

## GÉNÉRALITÉS SUR LES HERPESVIRIDÆ (VIRUS HERPÉTIQUES)

La famille des *Herpesviridae* comporte près de 120 herpèsvirus. Les 8 herpesvirus strictement humains sont répartis dans les 3 sous-familles des *Herpesviridae*

- Le virus de l'herpès, ou herpès simplex virus (HSV), de type 1 ou de type 2 (HSV-1 ; HSV-2).
- Le virus de la varicelle et du zona ou herpesvirus varicellæ (VZV)
- Le cytomégalovirus (CMV)
- Le virus EPSTEIN-BARR ou virus E-B (EBV)
- Les 6ème, 7ème et 8ème herpesvirus humains (HHV-6, HHV-7 et HHV-8)

Ces virus ont en commun certains caractères. Ce sont des virus à DNA de poids moléculaire élevé codant donc un grand nombre de protéines (une centaine).

Ils ont une capsidie icosaédrique faite de 162 capsomères.

Ils ont un péplos ou enveloppe, dérivé de la membrane nucléaire.

En effet, l'encapsidation du DNA viral à l'intérieur de la capsidie se fait dans le noyau puis le virus quitte le noyau par bourgeonnement de la membrane nucléaire modifiée par l'adjonction de glycoprotéines virales. L'ECP des herpesviridæ, quand il existe (HSV, VZV, CMV), consiste donc en modification du noyau.

La réplication du DNA viral est assurée par une DNA polymérase virale, cible des antiviraux actuellement disponibles. Les HSV et le VZV ont de plus une thymidine kinase virale, le CMV et l'HHV-6 une phosphotransférase qui phosphorylent les nucléosides naturels ou les nucléosides synthétiques antiviraux.

Enfin le péplos est très fragile. D'où une transmission inter-humaine directe nécessitant des contacts étroits, intimes.

Certains de ces virus ont un pouvoir cancérigène, dans des conditions particulières.

Après primo-infection, ces virus herpétiques restent tapis dans l'organisme sous forme "dormante" réalisant une "infection latente" qui les soustrait au système immunitaire comme aux antiviraux (camouflage). Ainsi, ces virus qu'on ne peut éradiquer deviennent après la primo-infection des constituants de notre organisme. L'infection latente peut se réactiver, donnant alors une réinfection endogène, appelée récurrence. Les récurrences sont l'occasion d'une excrétion virale, souvent asymptomatique, assurant l'infection de nouveaux hôtes. Quant au siège de l'infection latente, pour les HSV-1 et 2 et le VZV "dermoneurotropes", il s'agit du ou de ganglion(s) sensitif(s) du territoire de la primo-infection. Pour les autres herpesviridæ humains qualifiables de leucotropes, il s'agit des cellules immunes.

### 1 LES VIRUS DE L'HERPÈS, OU HERPES SIMPLEX VIRUS

Les herpès simplex virus type 1 et type 2 (HSV-1, HSV-2) sont des virus dermoneurotropes donnant après la primo-infection une infection latente dans le ganglion sensitif du territoire de la primo-infection. C'est le ganglion de Gasser après primo-infection orale par HSV-1, les ganglions sacrés après primo-infection génitale par HSV-2. A partir de ces sites d'infection latente peuvent survenir des réactivations conduisant à des poussées d'herpès récurrent (ou récidivant) ou à des excrétions asymptomatiques de virus dans la salive ou les sécrétions génitales. Cela assure la dissémination de l'infection aux sujets réceptifs

**Manifestations habituelles des infections à HSV-1****A. Primo-infection**

C'est vers 6 mois à un an, après la perte des anticorps maternels, que la plupart des sujets s'infectent par HSV-1 à partir de l'excrétion salivaire d'un sujet de l'entourage. Des études sérologiques ont prouvé que le plus souvent cette PRIMO-INFECTIION orale est inapparente. Ce n'est que chez 10 à 15 % des sujets qu'elle donne des manifestations cliniques : une gingivo-stomatite faite de vésicules multiples sur la muqueuse buccale et sur les lèvres. Il s'y associe habituellement de la fièvre et des adénopathies cervicales, parfois une virémie.

Cette primo-infection suscite une réponse immunitaire locale et générale avec l'apparition d'anticorps dans le sang circulant (séroconversion) et dans les sécrétions buccales.

**B. Récurrence**

Après la guérison de cette primo-infection, le virus peut être excrété dans la salive de façon intermittente. Surtout il peut, chez un pourcentage notable de sujets, donner des RECURRENCES, dans le même territoire que la primo-infection. Ces récurrences se font malgré la présence d'anticorps. L'infection est plus limitée que durant la primo-infection : a type de bouquet de vésicules sur le bord des lèvres : c'est l'herpès labial récidivant. Il existe également des récurrences inapparentes cliniquement, se limitant à une excrétion salivaire asymptomatique d'HSV-1.

**C. Latence**

Entre la primo-infection et la ou les récurrences, le virus reste LATENT dans l'organisme au niveau du ganglion de GASSER. La réactivation se fait par des stimuli divers comme la fièvre, certaines infections bactériennes, les règles la grossesse ; les rayonnements ultraviolets, les émotions et le stress pour l'herpès labial. Les récurrences peuvent être très fréquentes.

**L'Herpès Simplex Virus Type 2 (HSV-2)**

L'HSV-2 est présent dans les sécrétions génitales et c'est surtout lors des premiers rapports sexuels que survient la primo-infection. La primo-infection est asymptomatique dans 2/3 des cas, manifeste dans l'autre tiers sous forme de vésicules sur les organes génitaux ; ulcérées et douloureuses. Cette primo-infection à HSV-2 s'accompagne souvent de fièvre, d'adénopathies inguinales. L'herpès génital est une infection sexuellement transmissible.

Les récurrences sont moins intenses que la primo-infection, l'HSV-2 reste latent dans les ganglions sacrés. C'est de là que viennent les poussées d'herpès génital récidivant mais aussi une excrétion asymptomatique intermittente de virus rendant le sujet potentiellement contagieux, même en l'absence de lésions.

Quatre infections graves à HSV-1/2

**A. L'herpès oculaire**

Il peut s'agir d'une conjonctivite suivie de kératite avec ulcère dendritique pathognomonique de l'herpès oculaire. C'est une infection grave, car les lésions de la cornée peuvent laisser une cicatrice fibreuse opaque pouvant aboutir à une cécité. Ne pas donner un collyre aux corticoïdes car risque de perforation de la cornée.

**B. L'herpès néo-natal**

L'infection du nouveau-né vient presque toujours d'un herpès génital maternel avec contamination de l'enfant au passage dans la filière génitale maternelle infectée. Dans les 2/3 des cas, l'herpès maternel est asymptomatique, révélé par l'herpès du nouveau-né.

Les formes graves dominant et sont de 2 types : 1) l'infection disséminée à tous les organes, 2) l'infection localisée au système nerveux central.

la mortalité sans traitement est de 50 % avec des séquelles neuropsychiques graves chez 50 % des survivants.

Le traitement de l'herpès néonatal déclaré ou même simplement soupçonné est l'administration par perfusion intraveineuse d'acyclovir à forte dose durant 2 à 3 semaines, suivi d'un traitement de consolidation par ACV par voie orale pour éviter les récurrences au niveau cérébral.

Il existe des herpès du nouveau-né par HSV-1, oral (1/3 des cas).

**C. L'encéphalite herpétique de l'adulte**

C'est une encéphalite qui touche surtout l'adulte avec même un pic de fréquence vers 40-50 ans, toujours due à l'HSV-1 par multiplication intracérébrale du virus au niveau des neurones ; généralement localisée au lobe temporal il faut mettre en place d'urgence le traitement par ACV IV et la recherche de DNA viral dans le LCR par PCR. Un traitement précoce est indispensable à une survie sans séquelle.

#### D. L'herpès chez l'hôte fragilisé

Chez le sujet immunodéprimé, un greffé rénal ou sujet atteint de SIDA, ces infections se traduisent par les lésions extensives de l'herpès cutanéomuqueux chronique et hépatite, pneumonie, ou encéphalite.

### **Le diagnostic au laboratoire de virologie des infections à HSV-1 et 2**

L'herpès labial récidivant se passe de diagnostic au laboratoire, car la clinique suffit devant les lésions vésiculeuses.

En revanche, l'herpès génital de l'homme ou de la femme exige confirmation virologique. De même les manifestations graves de l'herpès exigent chaque fois que possible, confirmation virologique.

Seul le diagnostic direct est significatif car il est généralement facile et rapide alors que la réponse immunitaire humorale ne se développe qu'après une ou deux semaines d'évolution et ne se modifie guère par la suite lors des récurrences.

Les prélèvements : liquide de vésicule prélevé à la seringue, écouvillonnage de l'ulcère avec expression de l'écouvillon dans un tube de milieu de transport ; liquide céphalorachidien en cas d'encéphalite herpétique.

#### Les techniques

Les techniques de détection du virus dans les prélèvements sont au nombre de trois : l'isolement du virus en culture de cellule, la détection d'antigène viral, la détection de séquences génomiques virales par PCR.

1. L'isolement en culture de cellules est la technique de référence car HSV-1 et 2 se multiplient très bien, en cultures couramment utilisées au laboratoire (cellules VERO, fibroblastes humains). Ces virus donnent rapidement (en 24h à 4 jours) un effet cytopathique très évocateur : cellules bien rondes en foyer (grappe de raisin). Le diagnostic de type 1 ou 2 est confirmé en immunofluorescence (IF) ou en immuno-peroxydase (IP) avec des anticorps monoclonaux spécifiques de type 1 ou 2. Cette technique classique et sensible s'applique aussi bien à la recherche d'une excrétion génitale asymptomatique qu'aux lésions suspectes d'herpès.
2. La recherche d'antigène peut se faire de deux façons: 1) sur un frottis des lésions apportant des cellules infectées où l'on va rechercher l'antigène par IF ou IP (comme pour les cultures infectées) c'est l'immuno-cyodiagnostic ; 2) par ELISA sur du liquide chargé d'antigène comme le liquide de vésicule ou le produit d'expression de l'écouvillonnage.
3. La recherche de DNA par PCR sur le LCR : c'est le meilleur moyen de diagnostic rapide d'une méningo-encéphalite herpétique. Cette technique est très sensible, positive dans plus de 90 % des encéphalites herpétiques et très spécifique. En cas de négativité, l'examen doit être répété sur un deuxième prélèvement même si le sujet est traité par aciclovir

### **Traitement**

C'est essentiellement l'acycloguanosine appelée aciclovir (ACV ou Zovirax®). L'ACV est administré selon les cas par perfusion IV (formes graves), par voie orale (pour les affections moins sévères) ou en application oculaire dans la kérato-conjonctivite à HSV-1. Il n'y a pas de vaccin actuellement au point contre l'herpès.

### 3. LE VIRUS DE LA VARICELLE ET DU ZONA (VZV)

Le virus de la varicelle et du zona (VZV) est un herpesviridæ dermo-neurotrophe, la varicelle étant la primo-infection et le zona une récurrence, généralement unique. La varicelle est une infection généralisée à point de départ respiratoire. Elle peut être mortelle chez le sujet immunodéprimé, justifiant le recours à l'aciclovir.

Le zona est une récurrence à localisation radiculaire. Il peut se compliquer chez le sujet âgé de douleurs résiduelles très intenses.

C'est le même virus qui détermine ces deux maladies. La varicelle est la primo-infection de l'enfant. Le zona est la récurrence de cette infection et touche habituellement l'adulte.

#### La varicelle

##### La forme classique

La primo-infection toujours apparente. Le virus est inhalé. La période d'incubation est de 12 à 20 jours en moyenne de 15 jours, silencieuse, jusqu'à l'apparition de l'éruption varicelleuse en même temps qu'une fièvre modérée à 38-38°C5. Cette éruption comporte un exanthème et un énanthème avec macules, papules, vésicules et croûte.

Fait essentiel, il y a plusieurs poussées, 2 à 3, de sorte qu'à un moment donné on observe dans un territoire la juxtaposition d'éléments d'âge différent : des macules mélangées à des papules, et à des vésicules. Ce signe permet le diagnostic de la varicelle

#### Le Zona

Il survient le plus souvent à l'âge mûr mais parfois plus tôt en cas d'immunodépression, exceptionnellement chez l'enfant.

Le zona est une réinfection endogène, une récurrence ou résurgence de l'infection chez un sujet qui a déjà fait la varicelle, et qui possède donc des anticorps. D'autre part c'est une maladie essentiellement locale (la virémie étant transitoire et faible). C'est une éruption à topographie nerveuse, radiculaire, unilatérale, douloureuse.

Le zona le plus fréquent est le zona thoracique.

On peut avoir des algies post-zostériennes (APZ). Elles sont définies par la persistance de douleurs au-delà de 6 mois.

Il existe un risque d'atteinte cornéenne en cas de zona ophtalmique. Chez le sujet immunodéprimé (pour cancer ou hémopathie maligne, ou SIDA par exemple) le zona survient à n'importe quel âge et il est volontiers extensif.

#### La transmission de l'infection à virus VZ

La varicelle est très contagieuse et se transmet sous forme épidémique ; Il n'y a pas d'épidémie de zona, mais les vésicules de zona contenant le virus, un zona peut être à l'origine d'une épidémie de varicelle.

Le diagnostic de la varicelle et du zona est essentiellement clinique.

#### Traitement par acyclovir

#### Le vaccin VZV Oka

C'est un vaccin vivant atténué, destiné aux enfants immunodéprimés réceptifs au virus de la varicelle. ce vaccin n'est pas dangereux pour ces enfants immunodéprimés, bien qu'il puisse donner quelques vésicules (une "minivaricelle") et qu'il puisse installer une infection latente dans les ganglions sensitifs comme le fait le virus sauvage ; il évite aux enfants vaccinés de faire une varicelle grave en cas de rencontre du VZV sauvage. Ce vaccin est également intéressant pour un adulte sain réceptif, surtout s'il est professionnellement exposé, afin de lui éviter la pneumonie à VZV qui au-delà de l'enfance peut être mortelle.

#### 4. LE CYTOMÉGALOVIRUS HUMAIN (HCMV ou plus couramment CMV)

##### L'épidémiologie de l'infection à CMV

Virus strictement humain, le CMV est très ubiquitaire, infectant 50% de la population adulte dans les pays industrialisés et près de 100% de la population adulte dans les pays à bas niveau socio-économique.

Le virus est présent chez l'hôte infecté dans les leucocytes du sang, il peut être excrété dans la salive, l'urine, les larmes, les sécrétions cervico-vaginales, le sperme, le lait maternel. Il est transmis par contact direct par voie aéro-pharyngée, sexuelle, par transfusion de sang non déleucocyté, greffe d'organe et de la mère au fœtus ou au nouveau-né.

##### La physiopathologie de l'infection à CMV

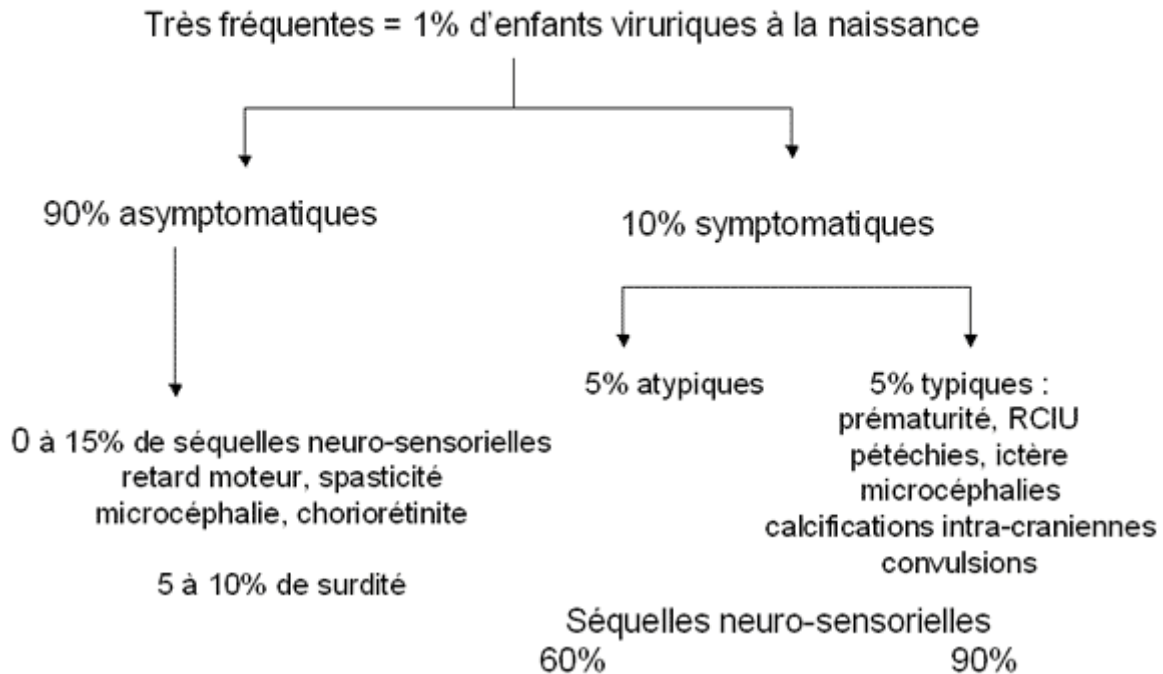
lors de la primo-infection le virus diffuse par voie sanguine.

La réponse immunitaire spécifique associe une réponse humorale dont le rôle semble mineur et une réponse de type cellulaire notamment CD8 cytotoxique. Cependant, la réponse immunitaire est inefficace pour éliminer le CMV de l'organisme. Une latence virale s'établit à vie dans les monocytes/macrophages sanguins, rénaux et pulmonaires. Des réactivations virales sont fréquentes mais sans traduction clinique chez le sujet sain. En revanche, elles peuvent être très graves en cas d'immunodépression.

Par ailleurs, la présence d'anticorps n'empêche pas les réinfections virales par de nouvelles souches de CMV. La fréquence de ces réinfections n'est pas connue.

#### Les manifestations cliniques et stratégies de diagnostic de l'infection à CMV :

### Infections congénitales à cytomégalo virus



**Stratégie du diagnostic virologique  
de l'infection à CMV**

**Diagnostic de la primo-infection chez le sujet immunocompétent :**      **Diagnostic de l'infection fœtale :**  
PCR dans le liquide amniotique

**Sérologie :**  
IgG et IgM

**Diagnostic de l'infection à CMV chez les immunodéprimés :**  
(patients greffés, patients VIH) :  
Antigénémie pp65  
PCR quantitative dans le sang

## 5 LE VIRUS Epstein-Barr ou EBV

L'EBV a été découvert dans le lymphome malin africain ou tumeur de Burkitt par EPSTEIN et BARR en 1964.

La physiopathologie

L'EBV pénètre dans l'organisme au niveau de l'oropharynx et s'attache spécifiquement à certaines cellules épithéliales. Il s'y multiplie et détruit les cellules infectées : c'est le cycle lytique. Ce site initial de réplication explique la richesse de la salive en virions.

L'infection des lymphocytes B par l'EBV surviendrait lors de leur passage dans les tissus lympho-épithéliaux pharyngés. Les lymphocytes B infectés sont activés et prolifèrent de façon polyclonale ce qui induit une réponse immunologique sous forme de lymphocytes T CD8+ t responsable du syndrome mononucléosique avec angine et adénopathies.

Au-delà de la primo-infection, l'EBV persiste à vie dans quelques lymphocytes B chez le sujet immunocompétent, Cette infection latente s'accompagne de l'expression d'une partie du génome viral sous forme d'antigènes de latence dont les EBNA (Epstein-Barr nuclear antigen) Les réactivations virales sont sans conséquence chez l'immunocompétent, en revanche chez les sujets immunodéficients (HIV, greffés) le système immunitaire peut-être incapable d'enrayer la prolifération de lymphocytes B qui devient monoclonale et peut se compliquer de la survenue d'un lymphome.

L'infection à EBV est ubiquitaire. 95% des adultes ont des anticorps anti-EBV, et l'infection par l'EBV se fait soit très tôt dans l'enfance, soit à l'adolescence ou chez l'adulte jeune. La transmission se fait le plus souvent via la salive infectée à partir d'un sujet en primo-infection ou plus couramment au décours d'une réactivation L'infection à EBV chez les sujets immunocompétents se traduit par une mononucléose infectieuse

### Maladies malignes associées à l'EBV chez l'immunocompétent

-Le lymphome de Burkitt :

Dans les zones endémiques (Afrique), il a été décrit surtout chez les enfants de 6 à 10 ans. C'est la prolifération cancéreuse d'un clone de lymphocytes B qui se localise le plus souvent à la mâchoire.

- Le cancer du nasopharynx (cavum) :

C'est la première cause de cancer chez les Chinois de la région de Canton, même quand ils ont émigré. Les cellules épithéliales malignes contiennent toutes le génome de l'EBV. L'EBV est associé à ces tumeurs dans 100% des cas.

- La maladie de Hodgkin :

Cette maladie est associée à l'EBV dans 40% des cas.

### L'infection à EBV chez les immunodéprimés

Survient sous forme de lymphomes ; peuvent se voir chez les receveurs de greffe (incidence de 1% chez les greffés rénaux et de 5% chez les greffés cardiaques) et chez les sujets VIH positifs au stade de SIDA.

Le diagnostic virologique des infections à EBV :

-L'isolement du virus dans la gorge ou dans les globules blancs est impraticable en virologie courante car ce virus ne se multiplie que dans les lymphocytes B sans donner d'effet cytopathique.

-La PCR est réalisée dans le cadre du suivi des sujets greffés.

- Au cours d'une primo-infection récente, le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence d'anticorps anti-EBV IgM et IgG VCA (viral capsid antigen) sans anticorps anti-EBNA (nuclear antigen). Le MNI test peut être positif mais il manque de sensibilité.

#### 6. L'HERPÈS VIRUS HUMAINS 6et 7 (HHV-6 HHV-7)

Découvert dans le sang de sujets immunodéprimés (SIDA notamment) il se multiplie dans les lymphocytes T CD4+ en culture de cellules, avec un effet cytopathique marqué. Il est largement répandu dans la population La primo-infection survient entre 6 mois et 2 ans et le plus souvent est inapparente. En dehors de la 6<sup>ème</sup> maladie ou exanthème subit du nourrisson, elle est responsable d'un tiers des convulsions fébriles de l'enfant.

L'HHV-6 est leucotrope mais également neurotrope.

L'HHV-7, proche de l'HHV-6, est roséole et exanthème d'enfants et adultes

#### 7. 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. il est 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.