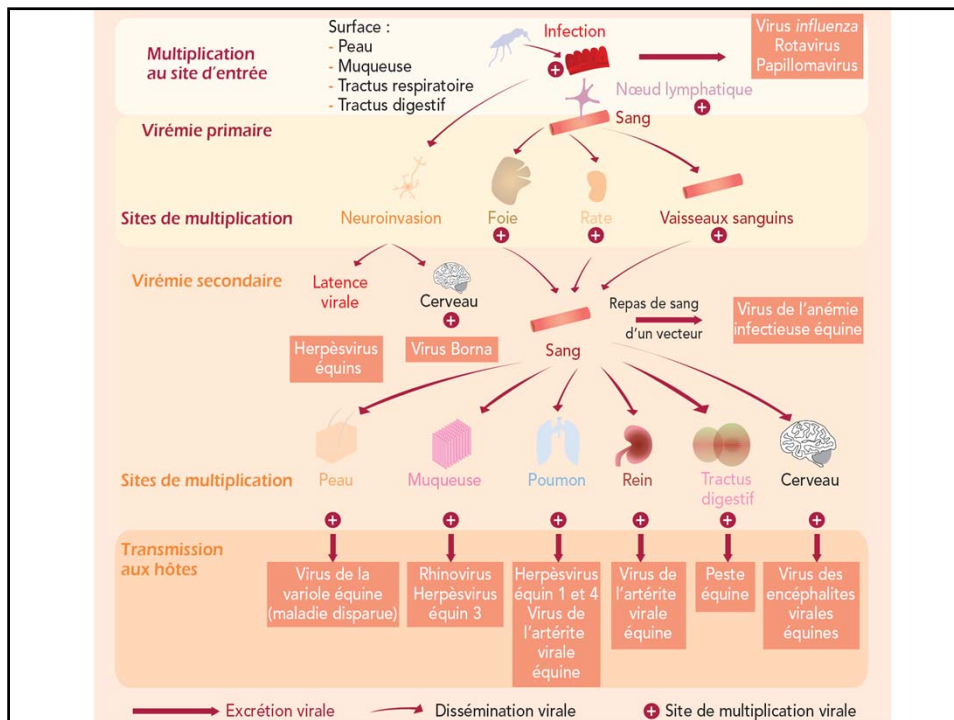
- **Compétence vectorielle :** aptitude d'un vecteur à acquérir, multiplier et transmettre un virus

## Transmission vectorielle passive : exemple de l'anémie infectieuse des équidés : piqûre de taon ou de stomoxe



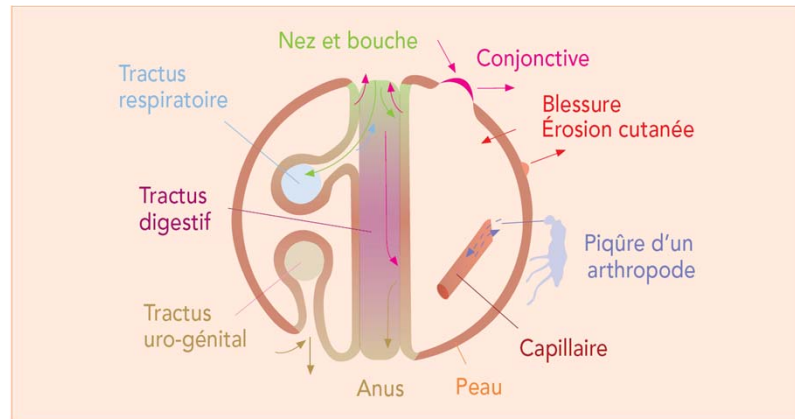
## Propagation de l'infection virale

- Entrée du virus dans l'organisme
- Dissémination du virus dans l'organisme
- Excrétion du virus
- Transmission du virus

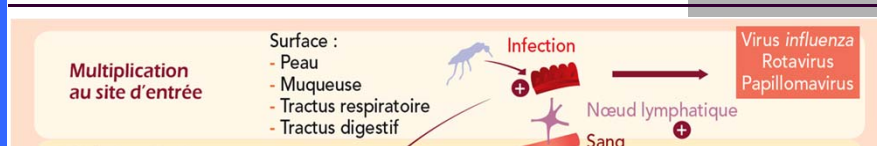


## L'entrée du virus dans l'organisme

- Voies d'entrée
- Spécificité d'hôte et tropisme tissulaire



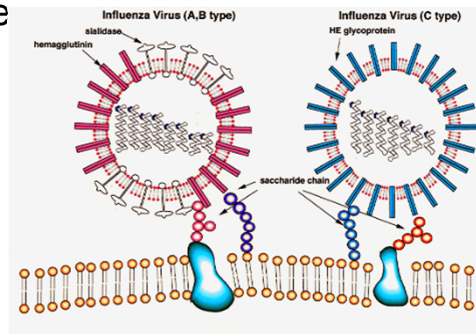
## Voies d'entrée



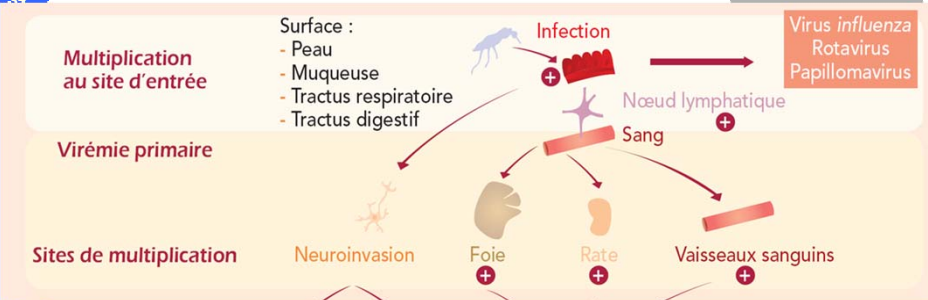
- Pénétration par infection d'une cellule à la surface du corps (contagion directe)
  - Infection d'une cellule de la muqueuse respiratoire par le virus influenza
- Introduction du virus dans certains tissus par morsure (contagion directe)
  - Virus de la rage
- Pénétration via un vecteur mécanique ou biologique (transmission vectorielle)
  - Arbovirus

## Spécificité d'hôte et tropisme tissulaire

- Reconnaissance entre le ligand viral et le récepteur cellulaire
- Virus influenza
  - Spectre d'hôte : liaison entre HA et acide sialique
  - Tropisme tissulaire épithéliums respiratoire et digestif



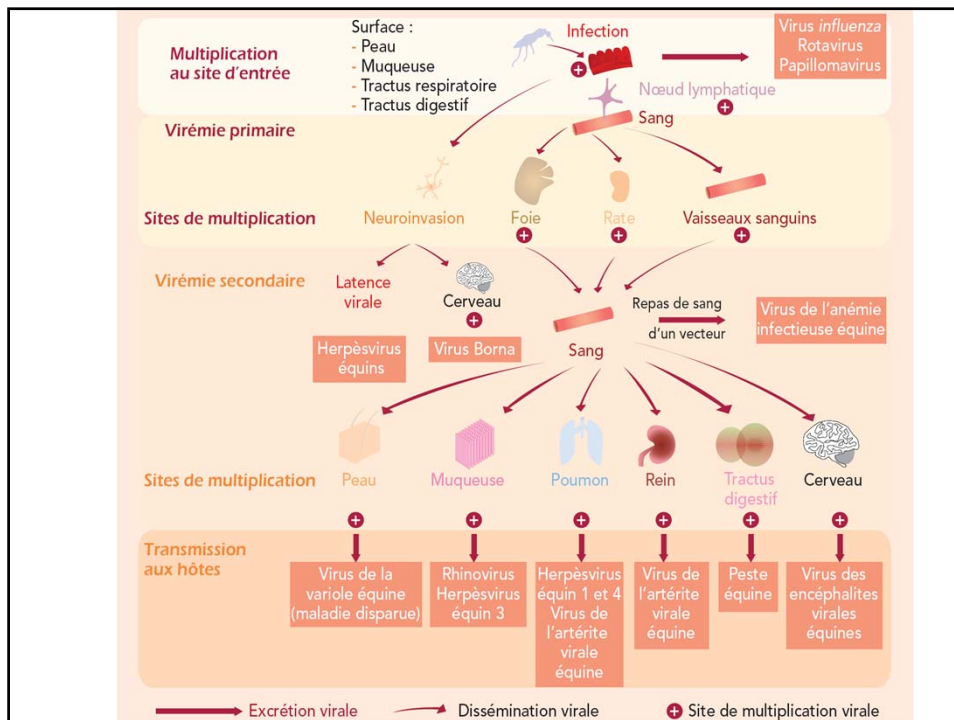
## Dissémination du virus dans l'organisme



- Propagation locale
- Dissémination lymphatique
- Virémie
- Localisation cutanée
- Localisations respiratoire et intestinale
- Invasion du système nerveux central
- Passage transplacentaire

## Propagation locale

- Multiplication virale dans les cellules épithéliales du site d'entrée
- Papillomavirus
  - Infection de la couche basale de l'épiderme
  - Maturation dans les cellules kératinisées migrant vers la surface de la peau
- Virus influenza
  - Muqueuse respiratoire
- Rotavirus
  - Muqueuse intestinale



## Dissémination lymphatique

- Passage des virions vers les tissus sous épithéliaux
- Exposition aux macrophages et pénétration dans les vaisseaux lymphatiques
- Rencontre avec les macrophages
  - Virions phagocytés → réponse immunitaire
  - Virions infectent macrophages

## Virémie

- Virémie primaire → premier passage dans le sang
- Virémie secondaire → multiplication du virus dans des sites secondaires
- Deux formes de virémie dans le sang :
  - Virus associé aux lymphocytes, monocytes et plus rarement aux érythrocytes
  - Virus libre rencontrant soit des macrophages tissulaires soit des cellules de l'endothélium vasculaire

## Localisation : sites de multiplication virale primaires et secondaires

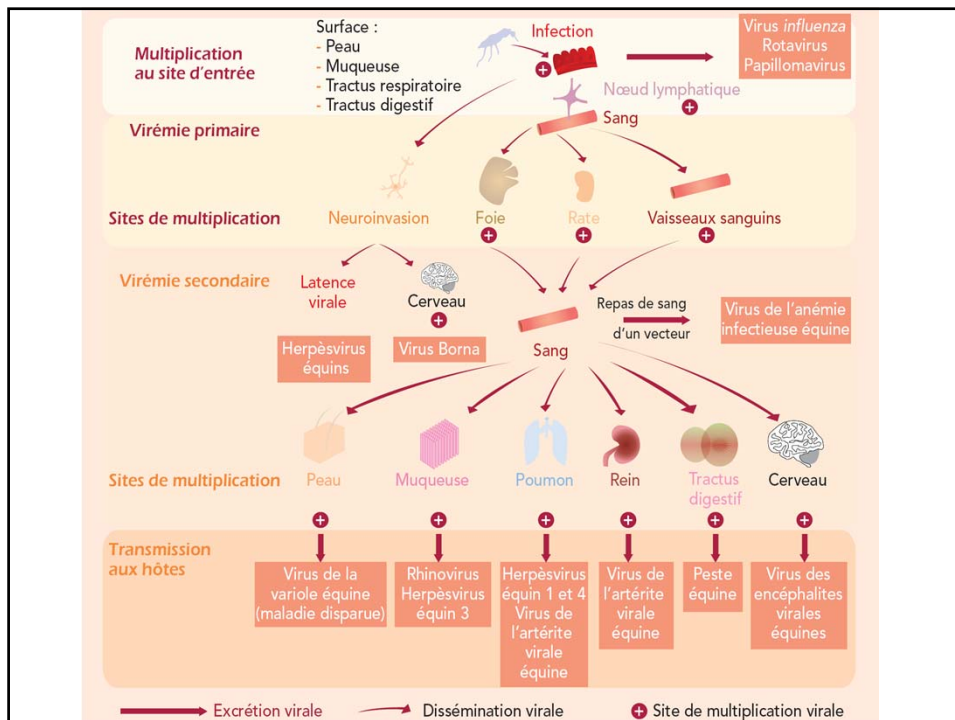
- Localisation cutanée
  - Infection après un phase de virémie
  - Lésions érythémateuses, vésiculeuses et nécrose cellulaire
- Localisations respiratoire et intestinale
  - Infection par des virus inhalés ou ingérés
  - Infection après une phase de virémie
- Endothélium vasculaire
- Organes internes
- Système nerveux central

## Invasion du système nerveux central

- Neuroinvasion
  - Dissémination via les vaisseaux sanguins
  - Dissémination via les nerfs périphériques
- Neurotropisme
- Neurovirulence

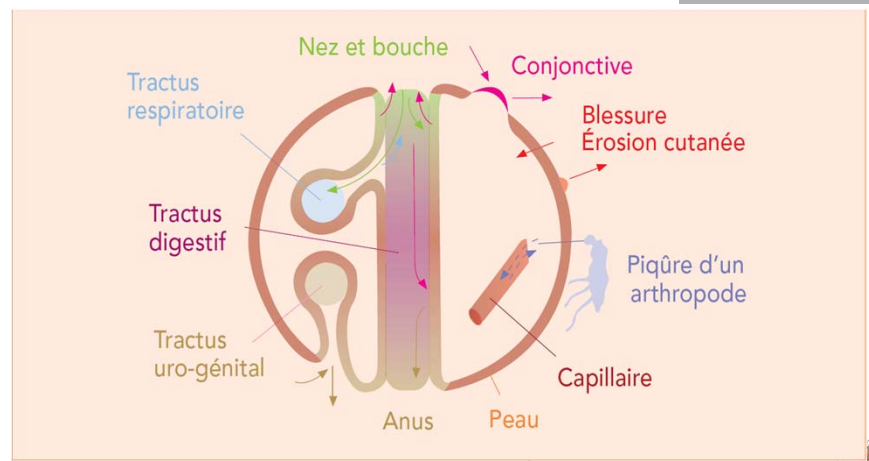
## Passage transplacentaire

- Infection de la mère ou transport par virémie
- Passage de la barrière placentaire
- Conséquences:
  - Avortement, malformations et immunotolérance envers le virus



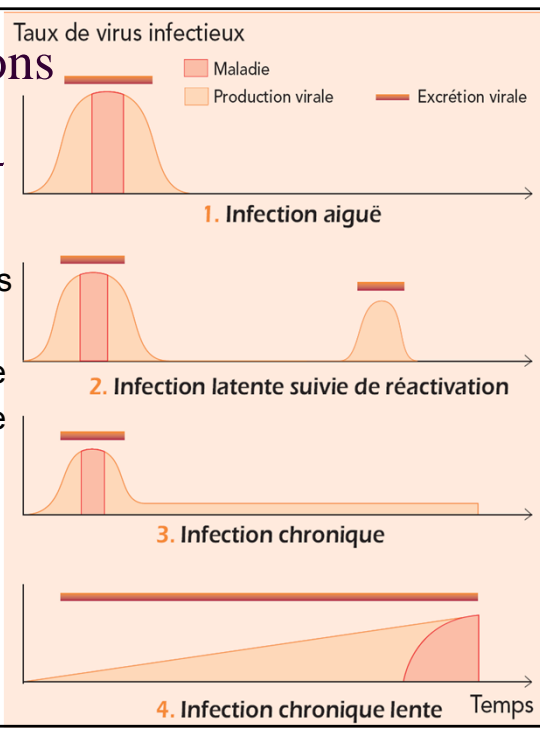


## Excrétion du virus



## Types d'infections virales

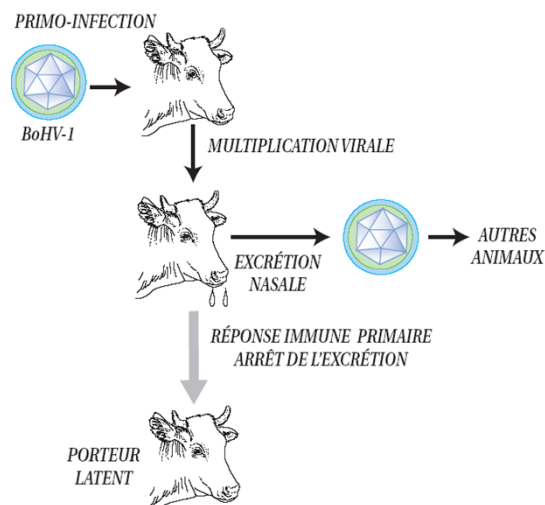
- Infections aiguës
- Infections persistantes
  - Infection latente
  - Infection chronique
  - Infection chronique lente



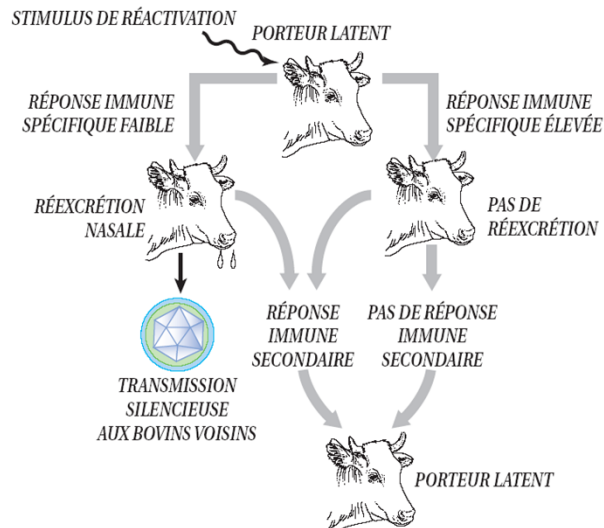
## Infections persistantes : infection latente

- Installation d'un virus dans des cellules en l'absence de multiplication virale
- Rétrovirus
  - Intégration de l'ADN proviral dans le génome cellulaire
  - Absence d'expression → infection latente
- Herpèsvirus
  - Présence du génome viral dans le noyau du neurone à l'état d'épisome
  - Rupture de l'état de latence → réactivation
  - Retour à l'état latent

## Infection latente : de l'infection aiguë à l'installation à l'état latent (BoHV1; alphaherpesvirus ; rhinotrachéite infectieuse bovine)



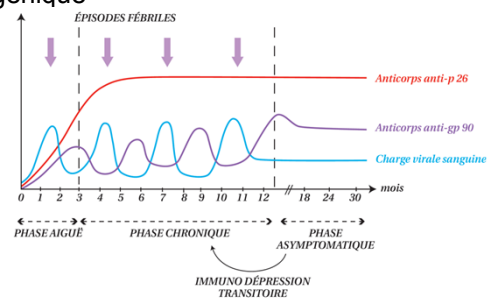
## Infection latente : de l'infection latente à la réactivation/réexcrétion ; maintien à vie de l'état latent (BoHV1; alphaherpesvirus ; rhinotrachéite infectieuse bovine)



## Infections persistantes : infections chroniques

- Infections chroniques
  - Production virale continue
- Infections chroniques lentes
  - Période d'incubation longue
  - Rétrovirus → intégration de l'ADN proviral dans le génome de la cellule hôte
  - Stratégie de variation antigénique

Exemple : anémie infectieuse des équidés



## En résumé

---