

## les herpesviridae

### INTRODUCTION:

Les *Herpesviridae*, grands virus enveloppés à ADN ; .

Le mot herpes vient du grec herpein qui veut dire accroche de façon permanente.

. Environ 100 espèces d'Herpesvirus ont été isolées dont huit virus humains connus.

### I / GENERALITES SUR LES HERPESVIRIDAE:

#### A. classification:

Dans la famille des Herpesviridae, les virus ont été classés en 3 sous familles sur la base de leurs propriétés biologiques :

**Alphaherpesvirinae** : regroupe les genres :

- Simplexvirus: herpes simplex type 1 (HSV1) herpes simplex type 2 (HSV2)
- varicellovirus : virus de la varicelle et du zona (VZV). Ce sont des virus qui peuvent établir une infection latente dans les ganglions nerveux sensitifs

**Betaherpesvirinae** : contenant les genres :

- cytomégalovirus : cytomégalovirus (CMV)
- roseolovirus : herpes virus hominis 6 (HHV6) herpes virus hominis 7 (HHV7), leur diffusion est lente. Ces virus peuvent établir une infection latente dans les glandes sécrétoires, le système réticulaire, les reins

. **Gammaherpesvirinae** :

- lymphocryptovirus : virus Epstein-Barr (EBV)
- rhadinovirus : herpesvirus hominis 8 (HHV8) spécifiques des lymphocytes T et B dans lesquels ils peuvent induire des infections latentes ou lytiques.

### B.STRUCTURE GENERALE

Il s'agit de virus de grande taille (150 à 300 nm). Leur structure commune comprend :

1. Génome : une molécule d'ADN de grande taille, bicatenaire et enroulé autour de protéines basiques, l'ensemble constituant le nucléoïde ou core.

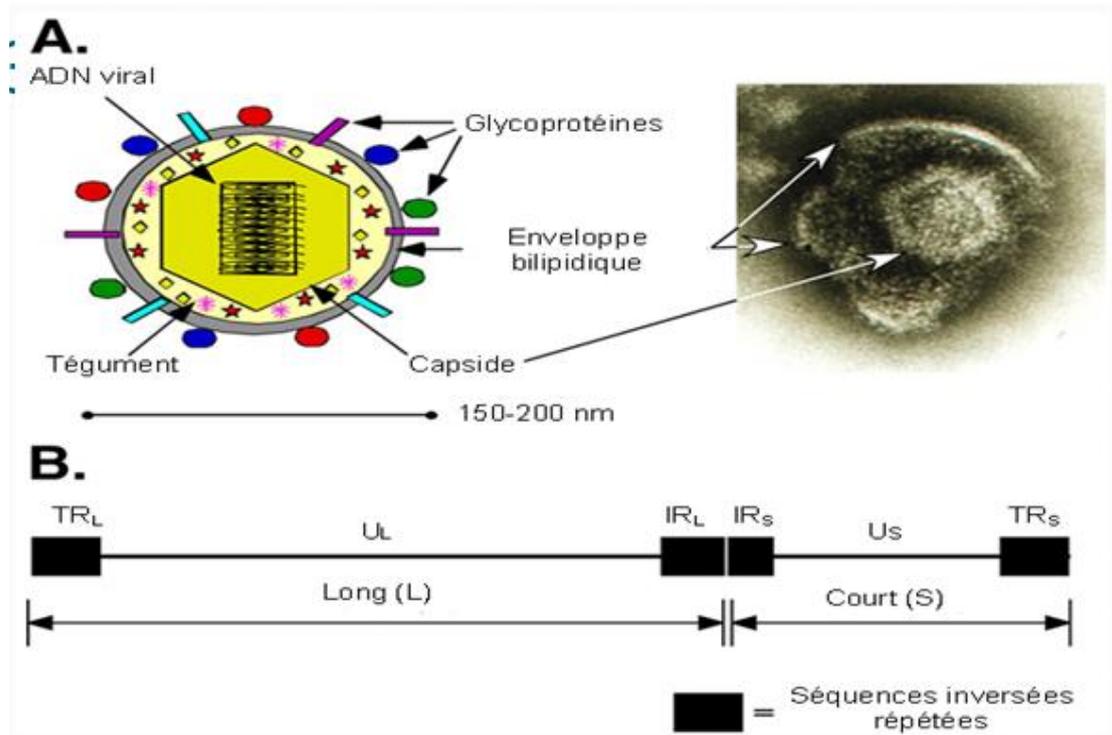
il comporte pour la plus part des virus des séquences répétées terminales et ou internes.

2. la capsid : icosaédrique de 100nm de diamètre et formée de 162 capsomères.

3. un tégument : constitué par une couche phosphoprotéiques située entre le core et l'enveloppe.

4. une enveloppe : dérivée des membranes cellulaires (nucléaires) dans lesquels viennent s'insérer des glycoprotéines virales . L'enveloppe est donc source de fragilité virale, elle est sensible aux solvants, détergents, désinfectants, PH extrêmes et à la chaleur Ce sont donc des virus qui ne sont pas retrouvés dans le milieu extérieur et

dans les selles, ils sont transmis par contact interhumains intimes, oraux ou sexuels à l'exception du VZV qui est à transmission aérienne.



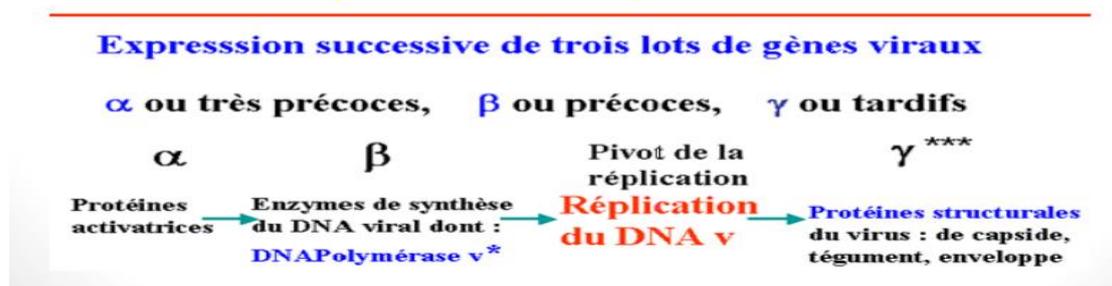
### C. CYCLE DE MULTIPLICATION:

La multiplication des herpesviridae est entièrement intranucléaire.

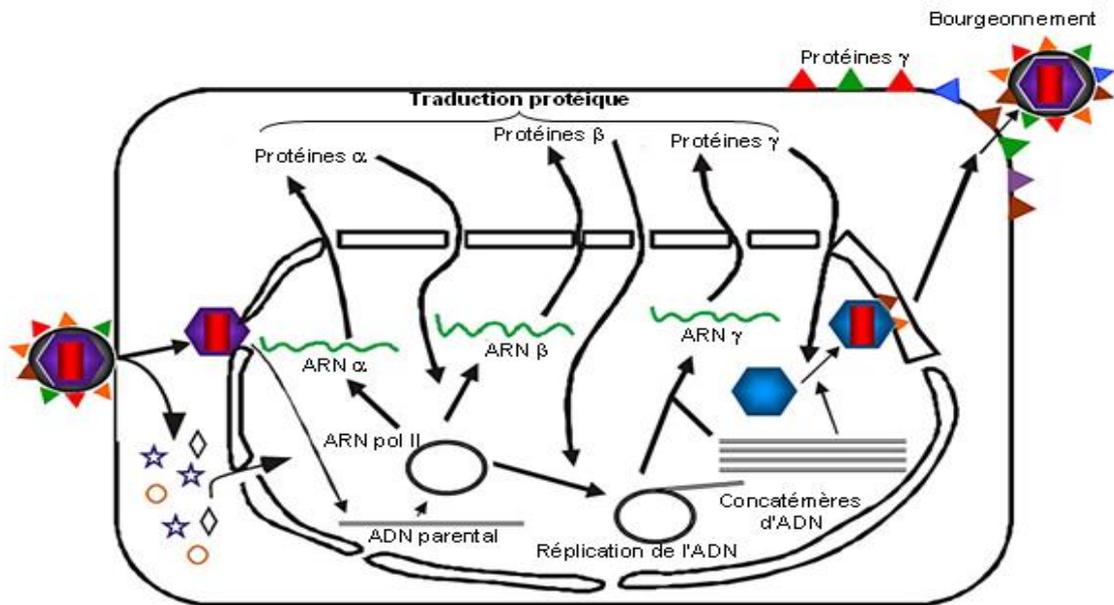
après attachement à la membrane cellulaire (de la cellule cible) par les glycoprotéines virales il s'ensuit une fusion lyse enveloppe virale- membrane cellulaire entraînant la libération de la nucléocapside dans le cytoplasme; et qui se dirige vers le noyau de la cellule où commence la réplication du virus avec expression des gènes viraux selon un mode en cascade en trois phases :

- Expression des gènes viraux très précoces alpha ou IE (immediate early) synthèse de protéines activatrices
- Expression des gènes précoces beta ou E (early) dévolus essentiellement à la réplication du génome synthèse de protéines enzymatiques dont l'ADN polymérase
- Expression des gènes tardifs gamma ou L (late) synthèse de composants protéiques de la capsid et des glycoprotéines d'enveloppe.

#### Réplication des *Herpesviridae*

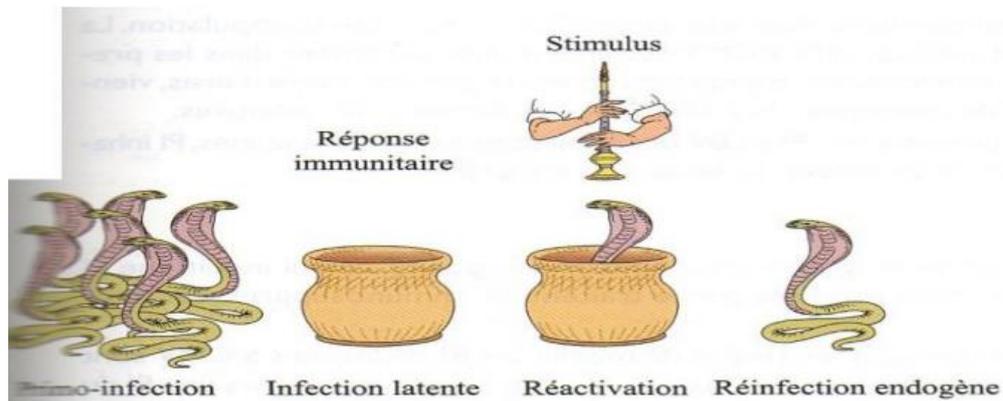


Les virions nouvellement formés sont libérés par bourgeonnement et l'effet cytopathogène aboutit à la destruction de la cellule infectée.



#### D.PHYSIOPATHOLOGIE:

**La latence :** après une primo-infection, ces virus restent tapis dans l'organisme sous forme « dormante », réalisant une « infection latente » qui les soustrait au système immunitaire comme aux antiviraux (camouflage). Les cellules sièges de l'infection latente diffèrent selon les virus. L'infection latente peut se réactiver, donnant alors une réinfection endogène, ce qu'on appelle une récurrence.

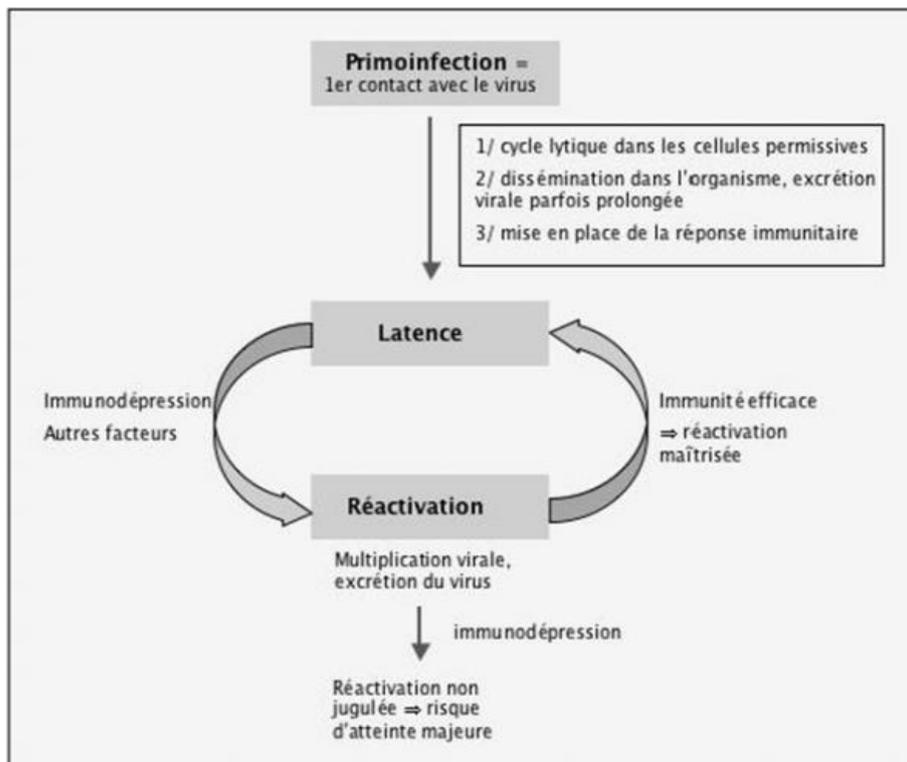


#### Déroulement des infections à herpesviridae

## Site d'établissement de la latence des différents virus

HSV	Corps cellulaire des neurones des ganglions sensitifs : ganglion de Gasser pour HSV-1, ganglions sacrés pour HSV-2
VZV	Neurones et cellules gliales satellites des ganglions sensitifs rachidiens et des paires crâniennes
CMV	Cellules CD34 de la moelle, monocytes-macrophages, cellules endothéliales
EBV	Lymphocytes B mémoires
HHV-6	Monocytes-macrophages, cellules épithéliales
HHV-7	Cellules mononucléées du sang périphériques, cellules épithéliales
HHV-8	Lymphocytes B

## Sites cellulaires de l'infection latente



## HERPES SIMPLEX VIRUS

**A.EPIDEMIOLOGIE ET TRANSMISSION :** les HSV sont strictement humains et leur réservoir est constitué par les sujets infectés qui abritent le virus sous forme latente

- une excrétion intermittente orale ou génitale est possible permettant la transmission interhumaine du virus par contact intimes.

- la séroprévalence de HSV1 est élevée (70 – 80 % des adultes)

- l'épidémiologie de l' HSV2 est en relation avec une transmission sexuelle.

### **B-POUVOIR PATHOGENE:**

#### 1) Herpes oral

- Primo-infection : le plus souvent asymptomatique, mais peut être à l' origine de gingivostomatite herpétique. - HSV1++++, possible HSV2

- après primo-infection : infection latente dans ganglion de Gasser - réactivations asymptomatiques (excrétion salivaire du virus) ou symptomatique (herpes labial),

- ces réactivations sont le plus souvent favorisé par : fièvre, exposition au soleil, fatigue, période prémenstruelle.

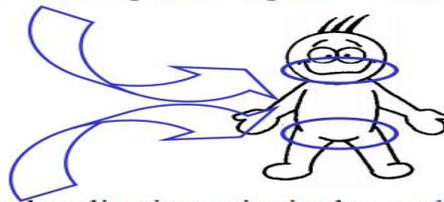
#### 2) Herpes génital

- asymptomatique dans la plus part des cas, mais quand il est symptomatique il se traduit par la présence de vésicules douloureuses

2 types d'HSV :

\* **HSV type 1** : localisation principale = **cavité orale**

primo-infection précoce, porte d'entrée = oropharynx



\* **HSV type 2** : localisation principale = **sphère génitale**

primo-infection après puberté, transmission par contacts sexuels

#### 3) Herpes néonatale

- la transmission materno-fœtale survient en majorité lors de l'accouchement : passage par la filière génitale infectée

- peut être à l' origine de : embryopathie, atteinte poly viscérale, ou de méningo-encéphalite.

#### 4) formes graves

- herpes oculaire (kératite, uvéite), eczéma herpétisé du nourrisson, méningo-encéphalite herpétique (forme rare mais grave à HSV1), infections herpétiques de l'immunodéprimé (formes cutaneomuqueuses extensives, atteintes viscérales)

### D- DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE

le diagnostic est le plus souvent clinique, les principales indications au diagnostic virologique sont :

- herpes génitale si primo-infection ou femme enceinte. - herpes néonatal - infection du sujet immunodéprimé -formes graves

1) Diagnostic direct: le prélèvement doit se faire sur des lésions récentes à l'écouvillon et le transport se fera sur un milieu spécifique.

- culture cellulaire : isolement du virus par inoculation à des cellules in vitro et observation d'un ECP qui le plus souvent est rapide (2-6 j), mais on peut détecter les Ag viraux très précoces ou précoces par immunomarquage en 24h.

- détection de l'ADN viral par PCR , examen primordial appliqué au LCR pour le diagnostic de l'encéphalite herpétique

- immunocytodiagnostic par immunofluorescence ou immunoperoxydase ou détection d'Ag par ELISA à l' aide d' Ac monoclonaux spécifiques.

2) Diagnostic indirect la sérologie est peu utilisée en pratique car la séroprévalence est élevée dans la population générale. peut être utile en cas de primo-infection elle se fait par technique ELISA.

### E- TRAITEMENT

-aciclovir : analogue nucleosidique à action virostatique - existe en application : locale (herpes cutané), par voie orale (traitement des récurrences génitales), par voie intraveineuse (formes graves).

## VIRUS VARICELLE ZONA

### A. EPIDEMIOLOGIE ET TRANSMISSION

- le VZV est le même virus qui donne la varicelle en primo infection et le zona lors de la résurgence.
- c'est un virus ubiquitaire dont la séroprévalence est très élevée
- c'est l'Herpesvirus le plus contagieux, il se transmet :
  - \* à partir des vésicules cutanées
  - \* inhalation des gouttelettes respiratoires du sujet infecté
  - \* au fœtus par passage transplacentaire.

### B. POUVOIR PATHOGENE

1) Physiopathologie : la transmission du virus se fait par les sécrétions respiratoires, il se multiplie dans un premier temps localement dans les voies respiratoires et les ganglions lymphatiques s'ensuit une virémie primaire entraînant la réplication du virus dans le foie et la rate suivie d'une virémie secondaire par transport par les cellules mononuclées vers la peau et les muqueuses c'est la phase éruptive .

après cette primo-infection ,une infection latente s'installe à vie dans les ganglions nerveux sensitifs crâniens et rachidiens. Lors d'une dépression locale de l'immunité le virus se multiplie et se dirige par voie nerveuse vers le territoire cutané correspondant donnant alors le zona.

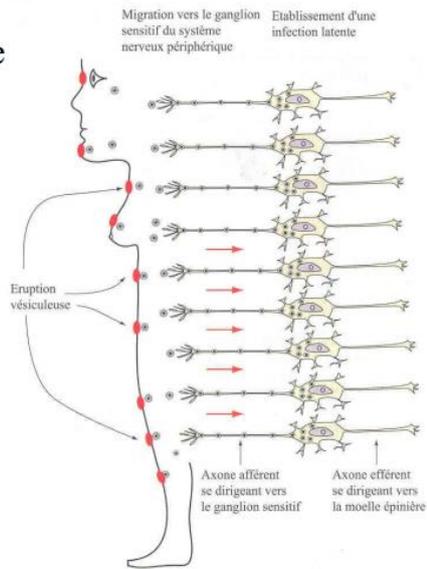
2) manifestations cliniques - la varicelle :

- incubation 14 jours (9-20 j)
- phase d'invasion brève (fièvre, malaise général)
- Phase d'état : éruption généralisée débutant sur le tronc. Très prurigineuse.
- le zona : infection localisée correspondant à une réactivation du virus, ne survient en général qu'une fois dans la vie. Bénigne

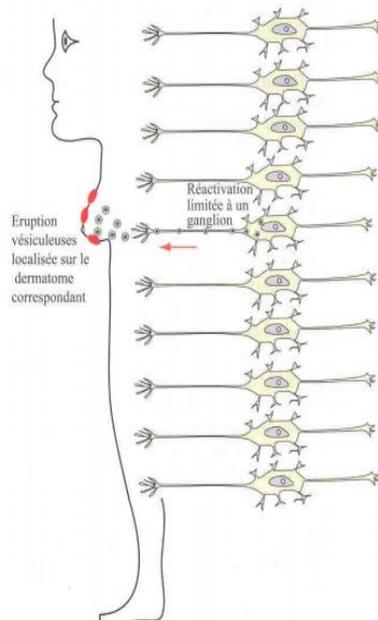


Varicelle :  
éruption généralisée

## Latence



## Réactivation => zona



## C.DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE

- 1) Culture cellulaire: possible mais longue
- 2) Recherche d'antigènes viraux par IF directement sur les produits de grattage des lésions cutanées
- 3) Détection du génome virale par PCR
- 4) Diagnostic indirect par recherche d'Ac spécifiques et se fait soit par IF indirect ou par ELISA

## **D- TRAITEMENT ET PREVENTION**

-Traitement : il est surtout symptomatique pour la varicelle (désinfection des lésions) et parfois un traitement antiviral par l'acyclovir essentiellement dans les formes compliquées des sujets immunodéprimés; en cas de zona ophtalmique et zona chez les sujets de plus de 50 ans.

## **CYTOMEGALOVIRUS**

### **A. EPIDEMIOLOGIE**

- c'est un virus ubiquitaire dont la séroprévalence est très élevée pouvant atteindre les 100% dans la population adulte

- La transmission se fait par contact répétés, rapprochés : \*enfants en crèche \*transmission par voie sexuelle \* transmission nosocomiale par transfusion ou greffe d'organe \* transmission verticale de la mère au fœtus in utero, au nouveau-né lors de l'accouchement ou lors de l'allaitement

### **B . POUVOIR PATHOGENE :**

1) Physiopathologie :

- Primo-infection : infection généralisée typique, le virus étant véhiculé dans le sang par les polynucléaires et le tropisme tissulaire est large d'où son excrétion dans de nombreux liquides biologiques (urines, sang, larmes spermes, sécrétions génitales, lait)

- La latence virale a lieu dans les cellules mononuclées - Les réactivations sont liées à une baisse de l'immunité .

2) Manifestations cliniques :

- chez l'immunocompétent : la primo infection est souvent asymptomatique et dans 10% des cas peut donner un syndrome mononucléosique

- Sujet immunodéprimé : dissémination est plus importante et peut aboutir à une atteinte tissulaire (rétinite, colite, pneumopathie)

- Transmission maternofoetale : une séroconversion lors de la grossesse peut entraîner une infection du fœtus pouvant avoir comme conséquence clinique : la maladie des inclusions cytomégaliq ues (atteinte pluri viscérales avec microcéphalie, ictère, entraînant soit un décès dans 10 à 20% des cas ou séquelles neurosensorielles)

### **C- DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE :**

1) Indications :

- détermination du statut immunitaire avant une greffe d'organe
- diagnostic d'une primo infection (femme enceinte)
- diagnostic d'une infection congénitale chez l'immunodéprimé

## 2) Diagnostic direct

- cultures cellulaires inoculation des prélèvements biologiques dans des cellules permissives MRC5 avec détection des Ag viraux par IF .
- détection du génome viral par PCR (dans liquide amniotique)

## 3) Diagnostic indirect : sérologie

- détection des IgG permettant de déterminer le statut immunitaire et le suivi d'une séroconversion
- détection des IgM diagnostic d'une primo-infection et recherche chez le nouveau né
- l'avidité des IgG.

**D- TRAITEMENT** 2 Médicaments antiviraux : ganciclovir et le foscarnet donnés dans les infections graves chez l'immunodéprimé mais ces médicaments ont des effets indésirables très sérieux.

## EPSTEIN-BARR VIRUS

### A .EPIDEMIOLOGIE ET TRANSMISSION

- transmission par la salive
- virus ubiquitaire évoluant sur un mode endémique
- la séroprévalence chez l'adulte est supérieur à 90%

### B. POUVOIR PATHOGENE:

1) Physiopathologie L'EBV infecte 2 types de cellules :

- les cellules épithéliales dans lesquelles a lieu un cycle productif entraînant une lyse cellulaire
- les lymphocytes B ou a lieu un état de latence.
- lors de la primo infection le virus se multiplie dans les cellules épithéliales de l'oropharynx, puis va infecter les lymphocytes B , L'EBV est donc l'agent de la MNI. De nombreux antigènes de types différents sont connus pour ce virus .

### C- Manifestations cliniques:

- mononucléose infectieuse : essentiellement chez l' adolescent ou l' adulte jeune la primo infection est souvent asymptomatique ( se traduit par une angine dans la plus part des cas symptomatiques)

- Manifestations malignes liées à l'EBV :

Lymphome de Burkitt : Prolifération lymphoblastique B associé à l'EBV et Carcinome du nasopharynx .

**D- Diagnostic virologique :** recherche d'Ac spécifiques

1 - indirect: sérologique

2- Diagnostic direct

- Pas de cultures cellulaires en routine

- Biologie moléculaire (PCR) : principale technique du diagnostic virologique chez les sujets immunodéprimés

## HHV6 HHV7

### **A. Epidémiologie:**

Les Herpes Virus Humains 6 et 7 sont des virus de reconnaissance assez récente.

- Ce sont des virus ubiquitaires, très répandus dans la population générale puisque la séroprévalence est supérieure à 90% à l'âge adulte.

La primo infection a lieu chez le jeune enfant, à partir de l'âge de 6 mois (qui correspond à la disparition des anticorps maternels).

Pour HHV6, la transmission se fait essentiellement par voie salivaire +++ , ainsi que par les sécrétions respiratoires, le don de sang de tissu ou d'organe, par voie sexuelle.

HHV7 se transmet par voie salivaire +++ et sexuelle.

### **B. Pouvoir pathogène**

- HHV6: La primo-infection est le plus souvent asymptomatique +++. Le tableau clinique le plus classique est l'exanthème subit, ou roséole infantile, ou 6e maladie.

Chez l'immunodéprimé, en particulier sidéen, il peut être responsable de pneumopathies, encéphalites, rétinites.

- HHV7 : Le pouvoir pathogène de HHV7 n'est pas très bien connu, semble proche de celui de HHV6.

### **C. Diagnostic virologique:**

- Le diagnostic virologique, quand il est indiqué (en particulier chez les sujets immunodéprimés), repose sur la détection du génome viral par PCR dans le sang ou dans le LCR.

- Le génome viral peut être détecté dans la salive de sujets immunocompétents en dehors de tout contexte pathologique.

## HHV8

### A. Epidémiologie:

- HHV8 associé au Kaposi identifié en 1994 (maladie de kaposi associée au SIDA).
- Contrairement aux autres membres de la famille des herpes virus, la séoprévalence est faible. La transmission se fait essentiellement par voie sexuelle en Europe du Nord et aux Etats Unis.

En Afrique, il semble que la transmission se fasse également par voie horizontale (de la mère à l'enfant au cours de l'allaitement)

**B. Pouvoir pathogène:** - L'histoire naturelle des infections à HHV8 reste mal connue. Ces cibles cellulaires probables sont les lymphocytes B, les macrophages - HHV8 est associé formellement à des maladies, survenant le plus souvent au cours de l'infection par le VIH : - maladie de Kaposi : Tumeur, qui se manifeste sous forme de lésions dermatologiques à type de macule ou plaque . Des anticorps anti HHV8 sont retrouvés dans 80 à 100% des cas de Maladie de Kaposi. Cette pathologie a presque entièrement disparu avec les associations d'antirétroviraux. -syndrome lymphoprolifératif. C. Diagnostic virologique - Diagnostic indirect : fait appel au sérodiagnostic (actuellement, seule l'IFI est disponible). - Diagnostic direct : Amplification génique par PCR : dans les biopsies pour la maladie de Kaposi, sur les lymphocytes du sang périphérique