

# PHYSIOPATHOLOGIE DES INFECTIONS VIRALES

DR BECHIR : 2020-2021

## I- INTRODUCTION;

L'initiation de l'infection nécessite l'entrée du virus chez un hôte sensible.

Ceci entraîne des lésions et des dysfonctionnements cellulaires responsables de la maladie.

Infection locale : multiplication virale exclusivement au niveau du site d'entrée.

Infection systémique: l'infection se poursuit dans des tissus distants de la porte d'entrée.

Physiopathologie virale: aide au diagnostic (moments de prélèvements) et à la prise en charge.

## II- DÉFINITIONS:

- **Pathogénèse** : processus par lequel le virus induit une maladie
- **Tropisme** : aptitude d'un virus à infecter une cellule, un tissu ou un organe
- **Virulence** : degré du pouvoir pathogène

Un virus cytolytique est un virus dont la réplication virale induit la destruction de la cellule qu'il a infectée.

Une infection virale peut être asymptomatique.

Un organisme infecté peut produire abondamment des virus sans développer une maladie clinique

## III- Epidémiologie : circonstances de survenue de l'infection virale:

- l'homme est l'hôte principal (et il est un réservoir aussi) : majorité des cas.
- l'homme est un hôte intermédiaire : c'est un accident.
- dans les arboviroses (fièvre jaune, dengue, encéphalite japonaise), c'est le moustique (arthropode) qui transmettra par hasard le virus lors d'un repas sanguin mais on ne transmet pas ensuite le virus d'humain à humain. On est l'hôte intermédiaire dans un cycle.
- L'homme peut aussi être un hôte accidentel : le réservoir est animal et l'homme peut être contaminé par : - morsure (rage, Ebola) - aérosol (hantavirus, arenavirus)

## IV- Les étapes de la pathogénèse: Les étapes de la pathogénèse sont :

- TRANSMISSION
- DIFFUSION VIRALE
- ORGANES CIBLES
- Réponse immunitaire

### 1. LA TRANSMISSION

Transmission horizontale: Transmission par contact soit un contact direct, à travers une porte d'entrée (respiratoire, digestive...) ou par l'intermédiaire de vecteurs (arthropodes).

Transmission verticale « mère – enfant » Transmission congénitale ou héréditaire: elle se fait par voie transplacentaire : rubéole, CMV, VIH, HBV ou lors du 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** => contamination féco-orale, élimination du virus dans les selles : virus nu = virus résistant : entérovirus, HAV, peuvent contaminés l'eau et les aliments.

**Contamination sexuelle** => excrétion du virus dans le tractus génital (IST) Contamination mère-enfant => prénatale: transplacentaire, péri natale : pendant l'accouchement, post natal : pendant l'allaitement

**Contamination iatrogène** => transfusion ( avant 1994), greffes d'organes , dentistes, exploration invasives....

Autres: toxicomanie IV, scarification ou hidjama, tatouage piercing....

### ❖ **PÉRIODE D INCUBATION**

La période d'incubation : période allant du contagé à l'apparition des premiers signes cliniques. 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

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

## **2. DIFFUSION VIRALE**

**Locale** : il ya multiplication locale du virus exp : respiratoire (rhinovirus, influenzae virus); rejet directement dans le milieu extérieur par voie aérienne, digestive (rotavirus) par excrétion dans les selles.

**Systémique** elle peut être:

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

- La diffusion des virus dans l'organisme se fait par voie lymphatique : ce sont les macrophages qui véhiculent les virus jusqu'aux tissus, organes lymphoïdes périphériques proches de la porte d'entrée (ganglions, amygdales, plaques de Peyer...). La diffusion aux ganglions est essentielle puisqu'ils vont être le site d'une réplication virale permettant une amplification du nombre de virus qui vont pouvoir diffuser par voie sanguine.

### ❖ **VOIES DE DIFFUSION**

- La virémie définit la présence de virus dans le sang .

soit sous forme de particules virales libres dans le plasma (poliovirus, flavivirus, VHB, VHC, VIH),

soit sous forme associée aux leucocytes (rougeole) aux macrophages (VIH), aux lymphocytes (EBV, VIH) aux érythrocytes (virus de la vallée du Rift).

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

La virémie est maintenue par la réplication dans d'autres organes qui ont été infectés. De nombreux virus peuvent se multiplier dans le foie, la rate, la moelle, les endothéliums des vaisseaux. La virémie peut aussi être entretenue par une réplication virale au sein des leucocytes eux-mêmes (CMV, EBV, VIH).

- Nerveuse propagation le long des nerfs périphériques jusqu'aux ggs sensoriels(HSV) et jusqu'à l'encéphale (virus de la rage) : virus neurotropes.

### 3. ORGANES CIBLES

Le tropisme du virus se définit par la nature du tissu ou de l'organe cible qui est lié à :  
La sensibilité des cellules: par la présence de récepteurs spécifiques pour l'attachement et la pénétration du virus.

La permissivité : présence de facteurs intracellulaires permettant la réplication et la maturation du virus.

Une cellule sensible n'est pas obligatoirement permissive.

- **MANIFESTATIONS CLINIQUES**

**Au niveau de la peau:** - Effet direct du virus avec excrétion virale => lésions (varicelle)

- Réaction immuno pathologique du virus au niveau du derme (rubéole, rougeole)

Au niveau du SNC : Méningo-encéphalites herpétiques, PESS (rougeole), LEMP (JC virus), Poliomyélite.

**Autres organes :** Articulations : virus rubéole,

Parvovirus B19 Cœur : Coxsackievirus Foie : HBV, HCV, HAV, HEV, HDV Poumons: CMV, virus de la rougeole, grippe Rein: CMV, BK virus Cellules sanguines : EBV (lymphocytes B), HIV (lymphocytes T)

- **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 avec des anticorps spécifiques qui protègent contre une réinfection.
2. **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. Elle 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)
  - **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. Exp: VIH sida, virus rougeoleux (PESS).

### 4. Défenses de l'organisme:

Rôle de la réponse immunitaire dans la pathogenèse des I. virales

#### A- Réponse immunitaire non spécifique

La réaction inflammatoire déclenchée suite à une infection virale est responsable des symptômes observés (fièvre, congestion des voies respiratoires, 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 à anticorps**

Anticorps facilitant: dans certaines conditions, les anticorps peuvent faciliter l'infection virale: le complexe virus-ACs se fixe sur les récepteurs du fragment Fc des Igs exp: des cellules de la lignée monocyttaire sont dépourvues de récepteurs spécifiques viraux.

Le complément peut également jouer un rôle dans le mécanisme de facilitation en se fixant sur les complexes virus-ACs, ce complexe V-AC-C' peut se fixer sur des cellules portant les récepteurs pour la fraction C3b du complément. Exp: VIH, virus de la dengue.

**C- Les 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 (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 (manifestations cutanées, articulaires, vasculaires, rénales....)

### **D- Réponse cytotoxique:**

L'activation des LT CD8+ par les antigènes viraux et leur stimulation par l'IL2 vont proliférer sous l'action des différentes cytokines (IL4, IL6, interféron  $\gamma$ ) 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: lors des 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 . D. R

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 développement progressif des lésions caractéristiques de l'hépatite chronique (VHB, VHC)

## **V- FACTEURS INFLUENÇANTS LA PATHOGENÈSE**

### **A- Facteurs liés au virus**

**1- Quantité de virus:** plus la quantité de virus est importante, plus la probabilité de développer 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 inférieur 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 entraînent une destruction rapide de la cellule infectée qui est un élément important de la virulence. La destruction cellulaire entraîne une nécrose qui compromet le fonctionnement de l'organe exp : polio = paralysie, Herpes : encéphalite. D'autres virus entraînent une infection cellulaire prolongée, exp: rubéole

#### 4- Échappement du virus à la réponse immunitaire

**Latence:** dans ce cas, les antigènes viraux ne s'expriment pas dans la cellule infectée : absence de réponse immunitaire.

**Variabilité génétique :** les variants ne sont pas reconnus par les ACs neutralisants, exp: VHC, VIH, et la grippe:

- **Dérive «drift»:** phénomène constant d'accumulation de mutations. Variation d'1%/an de la séquence des AA de l'HA.

- **Cassure «shift »:** phénomène de réassortiment avec émergence d'un nouveau sous-type. Inhibition de l'expression des molécules du CMH Les molécules de la classe I et II : 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 anti-rétroviraux** Des souches résistantes aux antiviraux peuvent apparaître au cours du TRT rendant ce dernier inefficace.

#### B- Facteurs liés à l'hôte

Les défenses immunitaires: lutter contre l'infection

- Immunité acquise : spécifique ( production d'ACs et cellules cytotoxiques) •
- L'immunité innée : non spécifique (barrière cutanéomuqueuse, cellules phagocytaires, NK, interférons+++ ) s'associe à la 1 ère pour l'élimination du virus. Parfois la RI n'aboutit pas et les mécanismes immuno pathologiques sont responsables de l'action pathogène du virus

#### VII- Infections virales et déficits immunitaires: Immunodépression:

- **Primitive** : anomalies génétiques
- **Secondaire** : TRT immunosuppresseur, chimiothérapie, VIH

**Déficits de l'immunité à médiation cellulaire :** joue un rôle important dans l'immunité antivirale.

fait intervenir les lymphocytes T cytotoxiques qui détruisent les cellules infectées par le virus. les déficits de l'immunité à médiation cellulaire favorisent les infections virales sévères . Exp: Herpesviridae persistent à l'état latent et en cas de déficit immunitaire il y a réactivation qui peut être cliniquement sévère.

**Déficits de l'immunité à médiation humorale** fait intervenir les LB sécréteurs des Acs Les déficits de cette immunité 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 nouveau-né : herpès, varicelle, entérovirus

#### Déficits immunitaire d'origine virale

Certains virus sont associés à des déficits immunitaires modérés et transitoires : CMV, virus de la rougeole,

Le VIH entraîne une destruction progressive du système immunitaire entraînant un déficit immunitaire majeur. Le VIH infecte les LT CD4+, les monocytes/macrophages et les cellules dendritiques dans les organes lymphoïdes; ceci aboutit en quelques années à la destruction du système immunitaire

## **IX- 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 la production d'anticorps ou de cellules cytotoxiques par les antigènes viraux 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)