

HERPESVIRUS

La famille des Herpesviridae

- Il existe plus de 100 espèces
- Neuf virus ont un intérêt médical
- Huit virus sont strictement humains et un virus du singe (SHV)

On distingue trois sous familles

A -Alphaherpesvirinae:

Genres: Herpes simplex (HSV1 et HSV2)

Varicellovirus (VZV)

B- Betaherpesvirinae:

Genres: Cytomégalovirus (HCMV), Roseolovirus (HHV-6)

C- gammaherpesvirinae:

Genres: Lymphocryptovirus (EBV), Rhadinovirus (HHV-8)

Ce sont des virus fragiles qui se transmettent par contact direct entre les individus. Ils sont responsables d'infections virales latentes et de réactivations. Ces réactivations sont en général asymptomatiques, sauf chez les sujets ayant un déficit de l'immunité à médiation cellulaire, en particulier chez les transplantés, les sujets atteints de SIDA et les sujets atteints de maladies malignes hématologiques.

Herpesvirus	Nom commun (maladie associée)	Sous unité	Taille du génome (kpb)	Siège de la latence
HHV-1	Herpes simplex virus 1 (boutons)	alpha	152	Neurones
HHV-2	Herpes simplex virus 2 (herpes génital)	alpha	152	Neurones
HHV-3	Varicella-zoster virus (varicelle, zona)	alpha	125	Neurones
HHV-4	Epstein Barr virus (mononucléose, lymphome de Burkitt, carcinome du rhinopharynx)	gamma	172	Lymphocytes B
HHV-5	Cytomégalovirus (mononucléose)	bêta	248	Cellules hématopoïétiques
HHV6-A	Roseolovirus	bêta	159	Monocytes
HHV6-B	Roseolovirus	bêta	162	Monocytes
HHV-7	-	bêta	145	Lymphocytes T (CD4 ⁺)
HHV-8	KSHV (<i>Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus</i>) (sarcome de Karposi)	gamma	170	Cellules épithéliales lymphocytes

Tableau 1 : les différents types d'herpesvirus.

Acide nucléique : ADN bicaténaire linéaire (150.000 Pb) avec des répétitions directes inversées.

Capside : symétrie cubique de 150 à 200 nm de diamètre, 162 capsomères

Tégument : assure la jonction entre la capside et l'enveloppe avec une structure fibrillaire.

Il possède une douzaine de protéines

Enveloppe : nature lipidique, origine nucléaire, elle contient une dizaine de protéines : gp B, D, G qui interviennent dans la fixation et la pénétration des virus dans la cellule. Ils jouent un rôle dans l'infectiosité du virus

Sensibles aux solvants organiques et donc virus fragile

Donc ce peplis est thermolabile

Désagrégation dans le TD par action des enzymes

Désagrégations dans le milieu extérieur

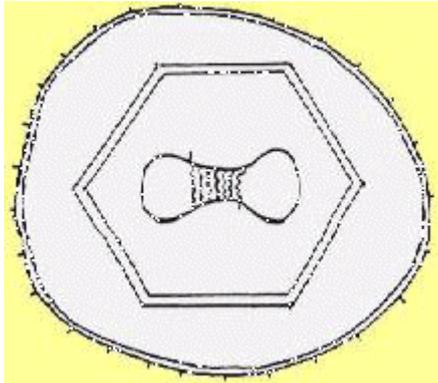
La structure du virus est commune à tous les herpèsvirus

Les herpèsvirus sont des virus à ADN bicaténaire enveloppés (donc fragiles).

La capside icosaédrique, d'un diamètre de 100 nm, comprend 162 capsomères.

La nucléocapside est une protéine en forme de bobine où s'enroule l'ADN.

Diamètre : 150 à 200 nanomètres



La structure de cet ADN est très différente pour chacun des 6 virus.

LES HERPESVIRUS SIMPLEX

I. LES TYPES D'HERPESVIRUS SIMPLEX

A. *HERPESVIRUS SIMPLEX TYPE 1 (oral)*

1. **Primo-infection** La primo-infection a lieu très précocement, vers 1 an (après la disparition des anticorps maternels). Elle est d'autant plus précoce que les conditions socio-économiques sont défavorables.
Dans 90 % des cas, la primo-infection est inapparente.
Sinon, elle se manifeste par une gingivo-stomatite avec fièvre et adénopathies cervicales (qu'il faudra différencier d'une "herpangine", pharyngite vésiculeuse due à des coxsackies A qui guérit spontanément en 8-15 jours).
2. **Résurgence** : Elle se fait par réactivation sous des causes diverses (soleil, froid, règles, émotion) et se localise dans le même territoire que la primo-infection : l'herpès est récidivant.....
3. **Formes sévères** : **Kérato-conjonctivite** : atteinte superficielle de l'épithélium cornéen qui contre-indique formellement l'instillation de collyres corticoïdes : ils favorisent l'extension de la lésion pouvant conduire à la perforation de la cornée.
L'encéphalite herpétique : touchant surtout à l'adulte. Elle peut être due à une infection secondaire. En cas de survie, les séquelles neurologiques sont lourdes.

B. *HESPEVIRUS SIMPLEX TYPE 2 (génital)*

1. **Primo-infection**
En dehors du contexte néonatal, elle a lieu à partir de la puberté, à l'occasion des premiers rapports sexuels
Dans 75 % des cas la primo-infection est inapparente
Sinon, elle se manifeste par des bouquets de vésicules ulcérées siégeant sur le gland, le prépuce, la vulve, le vagin.
2. **Résurgence**: Elle se fait par réactivation sous des causes diverses (soleil, froid, règles, émotion) et se localise dans le même territoire que la primo-infection : l'herpès est récidivant....
3. **Formes sévères** : **l'herpès néonatal** Cette forme est rare (1 à 5 pour 10.000 grossesses) mais grave (mortalité de 80 %).

La mère contracte un herpès génital de primo-infection en cours de grossesse et l'enfant s'infecte à l'accouchement par contact direct avec les lésions (encore qu'une infection par virémie soit possible). Plus rarement, le fœtus est contaminé par voie trans-placentaire ou amniotique. On observe une atteinte polyviscérale (ictère, pneumonie, méningo-encéphalite). HSV 1 étant incriminé dans 1/3 des cas, l'éloignement des herpétiques est souhaitable. L'infection étant souvent due à un contact direct, la césarienne s'impose.

Diagnostic de laboratoire

Direct

1. *Examen direct*

- HSV 1 et 2 : la coloration des produits de grattage de la base des vésicules permet d'observer des cellules ballonisées, une margination de la chromatine et des inclusions éosinophiles intranucléaires (on retrouve le même aspect avec VZ et CMV). La détection d'antigènes viraux à partir de ces frottis est réalisable en quelques heures par immunofluorescence directe à l'aide d'anticorps spécifiques du virus recherché.

1. **Isolement du virus**

- HSV 1 et 2 : les virus cultivent facilement
 - De nombreux types cellulaires permettent l'étude de l'effet cytopathogène (ECP) observable après 48 heures : inclusion intranucléaire éosinophile homogène vitreuse, remplissant le noyau où disparaît le nucléole et où la chromatine se rassemble en mottes le long de la membrane nucléaire (margination de la chromatine).
- Les techniques de biologie moléculaire qui permettent la détection du génome viral (hybridation in situ, PCR) sont réservées, étant donné leur coût, aux cas graves ou difficiles.

Sérologie: L'examen d'un sérum précoce et d'un sérum tardif (prélevé 2 à 3 semaines plus tard) est très utile : on observe une séroconversion, une élévation du taux des anticorps (écart d'au moins 4 dilutions) et la présence d'IgM spécifiques du virus responsable s'il s'agit d'une infection primaire. De nombreuses techniques sont utilisables. Les plus couramment utilisées sont la réaction de fixation du complément (RFC) et surtout les réactions d'immunofluorescence indirecte (IFI) et immuno-enzymatiques (ELISA).

Traitement

5 iodo désoxyuridine (Iduviran) Il s'agit d'un analogue nucléosidique de la thymidine.

Il peut être utilisé localement, en particulier sous forme de collyre dans les herpesviroses oculaires.

adénine-arabinoside (Vidarabine)

Il s'agit d'un inhibiteur compétitif de l'ADN polymérase des herpesvirus qui provoque une distorsion de la double chaîne d'ADN et dont la faible toxicité autorise l'administration par voie intraveineuse au cours des encéphalites. On peut également l'utiliser sous forme de collyre dans les kératoconjunctivites.

acycloguanosine (Aciclovir ou Zovirax) Il s'agit d'un analogue nucléosidique de la guanine qui est un inhibiteur de l'ADN polymérase mais n'agit que dans les cellules dans lesquelles les herpesvirus sont en cours de répllication : elle n'est en effet active que sous forme phosphorylée et, au cours de la phase de répllication, la thymidine kinase capable de phosphoryler cette

molécule est produite en forte quantité par le virus. L'affinité pour la thymidine kinase virale étant beaucoup plus élevée que pour la thymidine kinase cellulaire, cette molécule peut donc être administrée à des doses thérapeutiques non toxiques.

Les mutants HSV déficitaires en thymidine kinase (TK-) résistent à l'action de cette molécule.

phosphonoformate (Foscarnet) Les mutants TK- sont responsables de manifestations graves chez les patients immunodéprimés. On a alors recours à d'autres molécules, telles le Foscarnet^R, molécule très toxique qui agit en déplaçant l'équilibre de la réaction de polymérisation de l'ADN.

VIRUS DE LA VARICELLE ET DU ZONA

C'est le même virus : un zona de l'adulte peut initier une épidémie de varicelle chez l'enfant.

Une varicelle peut être à l'origine d'un zona chez un adulte peu immunisé.

Diagnostic de laboratoire

Le tableau clinique est souvent évident. Le recours au diagnostic biologique n'a donc lieu qu'en cas de formes graves, surtout chez les immunodéprimés ou pour déterminer le statut immunitaire vis-à-vis du virus des sujets à risque (leucémiques, immunodéprimés, enfant sous corticoïdes, femmes enceintes).

- L'isolement du virus par culture cellulaire est possible, mais long. On lui préfère la recherche des antigènes viraux par immunofluorescence directe sur les produits de grattage des lésions cutanées.
- La recherche d'anticorps spécifiques se fait par RFC et surtout par immunofluorescence indirecte et E.L.I.S.A.

Prévention et traitement

Prévention

- Les gamma globulines de convalescents de zona (ZIG) sont fournies par les CRTS (les immunoglobulines standard ont très peu d'anticorps spécifiques) et ne sont utilisées que dans le cadre de la **PREVENTION de la varicelle** chez les sujets à risque. Elles doivent, pour être efficaces en cas d'infection, être injectées dans les 72 heures suivant le contact.
- Un vaccin vivant atténué administrable par voie cutanée a récemment été produit. Il génère une séroconversion dans 80 à 100% des cas.

Traitement

- Le traitement de la varicelle est surtout symptomatique (désinfection des lésions et prescription d'anti-prurigineux). Dans le cas du zona, des antalgiques sont prescrits pour atténuer les douleurs (algies post-zostériennes fréquentes).
- Un traitement antiviral est parfois nécessaire (formes graves) : il fait appel à la vidarabine et à l'acycloguanidine.

CYTOMEGALOVIRUS

Diagnostic de laboratoire

Diagnostic cytologique

Recherche de l'effet cytopathogène : recherche des cellules géantes dans le sédiment urinaire, les sécrétions bronchiques, les liquides amniotiques, les liquides de lavage broncho-alvéolaires, les biopsies d'organes... après coloration (cellules dont le noyau contient une vaste inclusion en "oeil de chouette" avec margination nette de la chromatine) ou recherche des antigènes viraux par immunofluorescence directe à l'aide d'anticorps spécifiques marqués.

1. **Isolement du virus : difficile**

Il ne peut se tenter que sur cellules fibroblastiques humaines.

Le CMV cultive lentement (8 à 15 jours).

C'est une méthode sensible mais très lourde, qui dépend de la rapidité d'inoculation ; un isolement positif doit être discuté puisque l'excrétion accompagne des résurgences cliniquement inapparentes.

Recherche du génome viral: La recherche de l'ADN viral par hybridation in situ ou par PCR n'est pas réalisée en routine.

Techniques immunologiques

Sur sérum précoce et tardif à la recherche d'une séroconversion, d'une séro-élévation ou d'IgM spécifiques. Ces réactions peu sensibles sont de plus en plus abandonnées au profit des réactions suivantes.

Immunofluorescence indirecte

L'antigène est constitué par les cellules fibroblastiques inoculées par le CMV. On met en contact avec le sérum à étudier puis on visualise l'union Ag-Ac à l'aide d'un sérum anti-IgG ou anti-IgM humaines marqué à la fluorescéine.

Réactions immuno-enzymatiques (E.L.I.S.A) : L'antigène (extrait soluble d'une culture de CMV) est fixé sur les parois des puits d'une plaque de polystyrène. On met en contact avec le sérum à étudier puis on ajoute un sérum anti-IgG ou anti-IgM humaines marqué par un enzyme. L'addition du substrat de l'enzyme est alors suivie de sa dégradation qui se manifeste par une coloration dont la densité optique est proportionnelle à la quantité d'enzyme (donc de complexes Ag-Ac) présents dans le milieu.

Prévention et traitement

En cas de transfusion, les sujets à risques (femmes enceintes, immunodéprimés, receveurs de greffes, splénectomisés, surtout s'ils sont séronégatifs) ne doivent recevoir que du sang séronégatif (CMV-) ou déleucocyté.

Pour les infections systémiques, l'antiviral le plus utilisé est le GANCICLOVIR ou DHPG (dihydroxy-propoxyméthyl-guanine), qui est un analogue nucléosidique de la guanine.

LE VIRUS D'EPSTEIN-BARR (EBV)

En 1958, un chirurgien anglais, Dennis Burkitt, revient d'un séjour en Ouganda avec la description d'un lymphome endémique siégeant au niveau du maxillaire supérieur de jeunes enfants noirs : le lymphome de Burkitt.

L'hypothèse que ce lymphome soit induit par un virus amène Epstein et Barr à tenter l'isolement d'un virus à partir de la tumeur : aucun virus n'est démasqué.

En 1964, les deux chercheurs tentent l'impossible : jusqu'ici aucune culture de cellule lymphocytaire n'a pu être réalisée. Les lymphocytes du lymphome sont devenus immortels et cultivent. Un virus est isolé : le virus d'Epstein-Barr.

En 1966, Henle utilise ces lymphocytes comme source d'antigène et constate que :

- le virus est antigéniquement différent des autres herpesvirus,
- 80 % des américains ont des anticorps anti-EBV

Primo-infection

Presque toujours inapparente (précoce dans les pays pauvres)

Chez l'adolescent, la primo-infection est la Mononucléose Infectieuse (MNI) : c'est une maladie lympho-proliférative bénigne.

L'incubation est longue : 30 à 50 jours

L'affection se caractérise par l'apparition des signes cliniques suivants :

- ASTHENIE
- FIEVRE
- ADENOPATHIES CERVICALES
- PHARYNGITE
- CEPHALEE
- SPLENOMEGALIE
- ERUPTION

L'exanthème est quasiment certain si le sujet reçoit de l'ampicilline (il s'agit d'une réaction d'intolérance qui n'est pas de nature immunologique)

La rupture de la rate est une complication possible.

I. Résurgence

Elle est silencieuse et se traduit uniquement par une excrétion oro-pharyngée du virus qui peut contaminer un sujet séronégatif.

II. Pathogénie de l'infection

Le virus pénètre par la voie respiratoire.

C'est un virus fragile et le contact infectieux doit être étroit (c'est la maladie du baiser profond...)

Le virus se multiplie localement dans les ganglions lymphatiques (il est présent dans la salive).

La phase virémique permet ensuite au virus de se fixer aux lymphocytes B.

Dans les lymphocytes B :

VIRUS	Noyau	Protéines précoces	Capside
Ag	EBNA (EB nuclear Ag)	EA (early Ag)	VCA (viral capsid Ag)
Ac	3	2	1

- Les cellules qui fabriquent l'antigène VCA meurent (le cycle du virus est complet) et libèrent l'antigène qui devient accessible aux cellules immuno-compétentes.
- Les cellules transformées n'expriment que l'antigène EBNA et ne meurent que plus tardivement sous l'action de la réponse immunitaire à médiation cellulaire.
- L'antigène EA provoque une production fugace d'anticorps. Les deux autres antigènes provoquent une production durable (toute la vie).
- Les lymphocytes infectés ont à leur surface un antigène viral contre lequel a lieu une réponse immunitaire à médiation cellulaire : les lymphocytes T détruisent les lymphocytes infectés, stimulent la production d'anticorps et sont responsables de l'apparition des signes cliniques de la maladie.

Diagnostic de laboratoire

Recherche des anticorps hétérophiles

- Ces anticorps IgM ont la propriété d'agglutiner les hématies de mouton, de cheval et de boeuf.
- Leur dépistage est possible par la recherche sur lame d'une agglutination des hématies de cheval formolées : c'est le MNI test.

Recherche des anticorps spécifiques

- Les premiers anticorps à apparaître sont les IgM anti-VCA. Apparaissent ensuite successivement les IgG anti-VCA puis les anticorps anti-EBNA et enfin, bien qu'inconstamment, les anticorps anti-EA. Dans la pratique, la recherche des anticorps anti-VCA suffit à poser le diagnostic de maladie évolutive et la recherche combinée des anticorps anti-VCA et EBNA à poser le diagnostic d'une infection ancienne caractérisée par la présence d'anticorps résiduels.
- La recherche de ces anticorps se fait surtout par immunofluorescence indirecte sur cellules infectées par l'EBV et prélevées à différents stades de l'infection. Les réactions immuno-enzymatiques commencent à se développer.

LE 6^{ème} HERPESVIRUS HUMAIN

L'infection par HHV6, virus lymphotrope Primo-infection

La transmission du virus se fait par l'intermédiaire de la salive. La contamination a lieu très tôt au cours de la vie (70% des enfants de moins de 4 ans ont des anticorps spécifiques). Dans la majorité des cas, la primo-infection est inapparente. Sinon, elle se manifeste par une hyperthermie (3 à 4 jours) qui peut occasionner des convulsions suivie d'une défervescence et d'un exanthème subit rubéoliforme (1 à 2 jours) siégeant sur le tronc et le cou : c'est la "6e maladie infantile" (ou roséole).

Résurgence

Elle est inapparente. Après la primo-infection, le virus persiste dans l'organisme puisque son génome est détecté dans les glandes salivaires, lymphocytes et les monocytes de nombreux sujets sains.

Formes sévères: Il n'en existe pas. L'évolution est toujours favorable.

Pathogénie de l'infection

Les virus sont fragiles et ne se propagent donc que par contact direct.

L'HHV6 est lymphotrope et fréquemment détecté dans les glandes salivaires dont les sécrétions assurent la propagation du virus.

Diagnostic de laboratoire

L'extrême bénignité de l'infection par HHV6 explique que ce diagnostic ne soit qu'exceptionnellement pratiqué

La recherche du virus à partir des lymphocytes sanguins. Elle peut être positive en dehors de la phase de primo-infection et est donc d'un faible apport pour diagnostiquer une infection évolutive récente. Les techniques de biologie moléculaire permettent la détection du génome viral (hybridation in situ, PCR).

Traitement

La sensibilité de HHV6 aux antiviraux est plus proche de celle du CMV que des HSV1 et 2 : Si un traitement s'avérait nécessaire, on pourrait utiliser :

dihydropropoxyméthylguanine (Ganciclovir^R)

Efficace si le virus est en phase de multiplication, pas s'il est à l'état latent.

Toxicité hématologique et sur le sperme.

phosphonoformate (Foscarnet) .

L'HHV-7, proche de l'HHV-6, est "orphelin" de maladie dans l'état actuel de nos connaissances.

L'HERPÈS VIRUS HUMAINS type 8 (HHV-8)

Identifié initialement par des fragments de séquence génomique, ce dernier herpèsvirus apparaît proche du virus Epstein-Barr. Il est associé au sarcome de Kaposi, que celui-ci soit ou non associé à l'infection à HIV. Il est mis en évidence par PCR. On le trouve dans deux maladies lymphoprolifératives rares : le lymphome diffus des séreuses et la maladie Castleman. Ces associations évoquent le rôle causal du virus dans ces maladies. Ce virus semble, pour une part du moins, transmis par voie sexuelle.

Sa prévalence est de l'ordre de quelques % dans nos régions alors qu'il est beaucoup plus fréquent en Afrique (prévalence de 50 % en Ouganda, avec acquisition avant la puberté). Chez le receveur de greffe de rein, sa réactivation du fait de l'immunodépression est cause de sarcome de Kaposi.