

Herpesvirus

La famille des *Herpesviridae* comporte une centaine d'espèces virales dont 8 sont responsables d'infections strictement humaines : HSV-1 et -2, VZV, CMV, HHV6, EBV, HHV7 et HHV8. Ce sont des virus enveloppés à capsidie icosaédrique dont le génome est constitué d'ADN comportant plusieurs dizaines de gènes. L'expression des gènes viraux est régulée en 3 « cascades » produisant les protéines très précoces (Immediate Early), puis les protéines précoces (Early) destinées à la réplication du génome viral (ADN polymérase virale) et enfin les protéines tardives (Late) comprenant la plupart des protéines structurales. L'enveloppe virale est formée par bourgeonnement de la membrane nucléaire et/ou de la membrane d'une vésicule intracytoplasmique avec insertion de glycoprotéines virales. Ce sont des virus fragiles, rapidement inactivés dans le milieu extérieur et dans le tube digestif. Les Herpes-virus sont transmis par contacts interhumains intimes, oraux ou sexuels, à l'exception du VZV qui a également une transmission aérienne.

A la suite de la primo-infection ces virus établissent une infection latente à vie dans l'organisme. L'ADN du virus ne se réplique pas, persiste dans le noyau cellulaire sous forme d'épisome, n'exprime que les quelques gènes de latence, réduisant les autres au silence. La latence permet au virus de se camoufler et d'échapper au système immunitaire ainsi qu'aux antiviraux, inhibiteurs de la réplication. L'éradication de l'infection latente est impossible.

Sites cellulaires de l'infection latente :

Virus dermoneurotropes	Neurones des ganglions sensitifs du territoire de la primo-infection
HSV1	Ganglion du nerf trijumeau
HSV2	Ganglions sacrés
VZV (HHV-3)	Ganglions rachidiens et des paires crâniennes
Virus leucotropes	Cellules de l'immunité
CMV (HHV-5)	Cellules CD34 de la moelle, monocytes-macrophages, cellules endothéliales
EBV (HHV-4)	Lymphocytes B mémoires
HHV6	Monocytes-macrophages, cellules épithéliales
HHV8	Lymphocytes B

Herpes simplex virus HSV1 et HSV2

La structure antigénique des HSV comporte des épitopes communs aux 2 virus et des épitopes spécifiques de type. L'infection par l'un des HSV ne protège pas d'une infection par l'autre. Le plus souvent bénignes, les infections causées par les deux sérotypes peuvent être graves, à l'origine d'encéphalites, de rétinites, d'infections néonatales et d'infections extensives chez les sujets immunodéprimés.

Physiopathologie

Au cours de la primo-infection, le plus souvent asymptomatique, le virus se multiplie au niveau de la peau et des muqueuses. Le virus atteint les terminaisons nerveuses sensitives et établit une

infection latente dans le corps cellulaire des neurones sensitifs où il persiste. Divers stimuli (fièvre, stress, U.V., facteurs hormonaux, immunodépression) entraînent une réactivation de la réplication virale au niveau du ganglion. Les virus sont transportés par voie neuronale pour se multiplier à nouveau en périphérie. Cette réinfection endogène peut être symptomatique ou asymptomatique.

Epidémiologie

Le HSV1 infecte le plus souvent la muqueuse oro-pharyngée ou oculaire, le HSV2 infecte le plus souvent la muqueuse génitale et est responsable de la majorité des herpes génitaux et des herpes du nouveau-né. Mais il n'y a pas d'exclusivité et HSV1 comme HSV2 peuvent infecter toute région cutanéomuqueuse.

L'espèce humaine est le seul réservoir. Les personnes infectées excrètent les virus par intermittence au niveau oral ou génital et les transmettent par contacts interpersonnels rapprochés.

L'épidémiologie est variable en fonction de l'âge et des conditions socioéconomiques. La prévalence des anticorps spécifiques atteint 50 à 95% pour le HSV1 chez l'adulte.

L'épidémiologie du HSV2 est celle d'une maladie sexuellement transmissible, la prévalence des anticorps spécifiques est nulle dans l'enfance, augmente dans la population adulte, variant en fonction du nombre de partenaires.

Pouvoir pathogène chez l'homme

Les manifestations cliniques varient selon l'âge, le statut immunitaire, s'il s'agit d'une primo-infection ou d'une récurrence.

Herpes oral

La primo-infection à HSV1 survient dans l'enfance. Le plus souvent silencieuse, elle peut être responsable de manifestations oro-pharyngées. La gingivo-stomatite herpétique, plus fréquente chez l'enfant, ou la pharyngite chez l'adulte s'accompagnent de multiples vésicules très douloureuses associées à des adénopathies et de la fièvre. Chez l'enfant la maladie peut durer 2 semaines. L'infection latente du ganglion trigéminal est réactivable malgré la présence d'anticorps. Les récurrences plus brèves persistent 48h environ. Des sensations de brûlures précèdent l'apparition d'un bouquet de vésicules à la bordure de la lèvre.

Herpes génital

La primo-infection à HSV2, inapparente dans 2/3 des cas, se manifeste dans 1/3 des cas par une infection génitale aiguë qui peut durer 2 à 3 semaines, se manifestant par des vésicules douloureuses siégeant sur le gland et le prépuce ou sur le vagin et la vulve. L'excrétion virale persiste après les manifestations cliniques pendant environ 3 semaines. L'infection latente persiste dans le ganglion sacré et peut conduire à des récurrences plus brèves (7 jours), plus discrètes ou inapparentes.

Ces virus peuvent être responsables de 4 infections graves.

- L'herpes oculaire

Les infections oculaires sont en majorité liées à HSV1. La primo-infection réalise une conjonctivite pouvant se compliquer d'atteinte de la cornée. Les récurrences sont fréquentes. Ce virus est une cause majeure de cécités cornéennes dans les pays développés.

- L'encéphalite herpétique

C'est une affection rare mais redoutable. Il s'agit dans la plupart des cas chez l'adulte d'une infection secondaire. Sans traitement la mortalité est de 70%.

- L'herpes néonatal

C'est une forme rare et gravissime. La contamination a lieu la plupart du temps lors de l'accouchement, l'enfant s'infectant au passage dans les voies génitales de la mère. La majorité des cas survient lors d'une primo-infection génitale maternelle souvent asymptomatique au moment du travail. Le risque est plus faible en cas de récurrence, la mère ayant transmis ses anticorps au fœtus. Le nouveau-né ne fait pas d'infection asymptomatique. Les formes graves, herpes disséminé à tous les organes ou infection localisée au système nerveux central ont une mortalité de 50%.

- Les infections herpétiques chez l'immunodéprimé

Chez l'immunodéprimé (transplanté, infection VIH) la récurrence peut se traduire par des lésions extensives, herpes cutanéomuqueux progressif ou herpes disséminé.

Diagnostic virologique

L'herpes génital nécessite une confirmation virologique

Diagnostic direct

-L'isolement viral en culture cellulaire est la technique de référence. Le virus peut être isolé à partir de lésions cutanées ou des muqueuses. Le prélèvement doit être le plus précoce possible. L'isolement est rapide, un à plusieurs jours selon le titre infectieux.

-L'amplification génique par PCR est plus sensible que l'isolement, en particulier à partir de LCR et dans les atteintes oculaires. C'est l'examen primordial pour le diagnostic d'encéphalite herpétique.

Seul le diagnostic direct est significatif.

Diagnostic indirect

La recherche des anticorps IgG et IgM par technique ELISA est utile aux études épidémiologiques mais de moindre intérêt pour le diagnostic individuel d'infection à HSV.

Indication des prélèvements :

-Diagnostic d'une primo-infection :

Isolement viral à partir de lésions cutanéomuqueuses

Sérologie IgG, IgM sur 2 sérums séquentiels (recherche d'une séroconversion au cours de la grossesse)

-Encéphalite herpétique

PCR sur LCR avant tout traitement

-Rétinite herpétique

PCR sur humeur aqueuse ou vitée

-Infection génitale au cours de la grossesse

Si pas d'HSV génital connu : examen soigneux de la filière génitale au cours du travail.

Au moindre doute faire un prélèvement.

Si herpes génital récurrent connu : prélèvement systématique au cours du travail, si lésion visible prélèvement et traitement chez enfant

Si infection génitale primaire : prélèvement et traitement de l'enfant

Traitement

Les anti-herpétiques sont des analogues nucléosidiques qui inhibent la polymérase virale. Ils sont actifs seulement sur la phase répliquative du virus.

L'aciclovir, (Zovirax®), dérivé de la guanosine, a une bonne spécificité car il est phosphorylé par une thymidine kinase virale.

Les formes graves sont à traiter en urgence par l'aciclovir I.V.

Il n'y a pas actuellement de vaccin contre l'herpes, maladie essentiellement locale.

Virus de la varicelle et du zona VZV

La varicelle est une infection généralisée correspondant à la primo-infection par le VZV. Le zona est une infection localisée résultant de la réactivation du virus latent.

Epidémiologie

La varicelle est une maladie quasi-obligatoire de l'enfance. Plus de 90% des adultes ont des anticorps contre le virus. La contagiosité débute quelques jours avant l'éruption et dure jusqu'à la cicatrisation des lésions. La transmission s'effectue, au début de l'infection, par voie respiratoire à partir des gouttelettes de salive puis directement à partir des lésions cutanées très riches en virus. La maladie se manifeste par de petites épidémies scolaires ou familiales, en période hivernale ou printanière.

Physiopathologie, pouvoir pathogène

Le virus se multiplie initialement dans les cellules de l'oropharynx. La phase de virémie permet la dissémination et l'atteinte des cellules de l'épiderme. Le virus gagne ensuite les ganglions sensitifs où il établit une infection latente.

Varicelle

Après une incubation de 2 semaines environ, une éruption survient d'abord sur le tronc puis se généralise. La maladie évolue en plusieurs poussées. Il existe des formes très limitées voire asymptomatiques.

Zona

L'éruption est unilatérale, limitée à un métamère (territoire innervé par un ganglion sensitif). Elle est précédée de névralgies. Le zona en général n'est pas récidivant.

Formes compliquées

Habituellement bénigne, la varicelle peut entraîner une maladie sévère, chez l'adulte (immunocompétent), chez la femme enceinte, chez les enfants immunodéprimés.

Les algies post-zostériennes sont la principale complication du zona.

Diagnostic virologique

C'est habituellement un diagnostic clinique. Le diagnostic au laboratoire peut être nécessaire dans les formes sévères ou atypiques.

Prélèvement à partir de liquide vésiculaire ou par écouvillonnage du plancher et des bords de la vésicule.

La PCR est la technique de choix.

La présence d'IgG anti-VZV affirme une immunité antérieure.

La présence d'IgM permet la confirmation sérologique de la varicelle.

Traitement des formes graves

L'antiviral de choix est l'aciclovir i.v. chez l'immunodéprimé.

Le valaciclovir (Zelitrex®) a une meilleure biodisponibilité. Il est utilisé p. o. dans le traitement du zona ophthalmique, du zona du sujet âgé en prévention des algies postzosteriennes.

Prévention

Il existe un vaccin vivant atténué VZV Oka indiqué chez les enfants immunodéprimés (hors HIV)

Cytomégalo­virus humain HCMV ou CMV

C'est un virus leucotrope. Après la primo-infection le virus persiste à l'état latent dans les leucocytes du sang circulant et dans les cellules endothéliales vasculaires. Il peut être responsable d'infections secondaires, par réactivation du virus endogène ou par réinfection par une nouvelle souche.

Epidémiologie

Le réservoir du virus est strictement humain.

Le CMV est ubiquitaire. La prévalence atteint 90 à 100% dans certaines régions du tiers-monde, elle est inférieure à 50% en France.

Les infections surviennent tout au long de l'année.

Le virus est excrété dans la salive, l'urine, les larmes, les sécrétions cervico-génitales, le sperme, le lait maternel.

La transmission nécessite un contact étroit ou intime et peut se faire par voie aéro-pharyngée, sexuelle, greffe d'organe, et transmission verticale de la mère à l'enfant.

Physiopathologie, pouvoir pathogène

Le virus dissémine par voie sanguine, associé aux leucocytes et atteint les organes cibles. Le sujet immunocompétent élimine les cellules infectées productrices de virions, le virus reste latent et un équilibre s'instaure entre le CMV et le système immunitaire de l'hôte. Les sites de latence sont multiples et mal connus, les monocytes du sang périphérique constituent un de ces sites. Les réactivations sont favorisées par un déficit de l'immunité cellulaire, par des réactions allogéniques. La présence d'anticorps n'empêche pas les réinfections par de nouvelles souches de CMV.

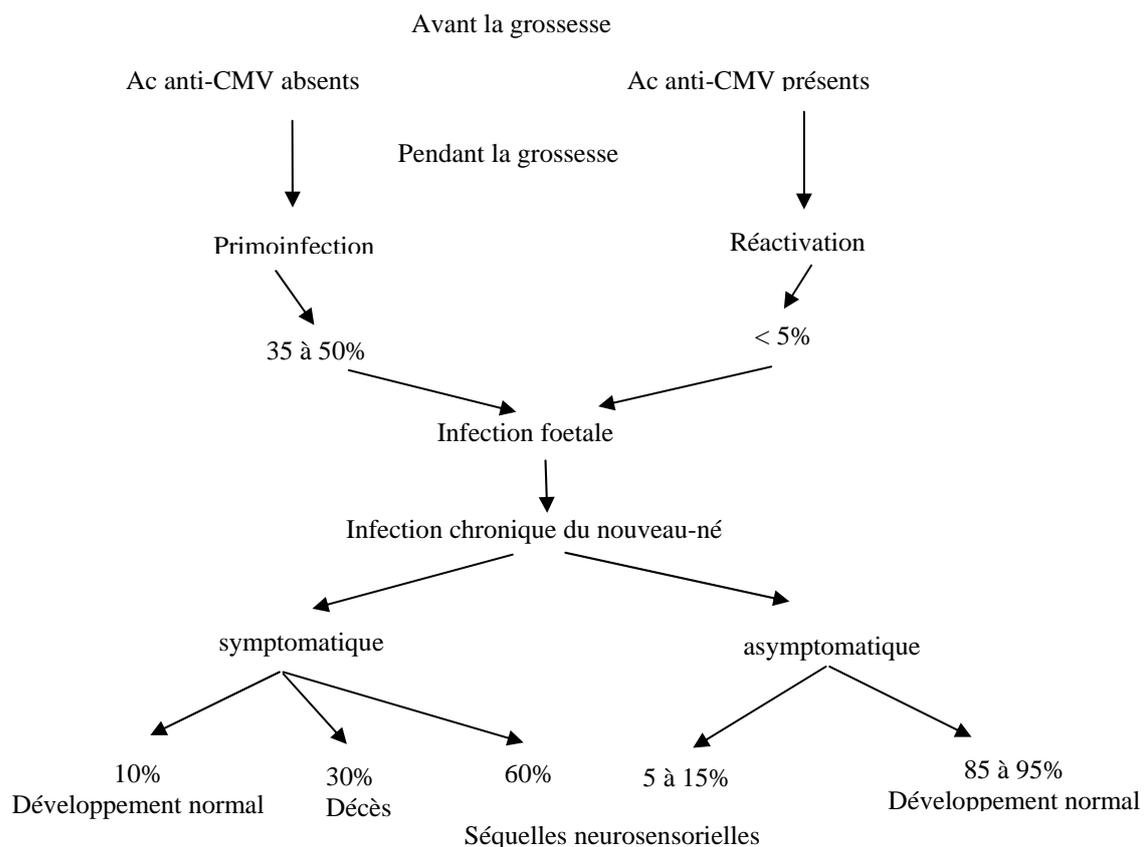
Chez l'adulte immunocompétent :

L'infection est le plus souvent asymptomatique, parfois accompagnée d'un syndrome mononucléosique, ou d'une leucopénie, ou d'une hépatite.

Transmission materno-fœtale :

La transmission résulte d'un passage transplacentaire au cours de la virémie qui accompagne l'infection active.

En cas de primo-infection maternelle le nouveau-né risque une infection généralisée grave, la maladie des inclusions cytomégali­ques. Ce risque concerne les femmes séronégatives avant la grossesse, le contact avec un enfant gardé en collectivité est généralement la source du virus. Le risque est moindre en cas de réinfection endogène car la présence d'anticorps maternels protège l'enfant d'une infection grave.



Chez les personnes immunodéprimées le CMV est un virus opportuniste. La gravité de l'infection dépend du degré de l'immunosuppression.

Infection après allogreffe d'organe ou de moelle :

Trois modes d'infection sont possibles : primo-infection chez un receveur séronégatif avant la greffe, réinfection par une nouvelle souche de CMV apportée par l'organe greffé, ou réactivation d'une infection latente chez un receveur séropositif avant la greffe.

L'infection à CMV au cours du SIDA survient à un stade d'immunodépression majeure (T CD4+ < 50/mm³) provoquant des rétinites, des ulcérations digestives ou des atteintes neurologiques.

Diagnostic virologique

Diagnostic direct

La découverte du virus dans le sang est significative d'une infection active à CMV et prédictive d'une maladie à CMV

L'antigénémie CMV détecte l'antigène viral pp65 dans les noyaux des polynucléaires du sang circulant, par immunofluorescence. La quantification des cellules infectées permet la prédiction de la maladie.

La détection du génome viral par PCR est la méthode de choix à partir de LCR, de LBA ou de biopsies digestives. Le résultat doit être interprété avec la clinique. La PCR sur le sang supplante l'antigénémie pour la quantification de la virémie chez les immunodéprimés.

La quantification de la virémie conditionne la mise en place d'un traitement anticipé (préemptif) chez les sujets immunodéprimés.

La culture permet la conservation de souches pour étudier éventuellement leur sensibilité aux antiviraux. L'isolement nécessite plusieurs semaines.

Diagnostic indirect

La détermination des anticorps est réalisée par technique ELISA. La recherche d'IgG permet d'établir le statut immunitaire du sujet vis-à-vis du CMV.

La primo-infection est démontrée par une séroconversion ou à défaut par l'indice d'avidité des IgG (faible en début d'infection). Les IgM présentes lors d'une primo-infection peuvent l'être également lors d'une infection secondaire.

Traitement

Trois inhibiteurs de l'ADN polymérase, le ganciclovir (Cymevan®), le cidofovir (Vistide®) et le foscarnet (Foscavir®) sont actuellement utilisés. Ces antiviraux ont des effets secondaires.

Prévention

Il n'existe pas de vaccin

Virus Epstein-Barr EBV

C'est un virus lymphotrope qui persiste dans les lymphocytes B. L'infection latente se traduit de temps en temps par l'excrétion du virus dans la gorge, permettant au virus de se répandre dans la population humaine.

Epidémiologie

L'EBV est un virus ubiquitaire qui infecte 95% de la population mondiale.

La transmission d'individu à individu s'effectue essentiellement par la salive, l'autre mode se faisant par la transfusion de cellules sanguines et les greffes d'organes ou de tissus.

La majorité des primo-infections se produit tôt dans l'enfance, sans maladie apparente.

L'infection du sujet immunocompétent est très souvent asymptomatique ou se traduit par la mononucléose infectieuse MNI, d'évolution généralement simple.

Physiopathologie, pouvoir pathogène

La MNI

Le virus infecte d'abord de façon lytique les cellules épithéliales du pharynx et des glandes salivaires. Le virus infecte également les lymphocytes B, de façon abortive, entraînant une prolifération polyclonale temporaire qui va induire en réponse une prolifération polyclonale de lymphocytes suppresseurs T CD8⁺.

Le syndrome mononucléosique correspond à une lymphoprolifération bénigne.

La numération formule sanguine montre une augmentation des éléments mononucléés, monocytes et lymphocytes, et la présence de cellules anormales, lymphocytes de grande taille hyperbasophiles, correspondant aux T CD8 qui limitent la prolifération des B.

L'EBV est associé à deux maladies malignes, en dehors d'une immunodépression : le lymphome de Burkitt, chez l'enfant africain, et le carcinome du nasopharynx, chez les Chinois dans la région de Canton.

Chez le sujet immunodéprimé l'EBV est responsable de lymphoproliférations malignes.

Infection latente :

L'EBV persiste à vie dans quelques lymphocytes B (1 lymphocyte infecté sur 10^6), sous forme d'épisome dans le noyau, exprimant des antigènes de latence EBNA, Epstein Barr nuclear antigen. Sporadiquement quelques virus infectieux sont fabriqués et excrétés dans la salive.

Diagnostic virologique

Diagnostic indirect

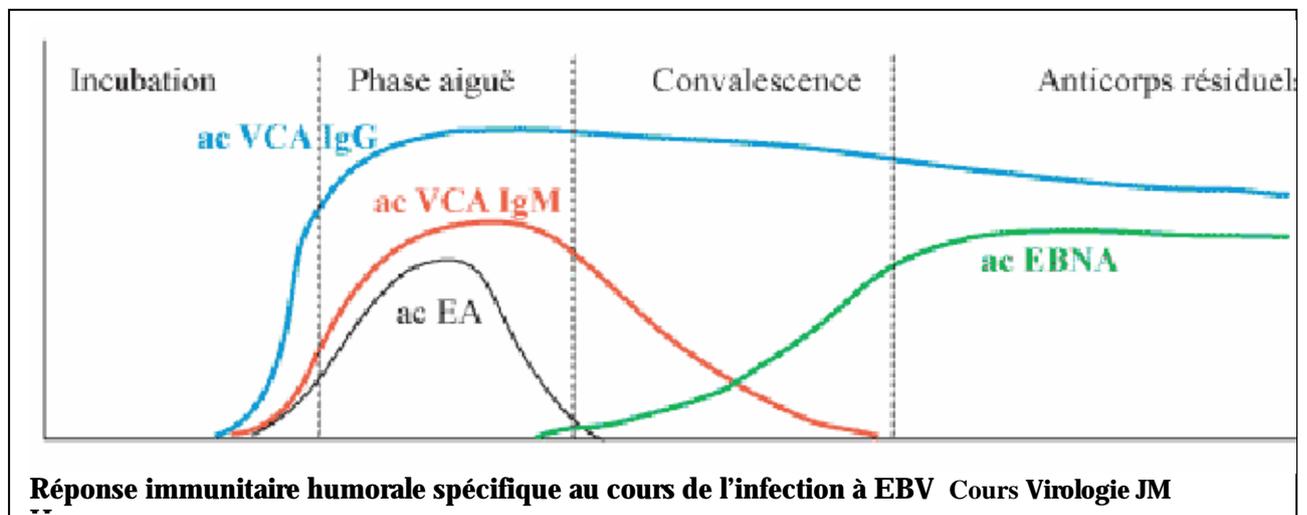
La recherche d'anticorps présente un intérêt pour diagnostic d'un syndrome mononucléosique, et pour la détermination du statut immunitaire dans le cadre du don d'organe ou de tissus.

Diagnostic sérologique non spécifique

Les anticorps hétérophiles de la MNI sont des IgM produites par la stimulation polyclonale des lymphocytes B infectés par le virus. Ils sont mis en évidence par agglutination d'hématies de mouton ou de cheval. Ils sont souvent absents chez l'enfant. Ces anticorps sont transitoires.

Diagnostic sérologique spécifique

Le titrage des anticorps contre des protéines du cycle lytique (VCA Viral Capside Antigen) ou de latence (EBNA Epstein-Barr Nuclear Antigen) de l'EBV permet d'établir un profil sérologique. Ces anticorps persistent toute la vie.



La présence d'anticorps IgM anti-VCA sans anticorps anti-EBNA signe une primo-infection.

Diagnostic direct

La PCR est l'examen de choix dans les pathologies neurologiques associées à l'EBV.

La quantification par PCR à partir des leucocytes sanguins fait partie de la surveillance chez l'immunodéprimé.

Traitement et prévention

Il n'existe pas de vaccin ni de traitement antiviral reconnu.

HHV6, HHV8

HHV6 : fréquent chez l'enfant: 6ème maladie éruptive ou exanthème subit du nourrisson

HHV8 :

Maladie de Kaposi

Pathogène opportuniste chez les immunodéprimés (greffés ou SIDA)

HHV7 : orphelin de maladie