

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.

La pathogénèse peut varier en fonction du type de virus, de l'hôte infecté et de facteurs environnementaux. Certains virus provoquent des infections aiguës, tandis que d'autres peuvent persister de manière chronique. Les conséquences de l'infection virale peuvent aller de maladies bénignes à des conditions graves, voire mortelles. En réponse à cette infection, l'organisme active une réponse immunitaire pour identifier et détruire les particules virales et les cellules infectées. Cependant, certains virus ont développé des mécanismes d'évasion immunitaire pour échapper à la détection et à la destruction par le système immunitaire.

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.

1.1. 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...).

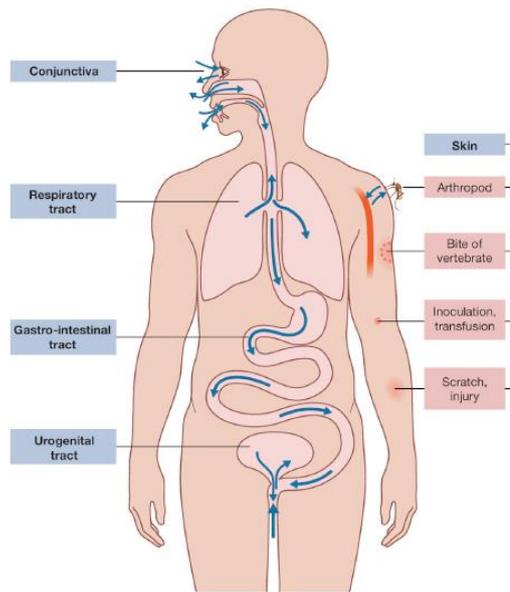


Fig.1 : Voies d'entrée du virus

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.

I.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.

I.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.

I.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.

Tropisme virale

Le concept de « tropisme », désigne la prédilection d'un virus pour infecter un type de cellule ou un organe spécifique. Les facteurs physiopathologiques, moléculaires et anatomiques déterminant le tropisme ont été partiellement élucidés pour certains virus, tandis que d'autres restent inconnus.

Par exemple, la température optimale de réplication pour la plupart des virus humains est de 37°C, mais certains virus respiratoires, comme les rhinovirus, préfèrent une température de 33°C, correspondant à celle des voies respiratoires supérieures.

III. Mécanismes de pathogénèse virale

La pathogénèse virale implique plusieurs processus, tels que l'arrêt des processus de synthèse cellulaire, des effets cytotoxiques provoqués par des protéines virales, la formation de syncytium par fusion membranaire, et même l'induction d'un processus d'apoptose.

II.1. Lyse cellulaire directe

Certains virus suivent un cycle de réplication lytique, ainsi, l'infection d'un tissu par un tel virus entraîne directement des dommages, tels que la destruction partielle d'un épithélium respiratoire par un Rhinovirus, par exemple.

II.2. Apoptose

En réaction à une infection virale, la cellule peut déclencher sa propre destruction par apoptose, éventuellement après avoir initié un processus d'autophagie. Cette situation entraîne la destruction de la cellule infectée tout en limitant la propagation de l'infection virale.

II.3. Destruction par la réponse immunitaire cellulaire

Divers mécanismes de destruction des cellules infectées par un virus existent. Un antigène viral de surface, tel que la glycoprotéine d'enveloppe, peut être reconnu par un anticorps, conduisant à la destruction de la cellule infectée par divers types de cellules (NK, lymphocytes T, macrophages). Les lymphocytes T cytotoxiques, généralement CD8+, peuvent détruire les cellules présentant des peptides dérivés de protéines virales intracellulaires.

La destruction cellulaire peut également se faire de manière indirecte par la réponse immunitaire lors des réponses inflammatoires, ou certains médiateurs libérés par les cellules inflammatoires peuvent devenir toxiques pour les cellules, particulièrement à des concentrations élevées.

IV. Oncogénèse 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.

L'étude des virus oncogènes a profondément influencé notre compréhension du cancer et de ses mécanismes sous-jacents. Ces virus peuvent introduire des gènes spécifiques, appelés oncogènes, dans le génome des cellules hôtes, provoquant des changements moléculaires qui favorisent la prolifération cellulaire incontrôlée. Certains de ces virus peuvent également interférer avec les mécanismes de régulation normaux de la croissance cellulaire et de la mort cellulaire programmée (apoptose).

L'impact des virus oncogènes sur la santé humaine est significatif, et plusieurs d'entre eux sont associés à des types spécifiques de cancer. Par exemple, le virus de l'hépatite B et C est lié au cancer du foie, le virus du papillome humain (VPH) est impliqué dans le cancer du col de l'utérus, et le virus d'Epstein-Barr est associé à certains lymphomes.

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.

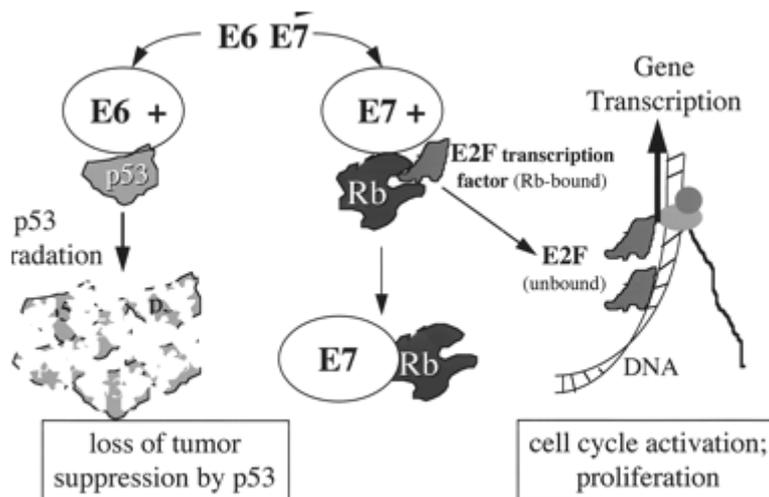


Fig1. Mécanisme d'action de l'E6 et L47