
Chapitre IV : Pathogénèse des infections virales

La pathogénèse des infections virales fait référence au processus par lequel les virus envahissent, se multiplient et provoquent des maladies dans un organisme hôte. À l'intérieur de la cellule hôte, le matériel génétique viral prend le contrôle des mécanismes cellulaires, ses copies virales peuvent infecter d'autres cellules ou être libérées pour infecter de nouveaux hôtes. Pendant ce processus, la cellule hôte peut être gravement endommagée voire détruite.

Infection virale ;

Pour que le processus d'infection puisse être initié avec succès, trois conditions préalables doivent être satisfaites :

1. Il est nécessaire d'avoir un inoculum contenant une quantité suffisante de virus viable pour établir une infection. Cependant, les particules virales entrantes sont souvent non infectieuses en raison d'assemblages défectueux, d'erreurs génétiques, ou d'une inactivation causée par des conditions environnementales. De plus, la plupart des interactions entre les particules infectieuses et les cellules ne conduisent pas à une infection productive au niveau des tissus, des organes ou de l'organisme.
2. Le virus doit atteindre et interagir avec des cellules sensibles capables de soutenir sa réplication. Cette étape critique nécessite une rencontre réussie entre le virus et les cellules hôtes appropriées.
3. L'immunité innée de l'hôte et l'immunité adaptative préexistante doivent être insuffisantes pour interrompre immédiatement l'infection. En d'autres termes, l'organisme hôte ne doit pas être en mesure de contrer rapidement et efficacement l'envahissement viral.

I. Voies d'entrée virale à l'organisme

Chaque voie d'entrée présente des mécanismes spécifiques de protection et de susceptibilité aux infections virales, soulignant la diversité des stratégies adoptées par les virus pour envahir l'organisme.

I.1. Entrée par les voies respiratoires

Les cellules des voies respiratoires facilitent la réplication de nombreux virus. Les voies respiratoires sont protégées par le mucus des cellules caliciformes et les cils des cellules épithéliales. Le mucus et l'action ciliaire forment un "escalier roulant mucociliaire"

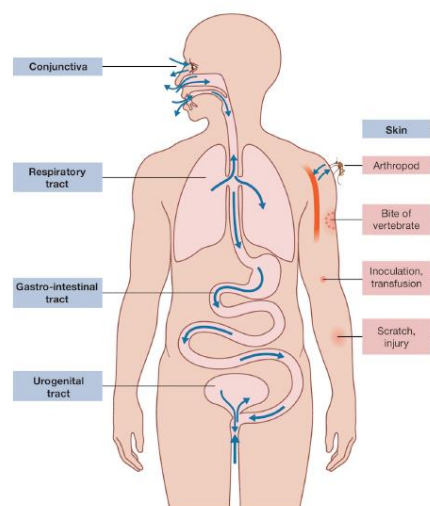
transportant les particules virales vers le pharynx. L'infection peut rester localisée (exemple : rhinovirus, les virus de la grippe...), tandis que d'autres deviennent systémiques (exemple : rougeole, varicelle-zona...).

1.2. Entrée par le tractus gastro-intestinal

Les virus peuvent être ingérés, atteignant directement l'estomac et l'intestin, ou infecter d'abord les cellules de l'oropharynx. Le tractus intestinal est protégé par du mucus mais peut être traversé par des particules virales. De nombreux virus sont inactivés par l'acidité de l'estomac, soit par l'action détergente de la bile et des enzymes protéolytiques présentes dans l'intestin grêle. Généralement, les virus responsables d'infections intestinales, tels que les rotavirus, les calicivirus et les entérovirus, démontrent une résistance à l'acidité et à la bile. Il est à noter que le potentiel infectieux de certains virus (rotavirus et certains coronavirus) peut être renforcé par cette l'exposition aux protéases intestinales qui assurent le clivage d'une protéine de la capsid externe virale facilitant ainsi la décapsidation.

1.3. Entrée par la peau

La peau est normalement imperméable aux virus, sauf en cas de violation mécanique. La réplication virale peut rester locale dans l'épiderme ou se propager via la circulation sanguine, les lymphatiques ou les nerfs.



1.4. Entrée par le tractus génito-urinaire : La muqueuse, le mucus et le faible pH protègent le tractus génito-urinaire, mais des lésions facilitent l'entrée du virus. Des virus tels que l'herpès simplex 2 et les papillomavirus peuvent causer des lésions locales.

1.5. Entrée par les yeux : La conjonctive est nettoyée par les larmes mais peut être infectée en cas d'abrasion. Certains adénovirus peuvent causer la conjonctivite, et l'infection peut parfois devenir systémique.

1.6. Transmission verticale : Elle peut se faire par :

- La transmission de l'ADN viral intégré dans la lignée germinale (rétrovirus endogènes).
- La propagation transplacentaire de l'infection de la mère au fœtus, pouvant entraîner des malformations congénitales.

- La transmission périnatale par contact avec des sécrétions génitales ou du contenu intestinal infectés lors de l'accouchement.

II. MÉCANISMES DE PROPAGATION DU VIRUS VERS DES ORGANES CIBLES ÉLOIGNÉS

Les voies de dissémination du virus :

Capillaires sanguins, macrophages, cellules dendritiques, et voies lymphatiques sont les principales voies de dissémination vers les organes cibles. Le virus peut accéder aux tissus via divers mécanismes, dépendant des jonctions sang-tissu.

1. Invasion virale sous-épithéliale et réseau lymphatique :

Les virus peuvent envahir le réseau lymphatique sous les épithéliums cutanés et muqueux, suivis d'un transport vers les ganglions lymphatiques locaux. Là, les particules virales entrent en contact avec des macrophages et des cellules dendritiques, déclenchant une réponse immunitaire adaptative. Certains virus se répliquent dans les monocytes/macrophages et les lymphocytes. Certains traversent les ganglions lymphatiques pour atteindre la circulation sanguine, permettant une dissémination dans tout l'organisme grâce à la recirculation des cellules immunitaires.

2. Circulation sanguine et virémie

Le sang représente le moyen le plus rapide et efficace de propager les virus dans l'organisme. Une fois qu'un virus a pénétré dans la circulation sanguine, souvent par le biais du système lymphatique, il peut rapidement se localiser dans n'importe quelle partie du corps en quelques minutes. La première introduction du virus dans la circulation sanguine est appelée **virémie primaire**. Cette phase initiale peut passer inaperçue sur le plan clinique, La multiplication virale dans les organes cibles initiaux entraîne une production continue de concentrations beaucoup plus élevées de virus, engendrant ainsi **une virémie secondaire** Celle-ci peut à son tour favoriser l'établissement d'une infection dans d'autres régions du corps.

Les virions peuvent circuler librement dans le plasma ou être contenus ou adsorbés dans les leucocytes, les plaquettes ou les érythrocytes.

3. Interactions avec les macrophages :

Les macrophages, présents dans divers tissus, sont des phagocytes essentiels. Le transport des virus à l'intérieur des macrophages, agissant comme un « Cheval de Troie », est crucial dans certaines infections. Les rétrovirus sont capables de se répliquer dans les macrophages.

III. Mécanismes de pathogénèse virale

III.1. Effets cytopathogènes (ECP) du virus

Les effets cytopathogènes (ECP) désignent l'ensemble des modifications morphologiques, biochimiques et physiologiques observées dans les cellules infectées par un virus. Ces altérations résultent de la réplication virale et de la réaction de la cellule hôte à l'infection. Les ECP peuvent conduire à la dysfonction, à la mort ou à la transformation de la cellule infectée, et sont souvent spécifiques d'un virus donné.

1. Inhibition de la synthèse protéique

Après infection, de nombreux virus inhibent la traduction des protéines cellulaires, redirigeant les ribosomes vers la production des protéines virales. Ils peuvent agir par plusieurs mécanismes :

- Dégradation des ARNm cellulaires par des endonucléases virales.
- Blocage de l'initiation de la traduction, notamment par clivage du facteur d'initiation eIF4G (poliovirus).
- Compétition des ARNm viraux avec ceux de la cellule hôte pour les ribosomes.
- Modification du trafic nucléocytoplasmique, empêchant la sortie des ARNm cellulaires du noyau.

La cellule perd sa capacité à produire ses propres protéines structurales, enzymatiques et régulatrices. Cela conduit à une paralysie métabolique et, à terme, à la mort cellulaire. Exemple : Le poliovirus clive le facteur eIF4G, bloquant la traduction des ARNm cellulaires tout en permettant celle de ses propres ARNm viraux, qui utilisent une structure interne spécifique (IRES — Internal Ribosome Entry Site).

2. Altération des membranes cellulaires

a. Fusion membranaire et formation de syncytia

Certaines glycoprotéines virales, exprimées à la surface des cellules infectées, peuvent provoquer la fusion avec les membranes voisines, créant des cellules géantes multinucléées appelées syncytia. Ces syncytia permettent la propagation du virus de cellule à cellule sans passer par le milieu extracellulaire, échappant ainsi partiellement au système immunitaire. Cependant, ces fusions

entraînent la perte d'intégrité membranaire et la mort des cellules fusionnées. Exemples : Virus respiratoire syncytial (VRS) : responsable des bronchiolites, forme de larges syncytia dans l'épithélium respiratoire.

b. Perte d'intégrité membranaire

Ce mécanisme est typique des virus nus (sans enveloppe) qui quittent la cellule par rupture complète. Ils provoquent une altération des lipides membranaires ou des canaux ioniques, entraînant :

- Une fuite d'ions intracellulaires (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}),
- Un déséquilibre osmotique,
- Et finalement la lyse cellulaire.

3. Réarrangements du cytosquelette

- Certains virus utilisent les microtubules pour transporter leurs composants vers le noyau ou la membrane (ex : virus de l'herpès).
- D'autres dépolymérisent ou modifient les microfilaments d'actine pour faciliter leur **sortie** ou leur diffusion cellulaire.
- Les virus peuvent aussi modifier les jonctions intercellulaires, favorisant la dissémination.

Ceci mène à :

- Changement de forme cellulaire (arrondissement, détachement du substrat).
- Perte de mobilité et de cohésion tissulaire.
- Dérèglement du transport intracellulaire des organites.

Exemple : Virus de la rage et forme des inclusions cytoplasmiques typiques : corps de Negri.

4. Apoptose (mort cellulaire programmée)

L'apoptose est une réponse défensive de la cellule visant à limiter la propagation virale, mais les virus peuvent aussi contrôler ou retarder ce processus selon leur stratégie.

Mécanismes :

- Activation des caspases (enzymes clés de l'apoptose) par le stress viral, la reconnaissance de l'ADN viral ou la réponse immunitaire (cytotoxicité T).
- Induction par accumulation de protéines virales toxiques dans le réticulum endoplasmique (stress du RE).

- Certains virus inhibent l'apoptose temporairement pour avoir le temps de se répliquer avant la destruction cellulaire.

Exemples : Adénovirus : produit la protéine E1B-19K, qui bloque les signaux apoptotiques de la cellule. L'apoptose aboutit à :

- La condensation nucléaire, la fragmentation de l'ADN et la formation de corps apoptotiques.
- La disparition silencieuse de la cellule sans inflammation, contrairement à la nécrose.

5. Transformation cellulaire et oncogénèse

Ce phénomène se produit principalement avec des virus à ADN ou des rétrovirus intégratifs.

- Intégration du génome viral dans l'ADN cellulaire → activation de proto-oncogènes ou inactivation de gènes suppresseurs de tumeur (p53, Rb).
- Expression de protéines virales transformantes dérégulant le cycle cellulaire.
- Stimulation chronique de la prolifération et inhibition de l'apoptose.

Exemples : Papillomavirus (HPV) : protéines E6 et E7 inactivent p53 et Rb → cancer du col utérin.

6. Inclusions virales intracellulaires

Les inclusions virales sont des amas de composants viraux (protéines, acides nucléiques, capsides) observables au microscope dans le cytoplasme ou le noyau.

Exemples

- Corps de Negri : inclusions cytoplasmiques éosinophiles caractéristiques de la rage.
- Inclusions nucléaires : observées dans les cellules infectées par les herpèsvirus ou les adénovirus.

III.2. Effets sur l'organisme (manifestations cliniques)

Exemple 1 : Virus de la grippe

- Détérioration des cellules épithéliales respiratoires : le virus détruit les cils vibratiles des voies respiratoires, altérant la clairance mucociliaire.
- Altération membranaire et lyse cellulaire lors de la sortie des virions.

- Induction de l'apoptose dans les cellules infectées.
- Nécrose de l'épithélium respiratoire → toux, fièvre, inflammation.
- Surinfection bactérienne possible (bronchite, pneumonie).

Exemple 2 : Le poliovirus (virus de la poliomyélite)

C'est un virus nu à ARN qui provoque la poliomyélite, une maladie neuro-invasive aux manifestations variables. Son vaccin est disponible sous forme inactivée (IPV) et atténuée orale (OPV),

- Récepteur d'entrée : Le poliovirus se fixe sur le récepteur CD155 à la surface des cellules humaines, principalement cellules épithéliales et neurones.
- Dissémination systémique : Après une première réplication dans la gorge et le tractus intestinal, le virus peut passer dans le sang (virémie). Dans de rares cas, il traverse la barrière hématoencéphalique ou utilise le transport rétrograde axonal pour accéder au système nerveux central.
- Destruction neuronale : La réplication virale dans les neurones moteurs entraîne une lyse cellulaire, une inflammation locale et la dégénérescence des motoneurones, conduisant à la paralysie.

IV. Oncogenèse virale

Les virus oncogènes sont des agents viraux capables de causer la transformation cellulaire conduisant au développement de tumeurs. Contrairement aux virus qui peuvent causer des infections aiguës et être éliminés par le système immunitaire, les virus oncogènes ont la capacité de perturber le cycle de vie cellulaire de manière à favoriser la croissance et la survie des cellules hôtes.

Exemple de l'oncogenèse virale induite par les papillomavirus (HPV)

Ce sont des virus à ADN double brin qui ont la capacité de déclencher la formation de tumeurs, provoquant diverses anomalies dans la croissance cellulaire chez l'homme ou l'animal. Il existe plus de 100 types de Papillomavirus humains (HPV). Notamment, les virus des types HPV-16 et HPV-18 représentent à eux seuls plus de 70% des cas de cancers du col de l'utérus, du vagin ou de l'anus.

Les HPV induisent l'oncogenèse en perturbant la régulation de la prolifération cellulaire. L'intégration du génome viral dans celui de la cellule hôte, survenant au cours d'une infection persistante par un HPV à haut risque oncogène conduisant à son intégration dans l'ADN de la

cellule hôte. Cette intégration engendre l'expression continue et simultanée des oncoprotéines E6 et E7, ces dernières présentent une forte affinité avec les protéines suppresseurs de tumeurs pRb et p53.

Effet de l'expression de l'E7 :

Dans une cellule normale :

- L'E2F est un facteur de transcription qui agit comme un régulateur en activant l'expression des gènes impliqués dans la progression du cycle cellulaire.
- Le facteur de transcription E2F forme un complexe avec la protéine pRb (suppresseur de tumeur) dans les cellules en phase G1.
- Ce complexe E2F/pRb inhibe l'activité transcriptionnelle d'E2F, bloquant ainsi l'expression des gènes nécessaires à la progression du cycle cellulaire.
- Lorsque la cellule reçoit des signaux appropriés, tels que des signaux de croissance ou des signaux liés à la réparation de l'ADN, pRb est phosphorylée, conduisant à la libération d'E2F.
- La libération d'E2F active la transcription des gènes responsables de la progression vers la phase S, favorisant ainsi la réplication de l'ADN.

Dans une cellule infectée par le papillomavirus humain (HPV)

- Le virus intègre son génome exprimant ainsi sa protéine E7
- La protéine E7 se lie à pRb et la dégrade.
- L'E2F est alors libéré et permet la transcription des gènes associés à la progression incontrôlée du cycle cellulaire aboutissant à la formation de tumeurs.

Effet de l'expression de l'E6 :

La p53, souvent appelée "gardien du génome", joue un rôle crucial dans la régulation de la croissance cellulaire et la prévention de la formation de tumeurs :

- Elle agit comme un régulateur du cycle cellulaire, en arrêtant la progression du cycle cellulaire pour permettre la réparation de l'ADN en cas de dommages, et stimulant l'expression de gènes impliqués dans la réparation de l'ADN
- Si les dommages à l'ADN sont trop importants et irréparables, la p53 peut déclencher l'apoptose, un processus programmé de mort cellulaire. Cela aide à éliminer les cellules endommagées avant qu'elles ne deviennent potentiellement cancéreuses.

Dans le cas de l'infection par le papillomavirus humain (HPV), la protéine E6 du virus interfère avec la p53 et la dégrade, inhibant ainsi les réponses normales de la p53 aux

dommages à l'ADN (réparation ou apoptose). Cette inactivation de la p53 par le virus HPV contribue à la transformation des cellules hôtes et à la progression du cancer.

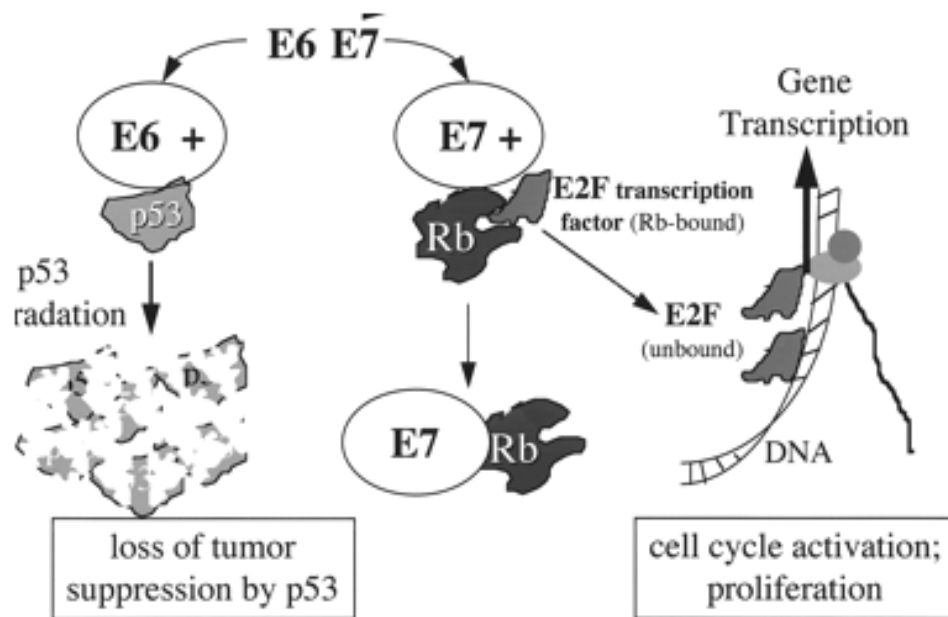


Fig1. Mécanisme d'action de l'E6 et L47