



PHYSIOPATHOLOGIE DES INFECTIONS VIRALES

Dr Aicha BENSALEM

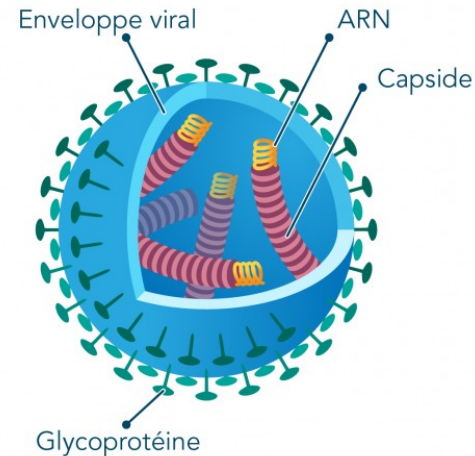
Microbiologie

Département de Virologie

Institut Pasteur d'Algérie

Cours de graduation 3^{ème} année

Année universitaire 2022-2023



Plan

- Introduction
 - Réservoirs des virus
 - Transmission des virus
 - Modes de contamination
 - Période d'incubation
 - Diffusion virale
 - Tropisme cellulaire
 - Manifestations cliniques
 - Voies d'excrétion
- Evolution des infections virales:
 - Infection aiguë
 - Infection persistante
 - Chronique
 - Latente
 - Lente
 - Facteurs influençant la pathogenèse virale:
 - Liés à l'hôte
 - Liés aux virus

Qu'est ce qu'un virus

- Un agent infectieux capable de causer une maladie (une pathologie)
 - C'est un parasite intracellulaire **obligatoire** qui détourne à son profit les fonctions fondamentales de la cellule qu'il infecte.
 - Un virus peut passer de cellule en cellule sans sortir dans le milieu extracellulaire.
- ⇒ Donc, il peut-être à l'abri de l'immunité humorale (anticorps) extra cellulaire. Il existe un tropisme pour les virus qui est défini par la nature du tissu ou de l'organe cible. Chaque virus a une spécificité.

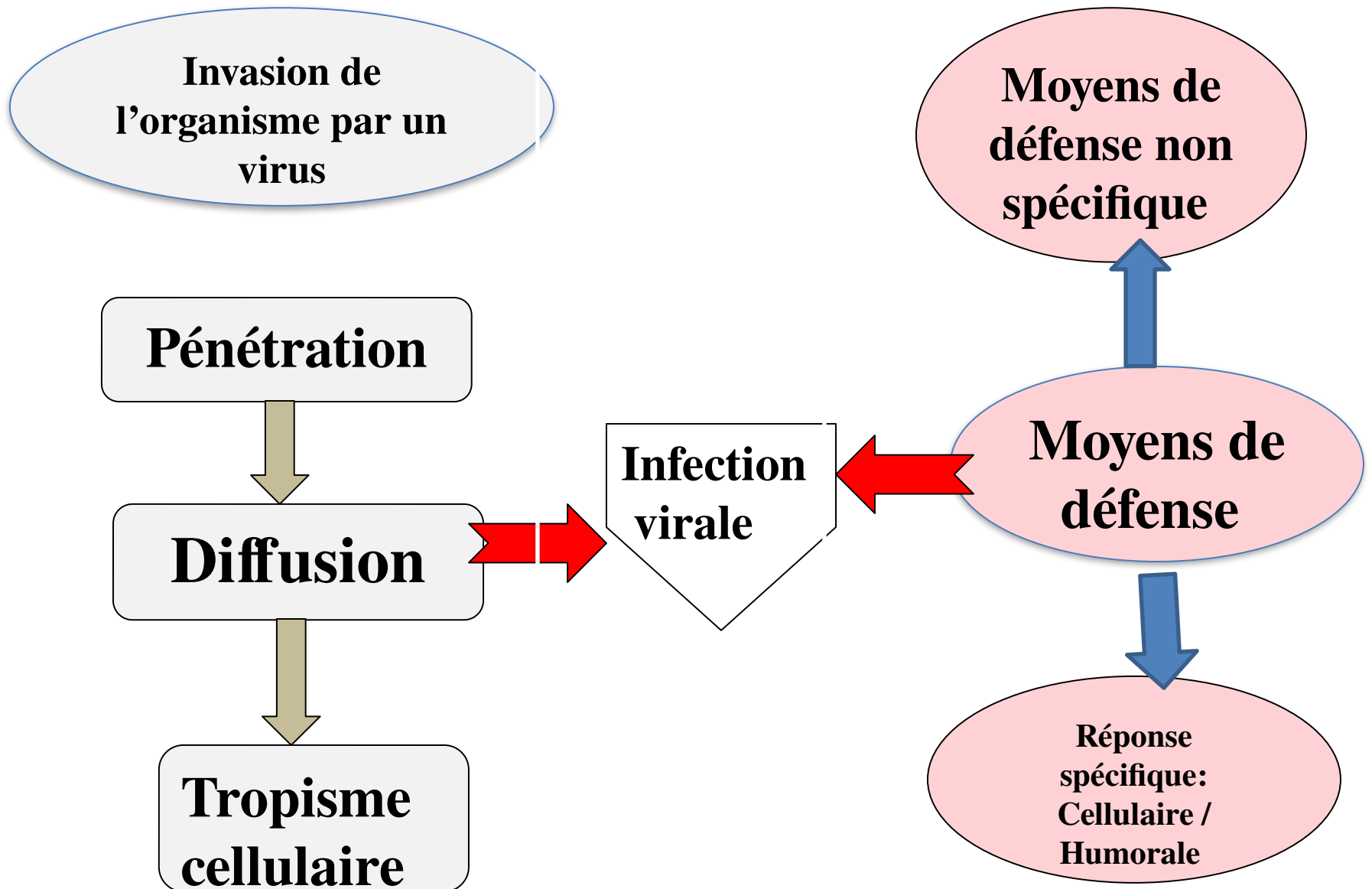
INTRODUCTION

- L'initiation de l'infection nécessite **l'entrée d'un virus pathogène chez un hôte sensible.**
 - Si le virus se multiplie exclusivement au niveau du site d'entrée =>**infection locale**
 - Si l'infection se poursuit dans des tissus distants de la porte d'entrée =>**infection systémique**

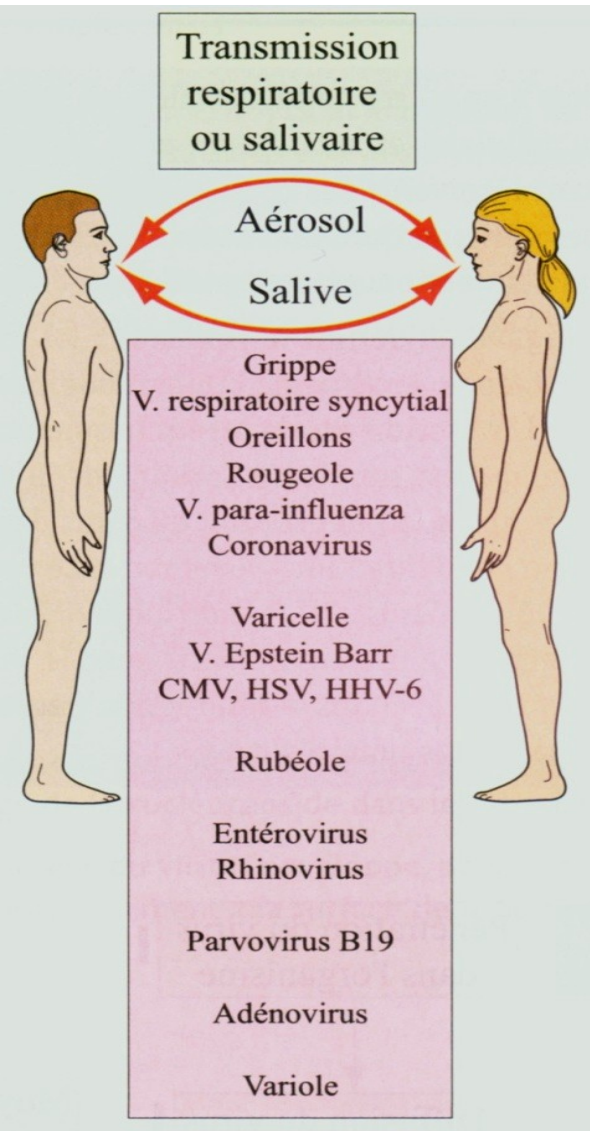
L'infection entraîne des lésions et des dysfonctionnements cellulaires responsables de la maladie.

Un virus pathogène est un virus capable d'induire des signes cliniques donc une maladie avec ou sans symptômes.

INTRODUCTION



RESERVOIRS DES VIRUS PATHOGENES POUR L'HOMME(1)

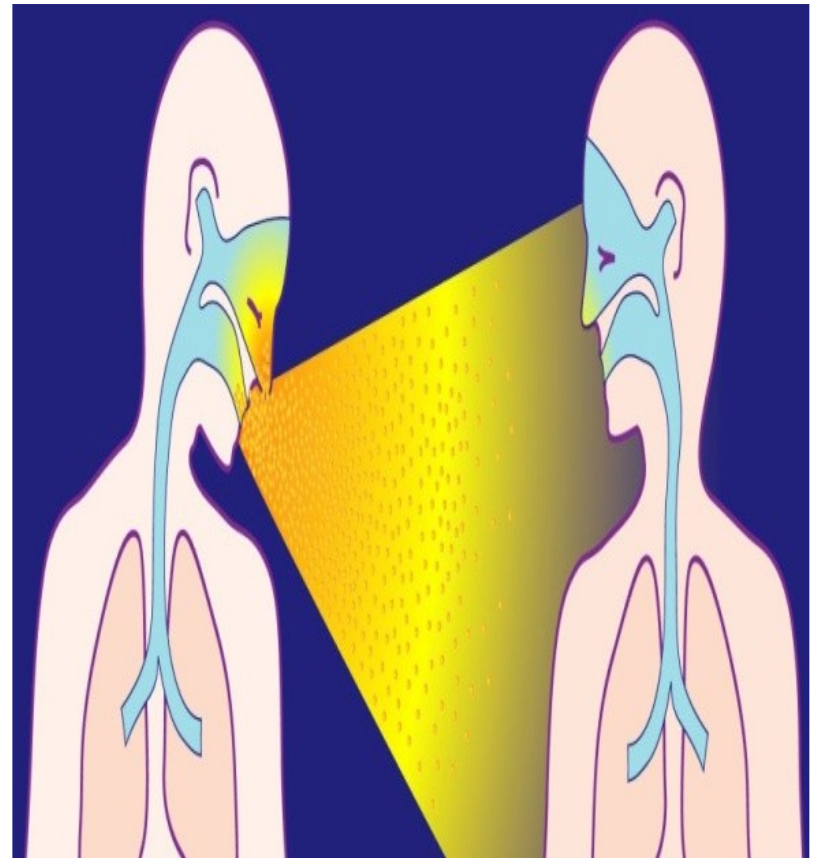


➤ L'Homme est le principal réservoir:

- Secrétions respiratoires : VRS, v. grippe, v. rougeole...etc
- Salive : CMV, EBV, HSV1....
- Peau: VZV, HPV
- Tractus génital: HBV, HIV, HPV, HSV2

Exemple de transmission respiratoire ou salivaire

Le virus se propage par le biais des gouttelettes de salive et des petites particules en suspension dans l'air projetées par la toux ou les éternuements

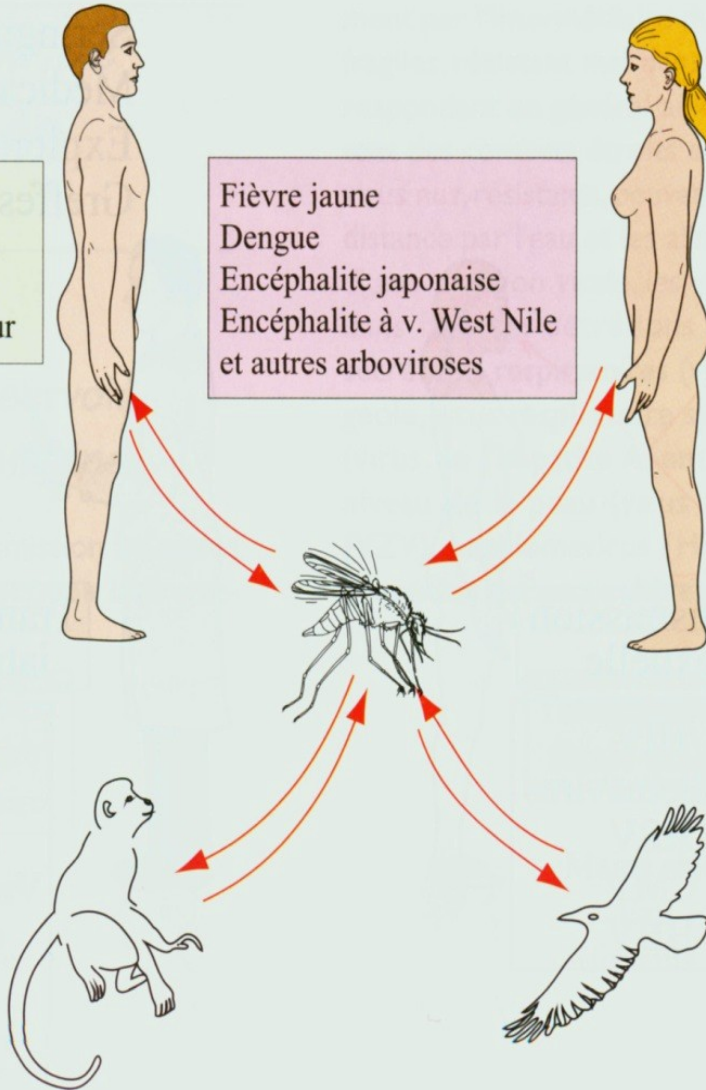


RESERVOIRS DES VIRUS PATHOGENES POUR L'HOMME(2)

Transmission par un vecteur

Transmission
homme/homme
ou animal/homme
par arthropode-vecteur

Fièvre jaune
Dengue
Encéphalite japonaise
Encéphalite à v. West Nile
et autres arboviroses



Hôte intermédiaire :

1. Arbovirus:

virus des vertébrés capables d'infecter des arthropodes hématophages qui deviennent des vecteurs et des réservoirs.

Le virus se transmet lors de piqûre.

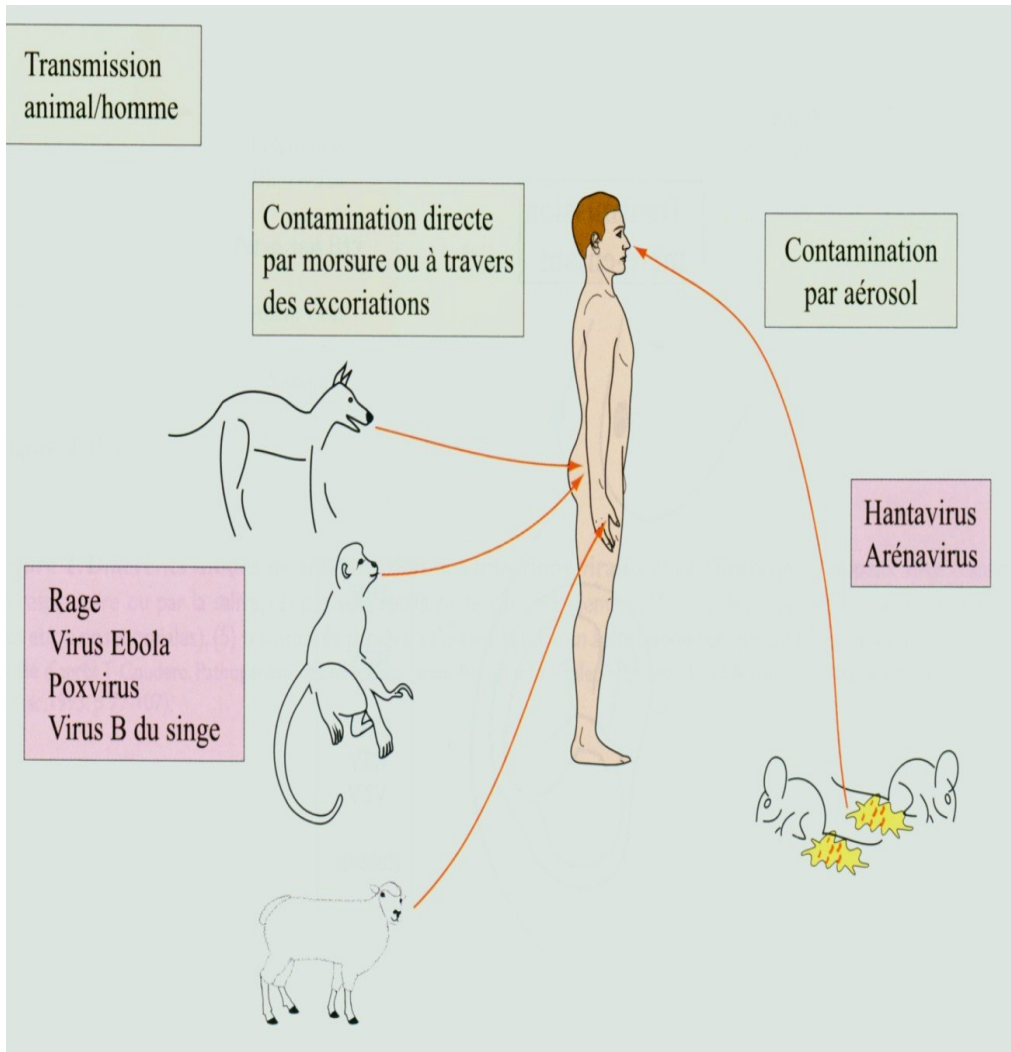
⇒ Arbovirose

2. Arthropodes:

moustiques et tiques
anthropozoonose

RESERVOIRS DES VIRUS PATHOGENES POUR L'HOMME(3)

Transmission à partir des animaux
(anthropozoonose)



Réservoir animal:
l'Homme est un **hôte**
accidentel :

➤ virus de la rage se transmet par morsure (salive)

➤ Hantavirus, Arénavirus

ces virus sont retrouvés dans les déjections des

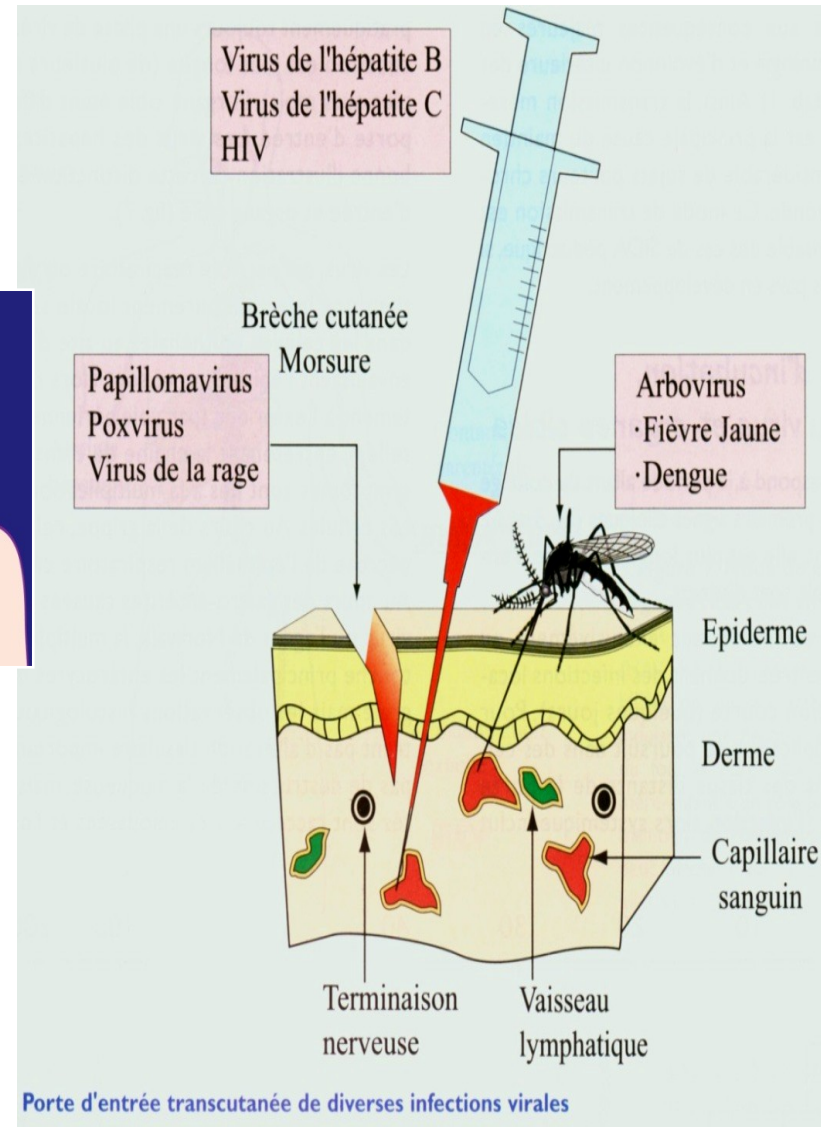
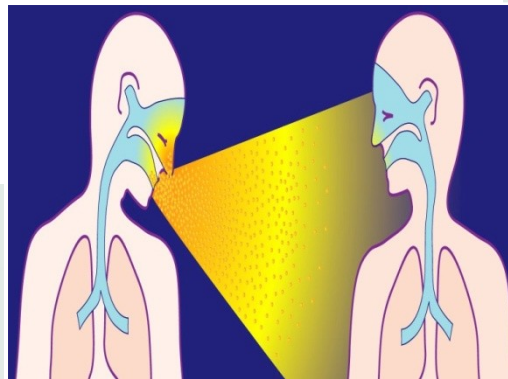
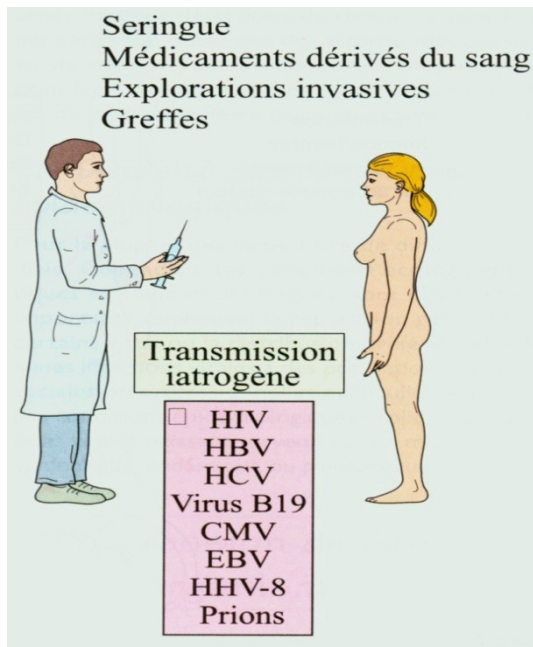
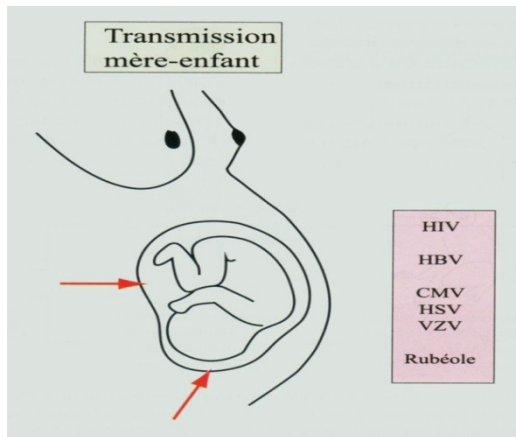
LA TRANSMISSION

- **Transmission horizontale** => par contact direct:
 - à travers une porte d'entrée: respiratoire, digestive...
 - l'intermédiaire de vecteurs :arthropodes...
- **Transmission verticale** mère – enfant:
 - Congénitale c'est la voie transplacentaire: rubéole, CMV, VIH, HBV
 - Passage de la filière génitale: HBV, VIH, HSV

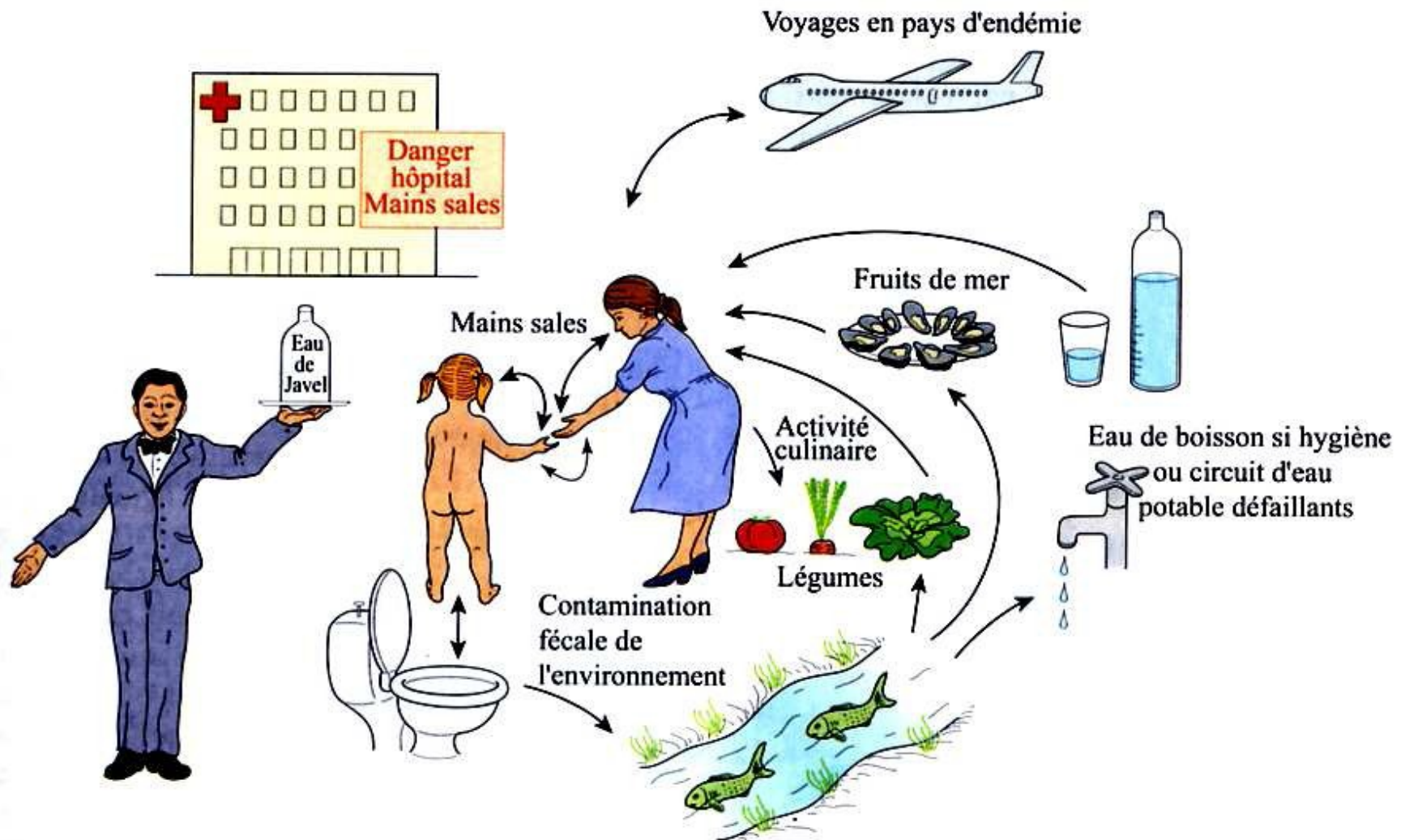
Modes de contamination

- **Contamination aérienne** => **indirecte** s/f d'aérosols (éternuements, toux)
=> **directe** : salive (EBV)
- **Contamination digestive** => féco-orale, élimination du virus dans les selles :
virus nus= virus résistant : entérovirus, HAV, HEV peuvent contaminés l'eau
et les aliments.
- **Contamination sexuelle** => excrétion du virus dans les sécrétions génitales.
- **Contamination mère-enfant** => **Prénatale**: transplacentaire, **Péri natale**: pdt
l'accouchement, **Post natale**: pdt l'allaitement.
- **Contamination iatrogène** => transfusion (avant 1994), greffes d'organes,
exploration invasives....
- **Autres**: toxicomanie IV ou IN (sniffer), scarification, tatouage, piercing....

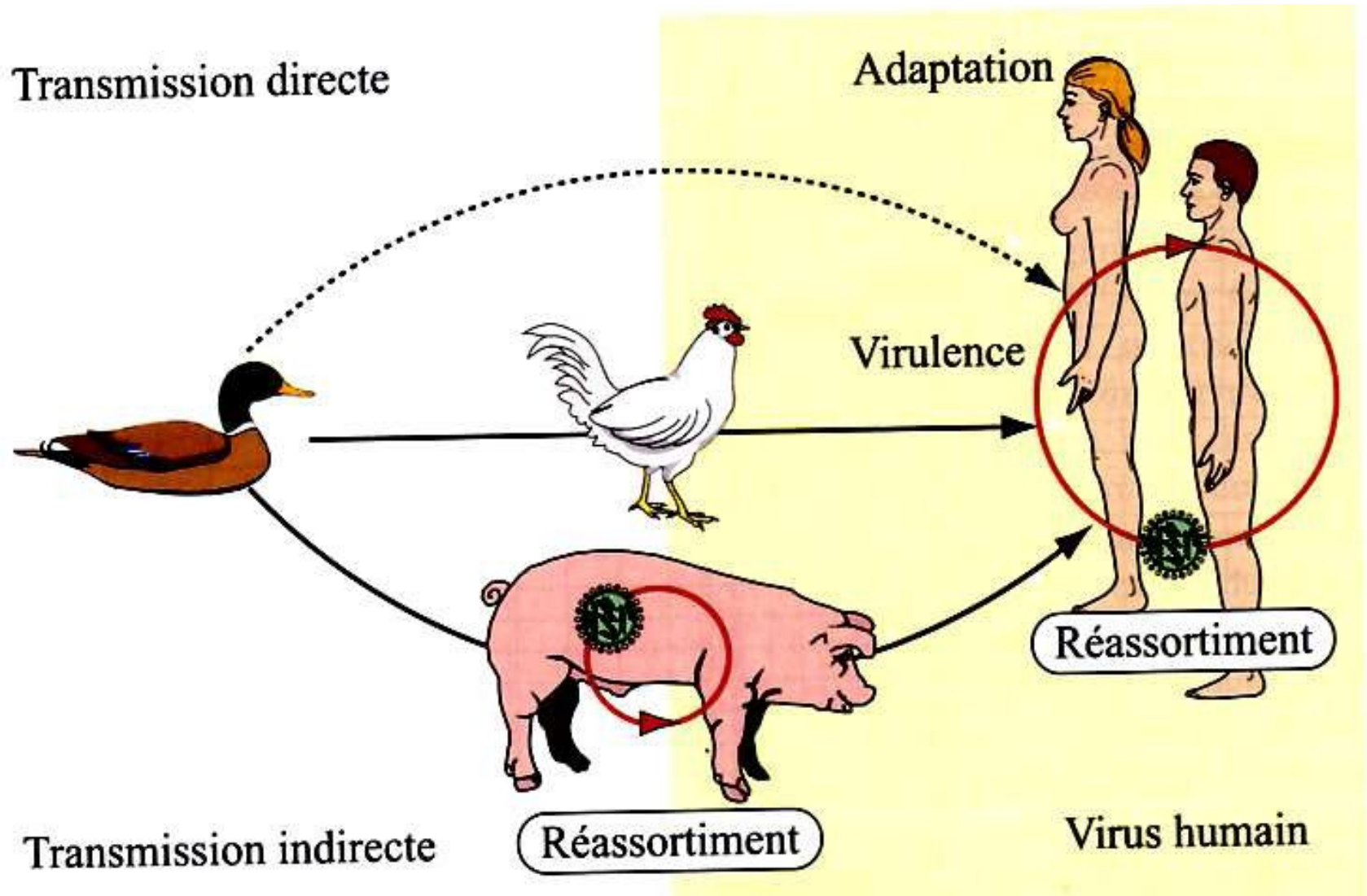
Modes de transmission



Exemple: Contamination digestive => féco-orale (entérale)



Exemple: transmission du virus de la grippe



Période d'incubation

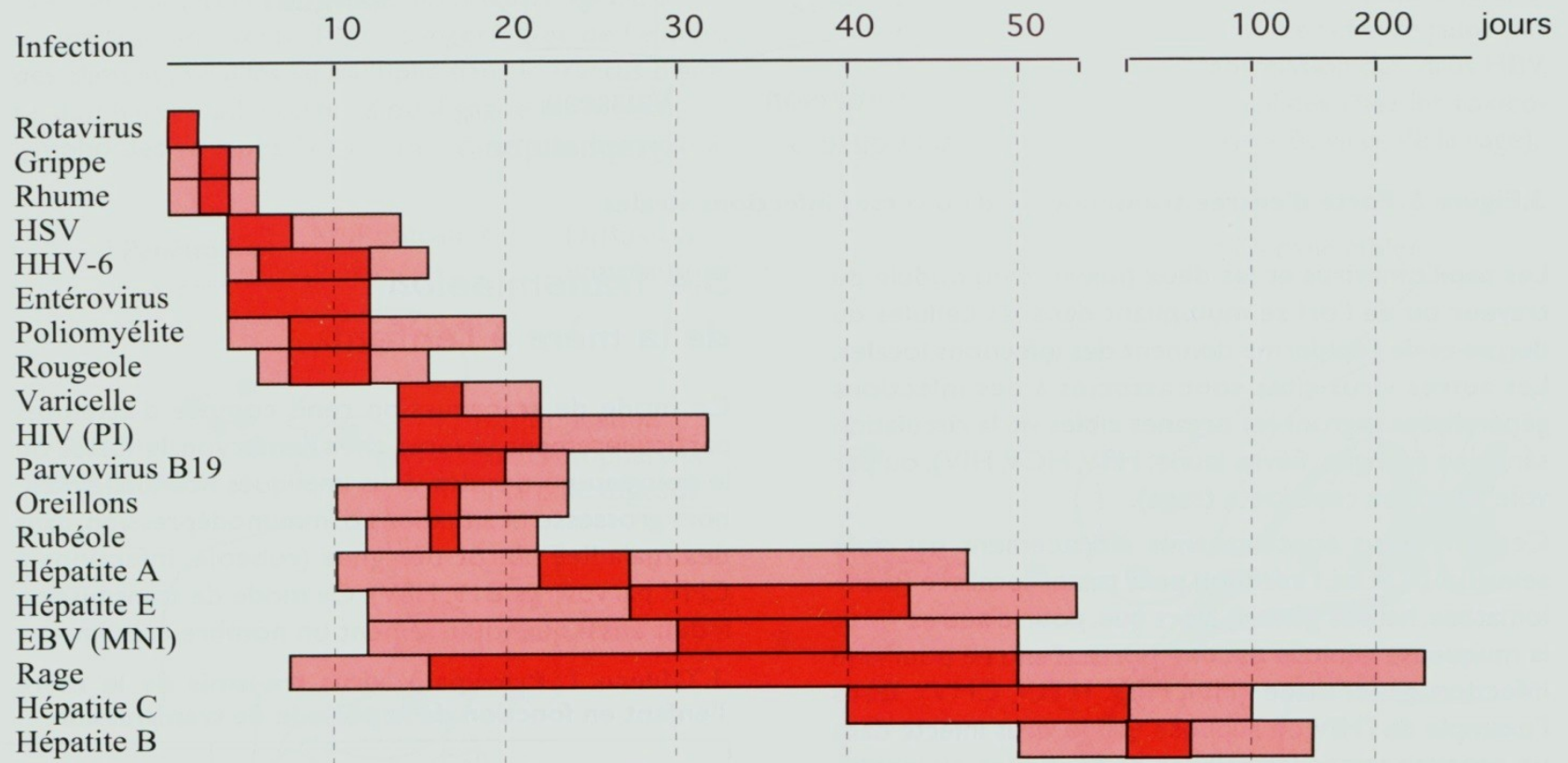
La période d'incubation: c'est la période allant du contage, à l'apparition des premiers signes cliniques (silencieuse)

Cette période est de durée variable et est fonction du site de multiplication virale.

➤ Si le site de multiplication se confond avec la porte d'entrée: infection locale , cette période sera courte
exp: grippe, Rotavirus....

➤ Si le site de multiplication est distinct de la porte d'entrée: infection générale, cette période sera longue quelques semaines ou mois (rage, hépatites

Progression de l'infection dans l'organisme



3. Figure 6. Durée d'incubation des principales infections virales humaines. Les durées indiquées en foncé correspondent à la majorité des cas et les durées indiquées en clair aux extrêmes (modifié d'après Kaslow RA, Evans AS. Epidemiologic concepts and methods: In: Evans AS and Kaslow RA, editors. Viral infections of humans. Epidemiology and control. 4th edition. New York and London: Plenum Medical Book Company; 1997. p. 3-58.)

Diffusion virale

Locale : multiplication locale puis rejet directement dans le milieu extérieur par différentes voies selon les virus exp : respiratoire (rhinovirus, influenzaevirus) ou bien rejet directement dans le milieu extérieur par voie digestive (rotavirus) excrétion dans les selles.

Systémique elle peut être:

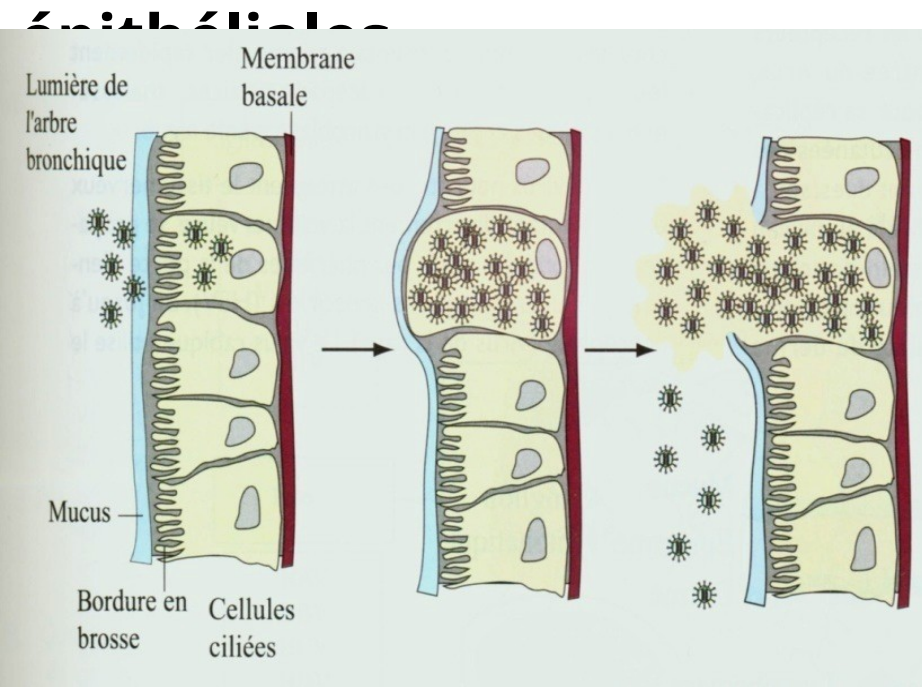
Sanguine et lymphatique : permet au virus d'être véhiculé jusqu'aux organes cibles soit libre ds le plasma (HBV, HCV, HIV, Parvovirus B19) ou associés aux cellules (CMV, EBV, HIV, HTLV...)

virémie primaire généralement de faible intensité, suivi d'une multiplication du virus au niveau de ces organes, entraînant une virémie secondaire qui est plus intense.

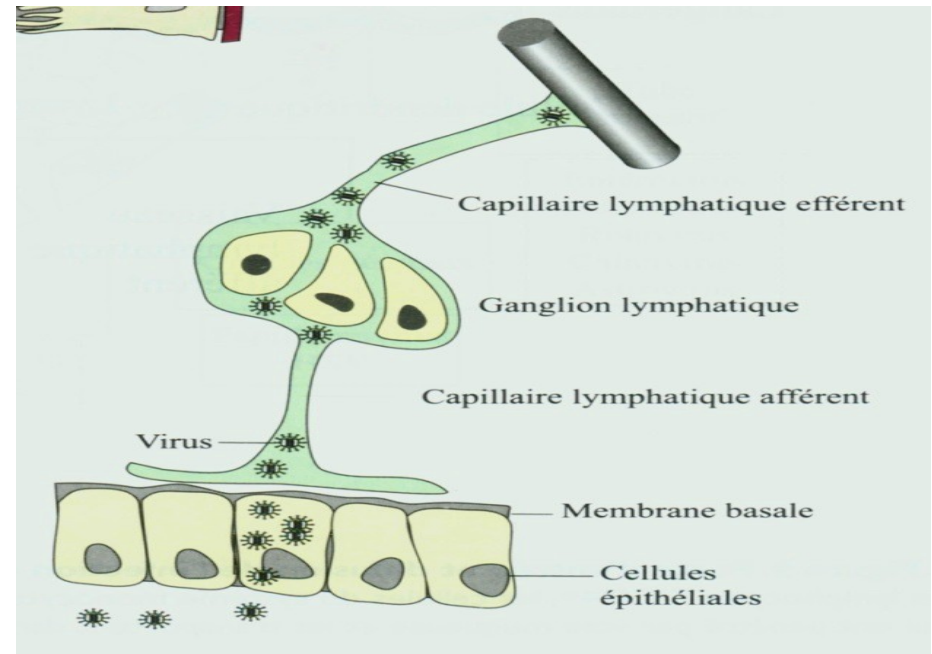
Nerveuse propagation le long des nerfs périphériques jusqu'aux ganglions sensoriels (HSV) et jusqu'à l'encéphale (virus de la rage) ce sont des **virus neurotropes**.

Exemple: diffusion virale

Diffusion locale dans les cellules



Diffusion lymphatique



Exemple Diffusion de l'infection dans l'organisme

L'infection se généralise en 4 étapes, avant d'atteindre l'organe cible

1- Passage lymphatique



2- Virémie primaire Généralement faible



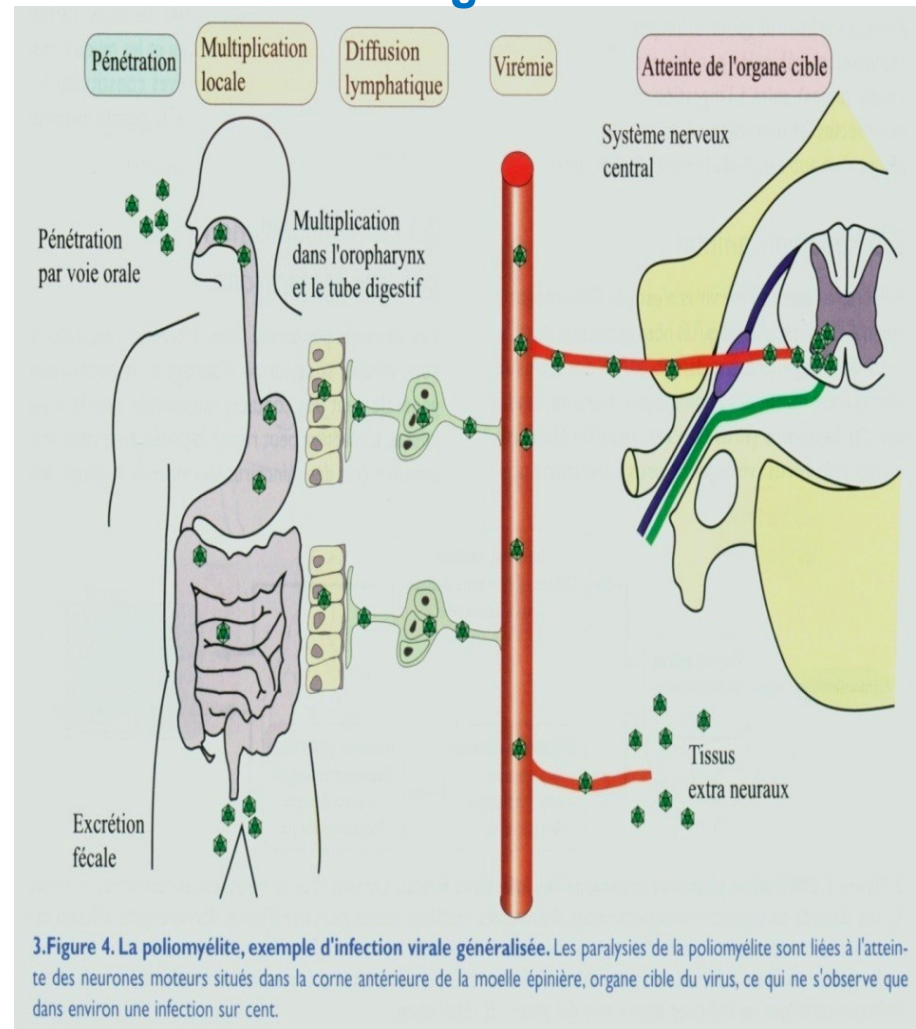
3- organes cibles



4- Virémie secondaire Intense et persistante

Le virus se multiplie
est repassé de
nouveau dans le sang

Exemple du virus de la poliomyélite diffusion générale



Exemple du coronavirus

DIFFUSIONS EPIDEMIQUES DES INFECTIONS VIRALES



⇒ Double stratégie des virus :

1. → Contagion : diffusion à de nouveaux organismes
2. → Organisme contaminé
 - maintient en survie les virus
 - amplifie le nombre des virus
 - devient contagieux - dissémination

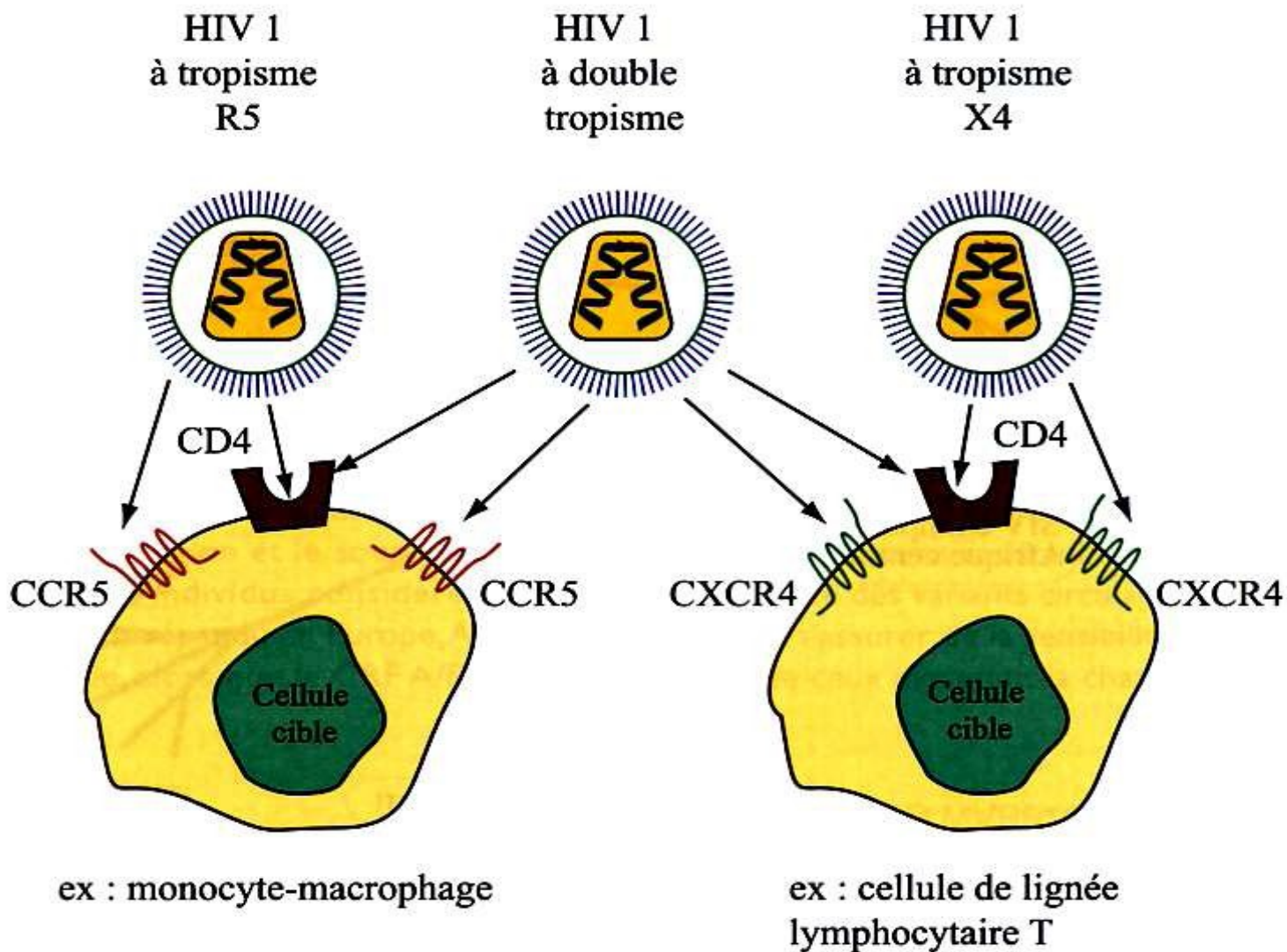
Organe cible

Les virus ne peuvent pas infecter au sein d'un même organisme tous les types de cellules. Il existe **un tropisme** pour les virus qui est défini par la nature du tissu ou de l'organe cible. **Chaque virus a une spécificité qui est liée à la sensibilité et à la permissivité des cellules.**

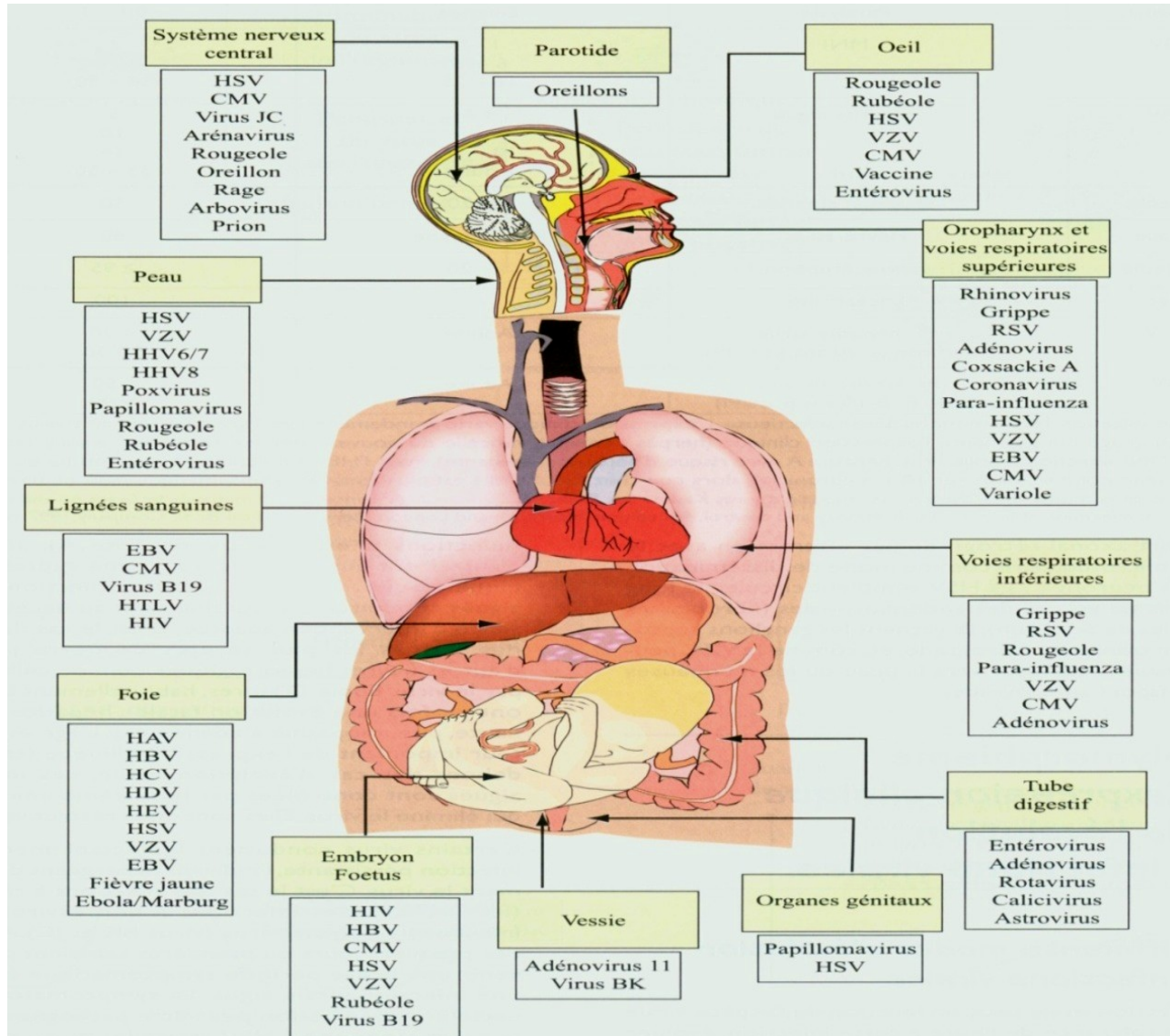
- **La sensibilité des cellules**: est défini par la présence de récepteurs spécifiques pour l'attachement et la pénétration du virus.
- **La permissivité** c'est la présence de facteurs intracellulaires permettant la réplication et la maturation du virus.

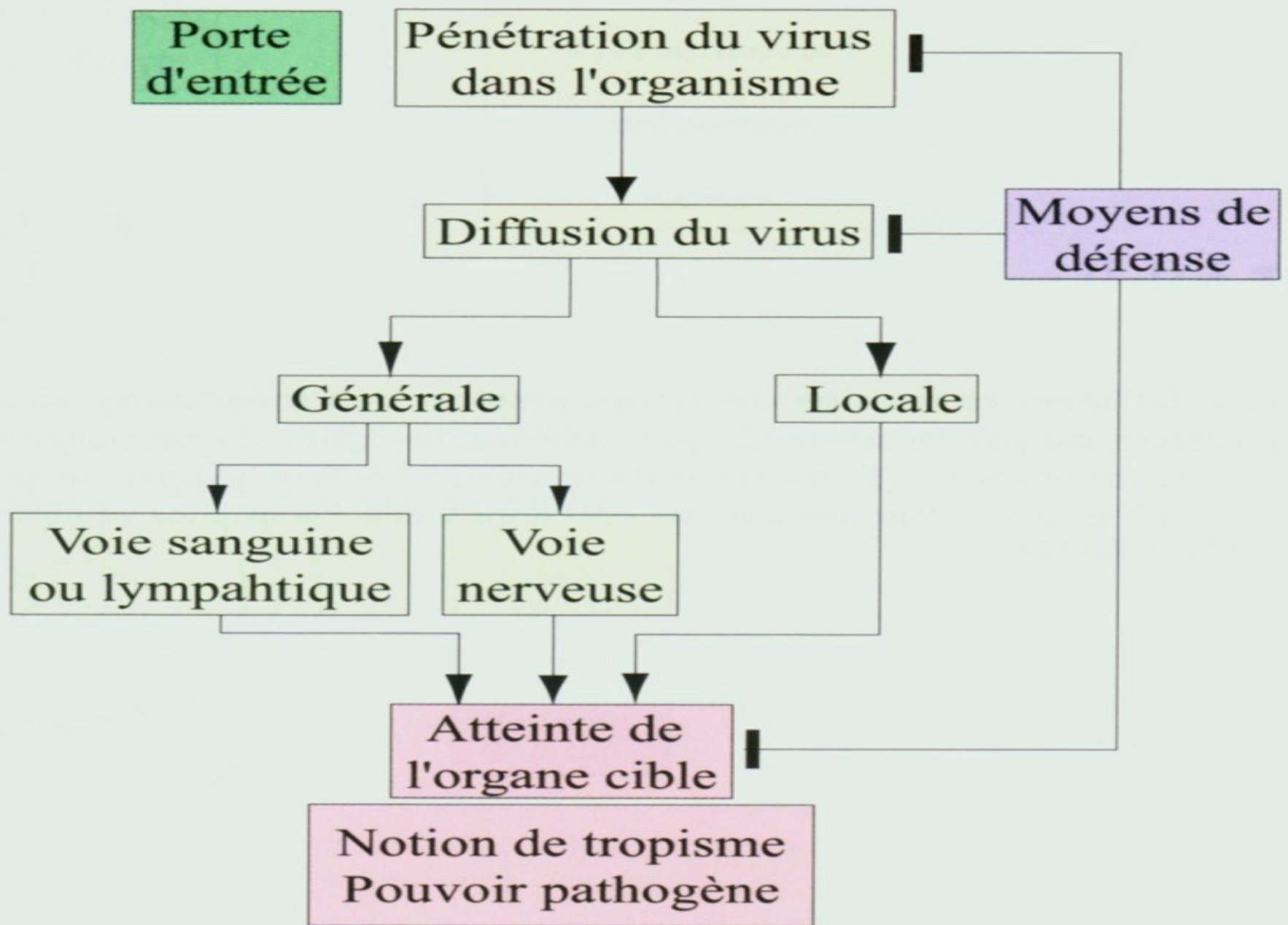
Une cellule sensible n'est pas obligatoirement permissive.

Exemple: Tropisme cellulaire



Organes cibles pour différent virus





I. Schéma de l'infection virale au niveau de l'organisme

Manifestations cliniques

- Au niveau de la peau:

Effet direct du virus avec excrétion virale => lésions exp : varicelle

Réaction immuno-pathologique du virus au niveau du derme exp : rubéole, rougeole

- Au niveau du SNC :

Méningo-encéphalites herpétiques, PESS, Poliomyélite....

- Autres organes :

Articulations : virus rubéole, parvovirus B19

Cœur : coxsackivirus

Foie : HBV, HCV, HAV, HEV, HDV

Poumons: CMV, virus de la rougeole

Rein: CMV, BK virus

cellules sanguines : EBV (lymphocytes B), HIV (lymphocytes T)

Voies d'excrétion

Plusieurs voies d'excrétion des virus existent:

- **Respiratoire:** grippe, oreillon, rougeole, rubéole
- **Salive:** CMV, EBV, rage
- **Peau:** VZV, HPV
- **Selles:** entérovirus, rotavirus, HAV, HEV
- **Urines:** rubéole, rougeole, virus ourlien, CMV
- **Sécrétions génitales:** HIV, HBV, CMV
- **Lait maternel:** HIV, CMV
- **Sang:** HIV, HBV, HCV...

Evolution des infections virales(1)

- **Infection aiguë:** souvent asymptomatique, la multiplication du virus est limitée dans le temps, elle est intense et rapide mais le virus est rapidement excrété grâce à une réponse immunitaire de l'organisme qui développe des anticorps spécifiques le protégeant contre une réinfection.
- **Infection persistante:** fait suite à certaines infections aiguës (symptomatiques ou asymptomatiques), le virus persiste dans l'organisme plusieurs mois ou années . L'infection persistante est caractérisée par **une phase d'incubation longue** .

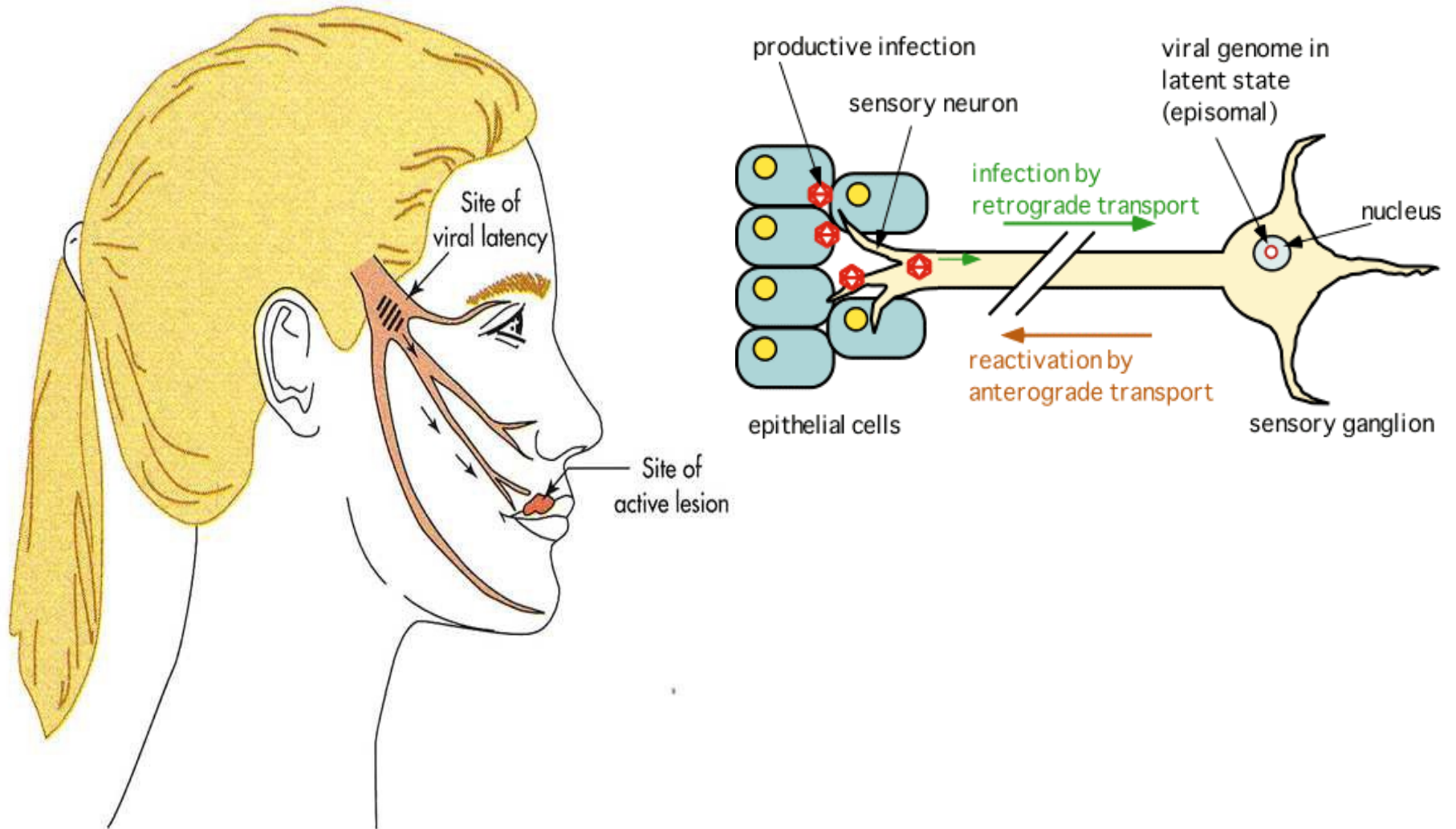
Evolution des infections virales(2)

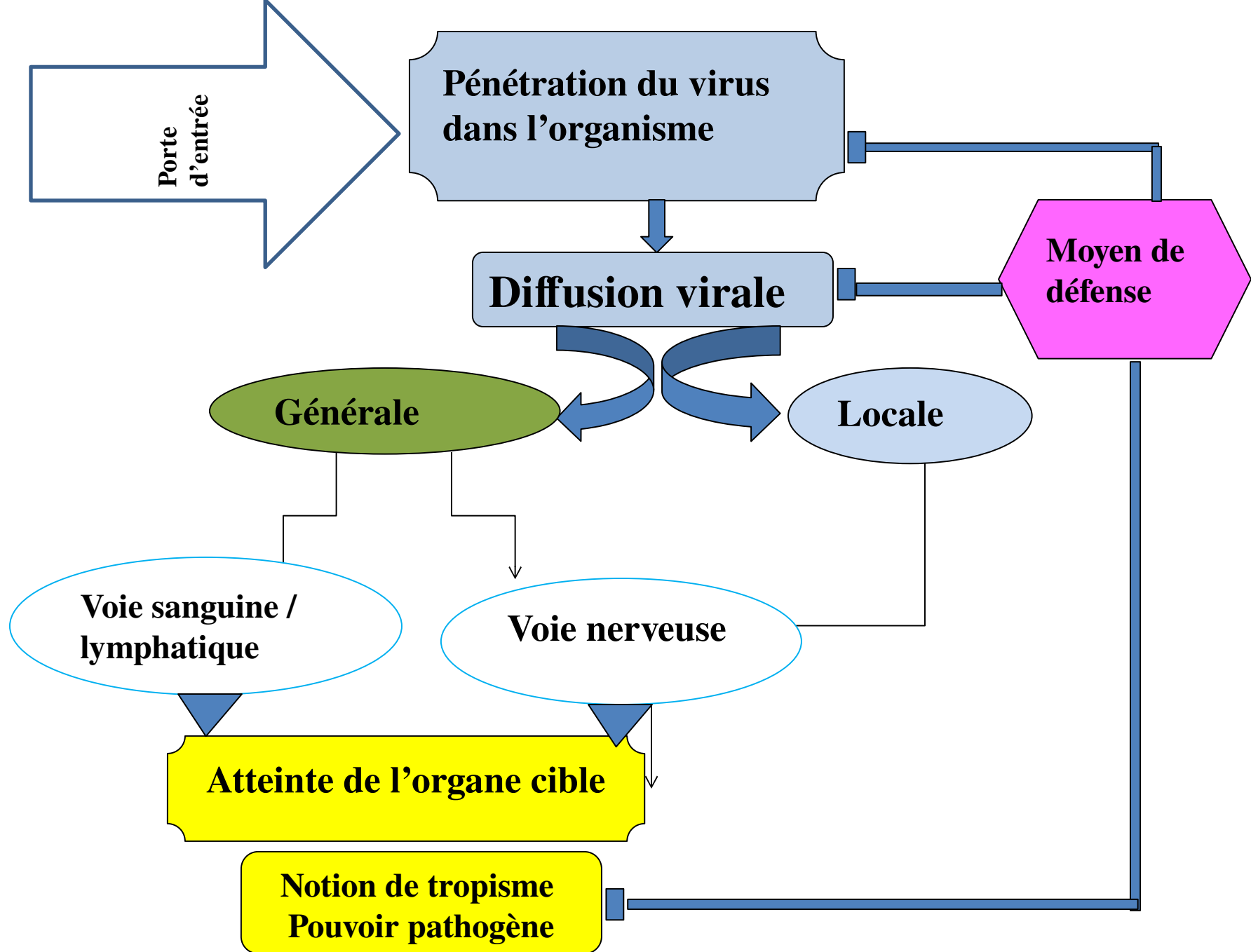
- **L'infection persistante** peut être chronique, latente , ou lente
- **Infection chronique:** caractérisée par la présence continue du virus dans l'organisme (circulation sanguine, tissus, organes).
Exp: HBV, HCV.
- **Infection latente ou récurrente:** caractérisée par des épisodes aigus séparés par des phases de dormance du virus. La résurgence de l'épisode aigu est due à une multiplication active du virus suite à une rupture de l'équilibre virus-organisme. Durant la phase de dormance, le virus n'est pas retrouvé sous sa forme particulière.
Exp : HSV1/2 (herpès labial ou génital) VZV (varicelle/zona)

Evolution des infections virales(3)

- **Infection lente** : caractérisée par des périodes d'incubation très longue. **La multiplication virale est très lente avec parasitisme progressif.**
L'évolution est insidieuse est fatale.
Exemple: VIH/sida, virus rougeoleux (PESS).

Exemple: Transport et latence du virus Herpes simplex





Facteurs qui influencent la pathogenèse

Ils sont de deux ordres : liés au virus et liés à l'hôte

Facteurs liés au virus

1 -Quantité de virus: *plus la quantité de virus est importante , plus la probabilité de contracter l'infection sera élevée. L'élimination du virus sera différente.*

2-Voie d'inoculation: *exp virus de la rage par léchage d'une peau lésée au niveau du membre inferieur est moins grave que par morsure au niveau de la face.*

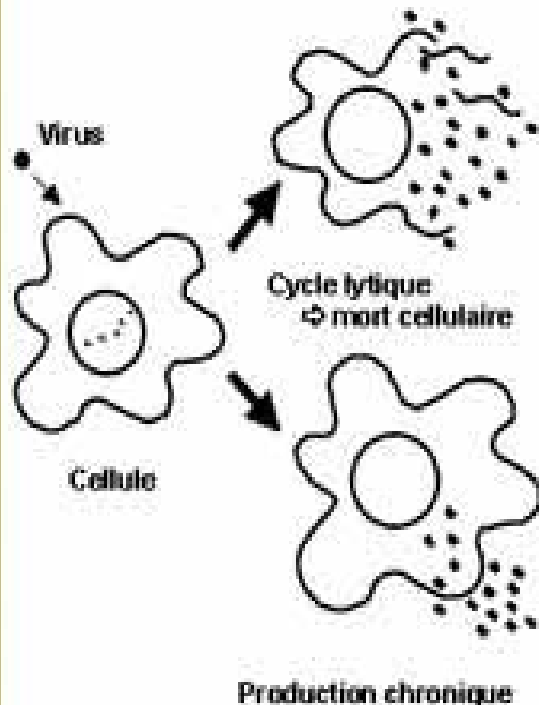
Une souche virale vaccinale est non pathogène par voie périphérique mais peut être pathogène par voie intra cérébrale.

3-Cytopathogénicité: *certains virus entrainent une destruction rapide de la cellule infectée qui est un élément important de la virulence. La destruction cellulaire entraine une nécrose qui compromet le fonctionnement de l'organe exp : polio = paralysie , Herpes : encéphalite.*

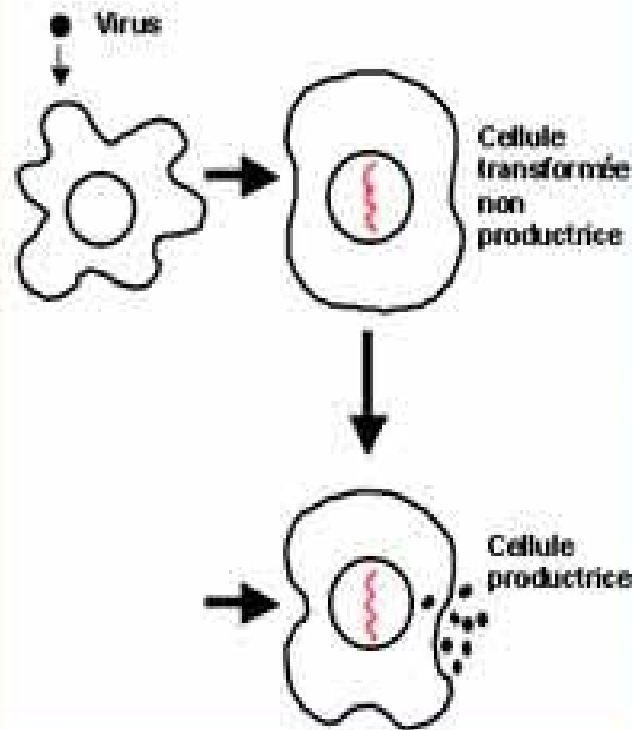
D'autres virus entrainent une infection cellulaire prolongée, exp: rubéole

Exemple Cytopathogénicité

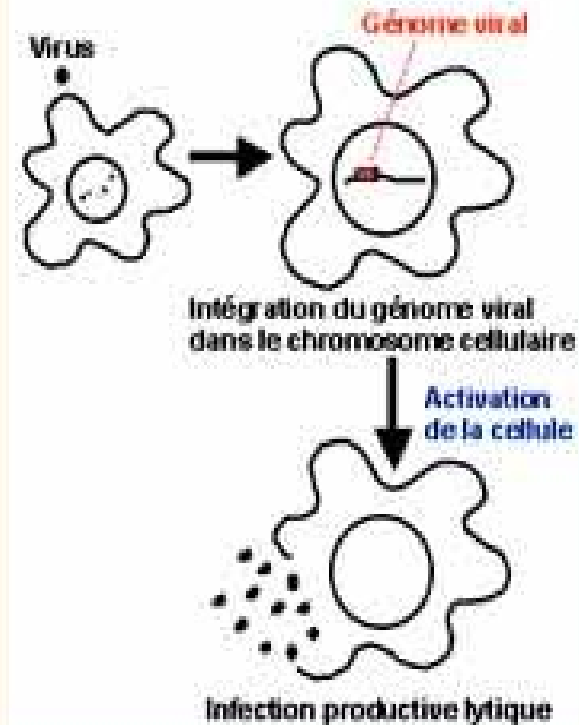
Relation Virus → Cellules
cycle productif



Relations virus → cellules induisant
la transformation cellulaire



Relation virus → cellules
Cycle intégratif



La virulence est l'aptitude d'un virus à provoquer des troubles graves. Elle peut être liée à la souche virale : la maladie virale peut être plus ou moins sévère selon les souches

4-Echappement du virus à la réponse immunitaire

Les virus entraînant une infection persistante développent des stratégies afin d'échapper à la réponse immunitaire

- **Latence**: dans ce cas, les antigènes viraux ne s'expriment pas dans la cellule infectée : absence de réponse immunitaire (cette cellule n'est pas une cible pour qu'il y ait une réponse immunitaire). _
- **Variabilité génétique** : les variants ne sont pas reconnus par les anticorps neutralisants, exp: Coronavirus, VIH, VHC, grippe.....
- **Inhibition de l'expression des molécules du CMH:**
les molécules de la classe I et II du CMH : cellules présentatrices d'Ag au lymphocyte T *helper* CD4+ (classe II) et aux lymphocytes T CD8+ (classe I) jouent un rôle majeur dans la réponse antivirale . L'absence d'expression de ces molécules inhibe la réponse immunitaire (HIV, CMV, HSV)

5-Résistance aux antiviraux:

Des souches résistantes aux antiviraux peuvent apparaître au cours du trt rendant ce dernier inefficace.

6-Bases moléculaires de la pathogénicité:

Les variations dans les séquences génomiques des virus déterminent la différence de virulence entre les virus.

Les mutations se traduisent par la modification du pouvoir pathogène, elles peuvent affecter n'importe quelle région des gènes viraux (protéines structurales ou non structurales).

La synthèse des vaccins se fait à partir de souches virales mutées ayant un pouvoir pathogène atténué (polio, rougeole, rubéole, oreillons...). Les souches virales de ces vaccins présentent plusieurs mutations par rapport à la souche sauvage alors qu'une seule mutation peut suffire pour synthétiser un vaccin.

Les nouvelles techniques de biologie moléculaires : séquençage, PCR sélectives permettent l'identification des mutations.

Facteurs liés à l'hôte

1- Infections virales et déficit immunitaire

Les défenses immunitaires permettent de lutter contre les virus : l'organisme développe une réponse immunitaire spécifique = par la production d'AC et les cellules cytotoxiques + immunité naturelle,

Il crée une barrière cutanéomuqueuse, Cellules phagocytaires, interférons.....)=> **élimination virale.**

A - Infections virales chez l'immunodéprimé (1)

- Déficit immunitaire primitif (anomalies congénitales) ou secondaire (chimiothérapie, transplantations d'organes, SIDA).

1- **L'immunité à médiation cellulaire** joue un rôle important, elle fait intervenir les lymphocytes T qui détruisent les cellules infectées par les virus.

Donc les déficits de l'immunité à médiation cellulaire favorisent les infections virales sévères .

Infections virales chez l'immuno-déprimé (2)

- Exp: les Herpesviridae persistent à l'état latent et en cas de déficit immunitaire il ya réactivation qui peut être cliniquement sévère.

2- **Les déficits de l'immunité à médiation humorale** favorisent les infections par des virus sensibles à l'action des anticorps neutralisants.

Exp: des infections graves peuvent se voir chez les sujets agamma-globulinémiques.

Les infections du nné : herpès, varicelle, entérovirus.

B - Déficits immunitaire d'origine virale

Certains virus sont associés à des déficits immunitaires modérés et transitoires tel que le CMV, virus de la rougeole, alors que le VIH entraîne une destruction progressive du système immunitaire responsable d'un déficit immunitaire majeur. Le VIH infecte les Lym T CD4+, les monocytes/macrophages et les cellules dendritiques dans les organes lymphoïdes; ceux ci aboutit en quelques années à la destruction de tout le système immunitaire.

2- Rôle de la réponse immunitaire dans la pathogenèse des infections virales

A- Réponse immunitaire non spécifique :

La réaction inflammatoire déclenchée suite à une infection virale est responsable des symptômes observés (fièvre, éternuements, toux, atteintes viscérales (méningite , hépatites, encéphalites) c'est la conséquence de la lyse cellulaire et le largage du contenu cellulaire (enzymes lysosomiales) à l'origine de la libération de médiateurs (cytokines, histamine, sérotonine, prostaglandines, leucotriène,)

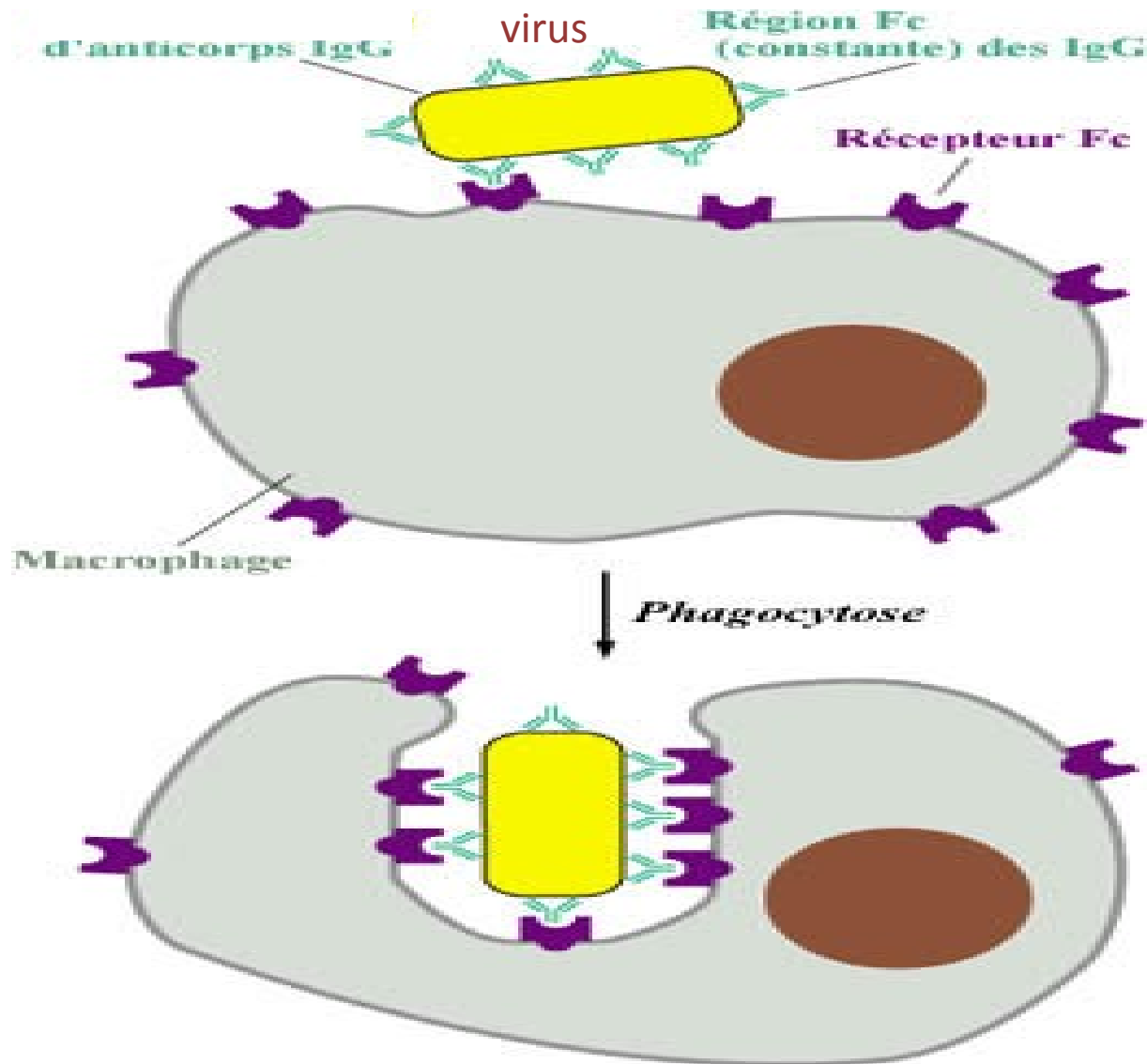
B- Réponse immunitaire spécifique (anticorps):

1- Anticorps facilitant: Dans certaines conditions, les anticorps peuvent faciliter l'infection virale. Le complexe virus-ac se fixe sur les récepteurs du fragment Fc des Immunoglobulines.

Exp: les cellules de la lignée monocyttaire sont dépourvues de récepteurs spécifiques viraux. Le complément peut jouer un rôle dans le mécanisme de facilitation en se fixant sur les complexes virus-ac, ce complexe

V-ac-C peut se fixer sur des cellules portant les récepteurs pour la fraction C3b du complément (VIH, virus de la dengue).

Exemple : Réponse anticorps: ac facilitant



2- Complexes immuns: lors des virémies, certaines particules virales peuvent entraîner la formation de **complexes immuns** avec des anticorps lorsqu'elles circulent librement dans la circulation exp: HCV, HBV, HAV, VIH, parvovirus B19, virus de la rubéole, dengue....ces complexes immuns vont se déposer au niveau des tissus et déclencher une réponse inflammatoire (fibrose, manifestations cutanées, articulaires, vasculaires, rénales....)

3- Réponse cytotoxique : l'activation des lym T CD8+ par les antigènes viraux et leur stimulation par l'IL2 vont proliférer sous l'action des différentes cytokines (IL4, IL6, interféron γ) et se différencient en cellules capables d'entraîner une cytotoxicité pour les cellules infectées.

La réponse cytotoxique induite par l'infection virale peut avoir des conséquences néfastes pour l'organisme.

Exp: hépatites virales: la lyse des hépatocytes résulte non pas d'un effet cytopathogène viral, mais de l'action des lymphocytes cytotoxiques sur les hépatocytes exprimant les antigènes viraux .

Donc une réponse cytotoxique trop importante est responsable de la nécrose massive du foie lors des hépatites fulminantes.

Par contre, une réponse cytotoxique trop faible n'entraînera pas l'élimination du virus mais, elle est responsable lors de l'infection persistante du développer progressivement des lésions caractéristiques de l'hépatite chronique (VHB, VHC)

4- Infections virales et auto-immunité

Chez l'Homme, l'apparition d'auto-ac peut se voir au décours des infections virales : MNI, rougeole, varicelle, infections à CMV, HCV, HIV....

Différents mécanismes peuvent expliquer l'induction d'une réponse auto-immune par les virus.

Dans le cas du virus de la rougeole, il a été mis en évidence que les antigènes viraux peuvent induire la production d'anticorps ou de cellules cytotoxiques qui réagissent avec la protéine basique de la myéline (PBM). L'encéphalite post-rougeoleuse paraît liée au développement d'une réponse anti-PBM .

C'est probablement ce mécanisme qui est en cause dans les autres encéphalites post-infectieuses ou dans d'autres atteintes neurologiques telles que les polyradiculonévrites (syndrome de Guillain Barré)