

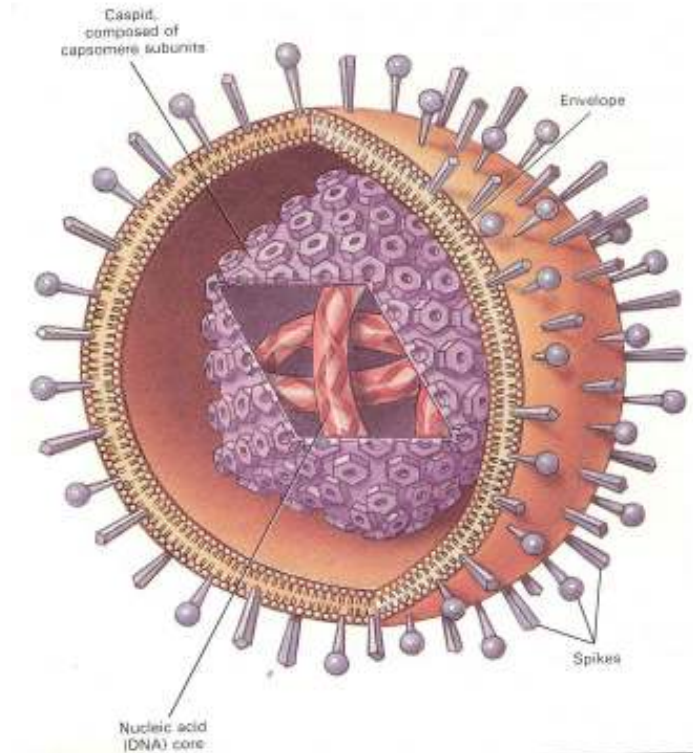
Les Herpesviridae

- Strictement humains
- HHV 1 et 2 : Herpes simplex virus types 1 et 2
(HSV-1 et HSV-2)
- HHV 3 : Virus de la varicelle et du zona (VZV)
- HHV 4 : Virus d'Epstein-Barr (EBV)
- HHV 5 : Cytomégalovirus (CMV)
- HHV-6, HHV-7
- HHV-8 : sarcome de Kaposi

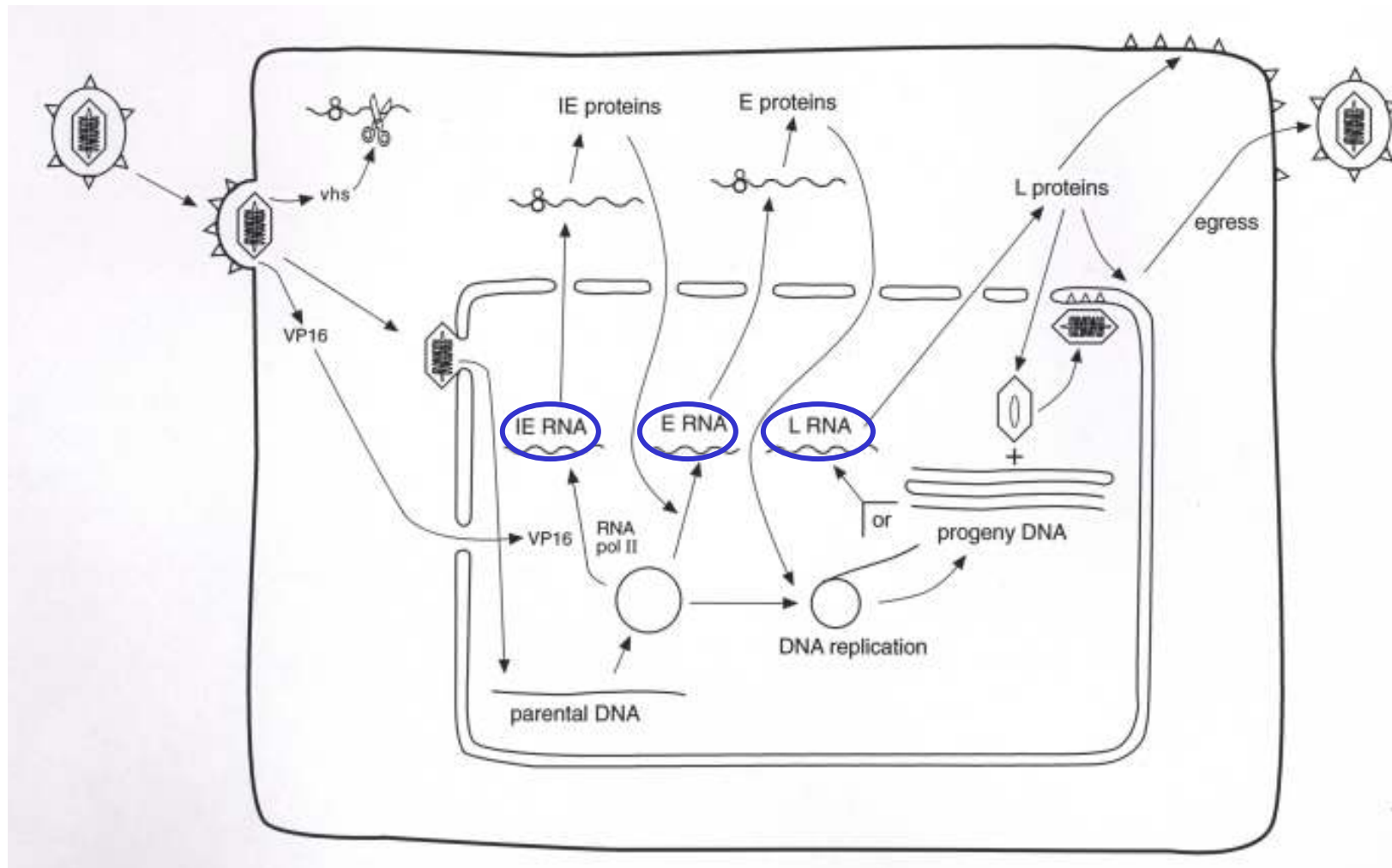
1. Caractères généraux des Herpesviridae

1.1. Structure

- virus à **ADN** bicaténaire
- capside icosaédrique
- **enveloppe** avec spicules
- 150 à 200 nm de diamètre



1.2. Réplication des Herpesviridae



1.3. Modes de transmission

Virus enveloppés = fragiles

Transmission par **contact direct**

vésicules, salive pour HSV, VZV

sang pour CMV, HHV 6-7-8

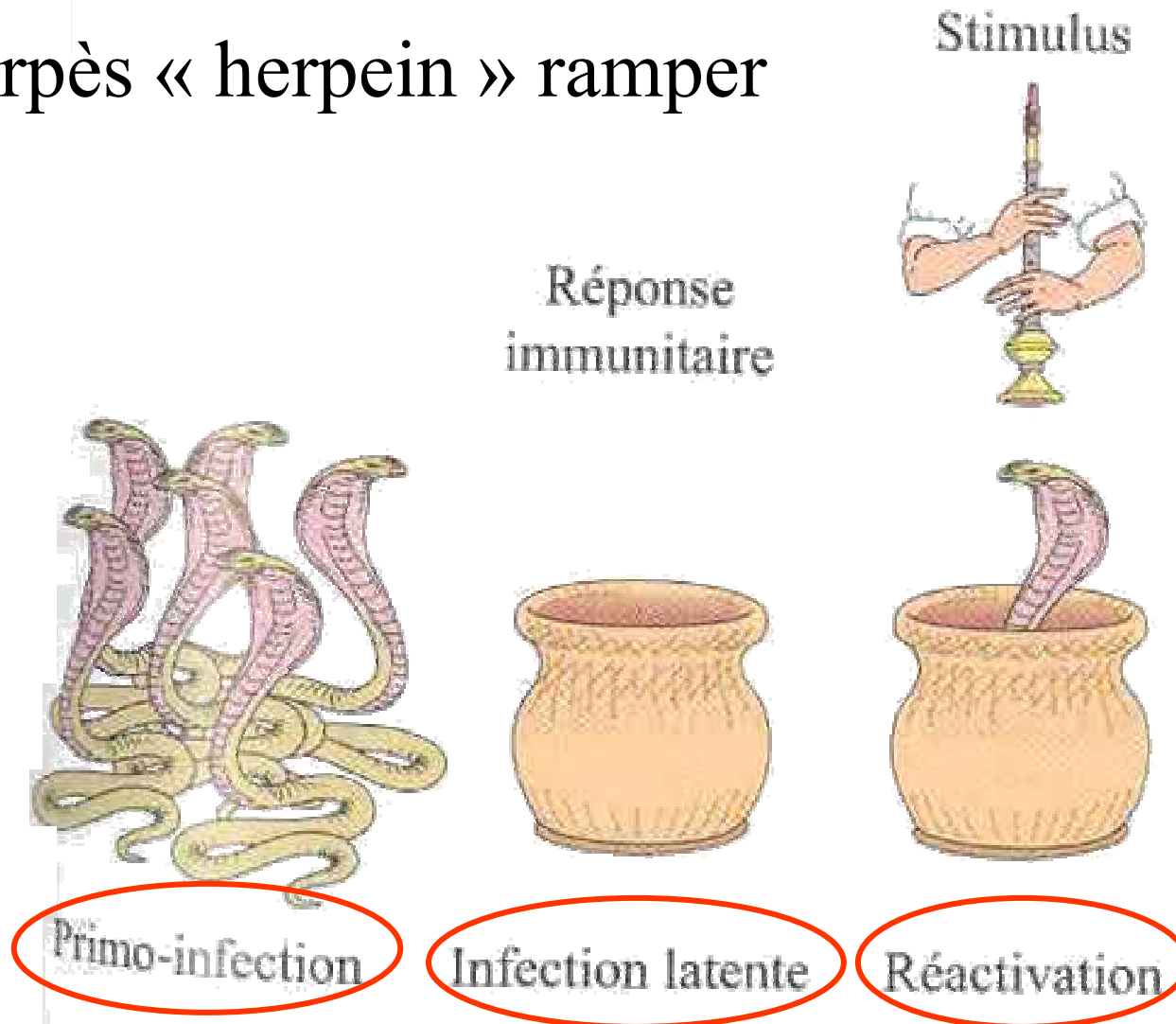


+ transmission **respiratoire** : pour VZV
et HHV 6-7



1.4. Physiopathogénie

Herpès « herpein » ramper



- Après **primo-infection** : infection **latente** à vie
- conditions favorables (stress, immunodéficience (greffe, infection par le VIH) => reprise de la multiplication virale = **réactivation**
- infections très souvent **asymptomatiques**
- certaines formes d'herpès mortelles ou très invalidantes (patients immunodéprimés)

2. Herpes simplex virus

2 types d'HSV :

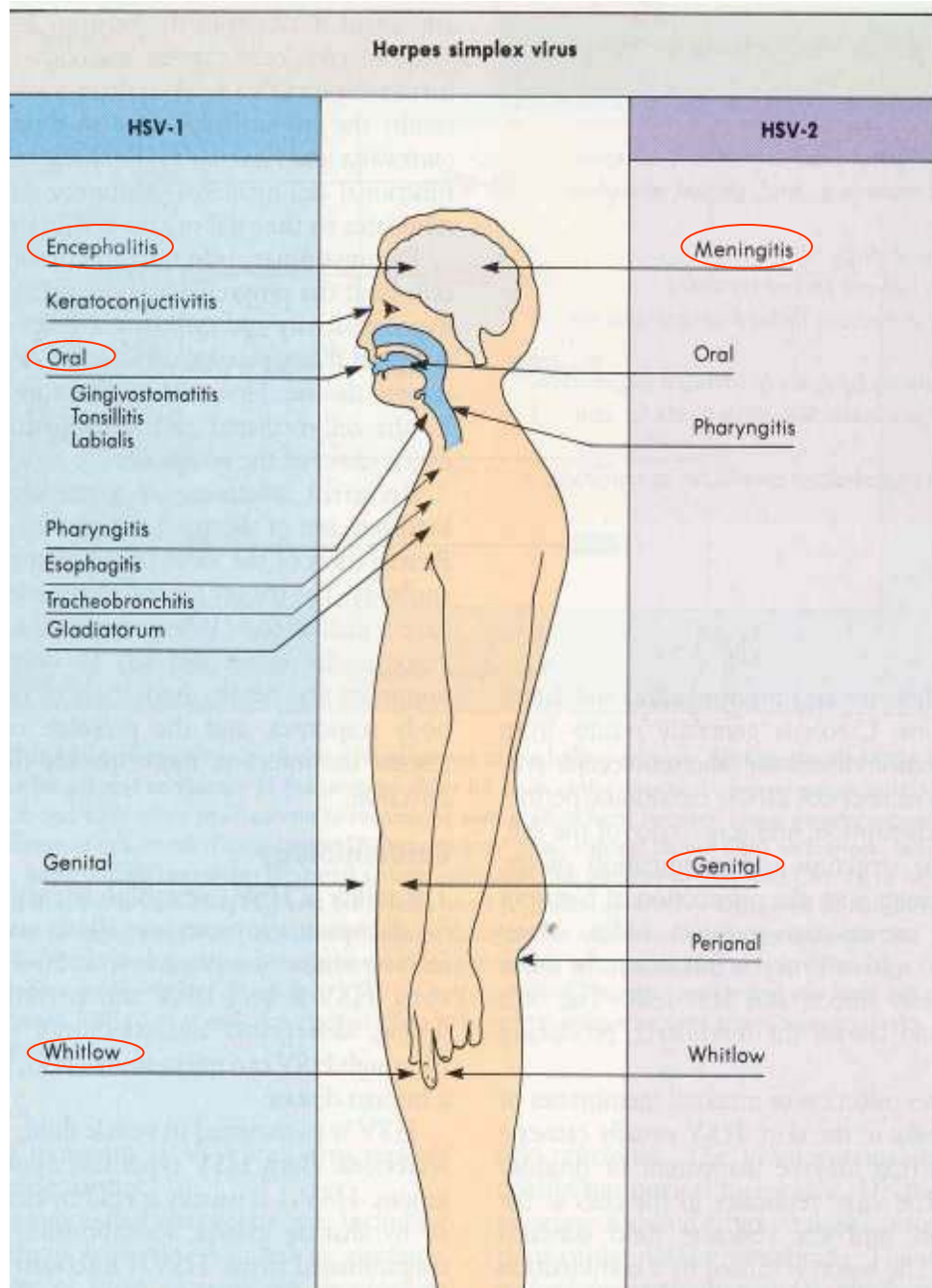
* **HSV type 1** : localisation principale = **cavité orale**

primoinfection précoce, porte d'entrée = oropharynx



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

primoinfection après puberté, transmission par contacts sexuels

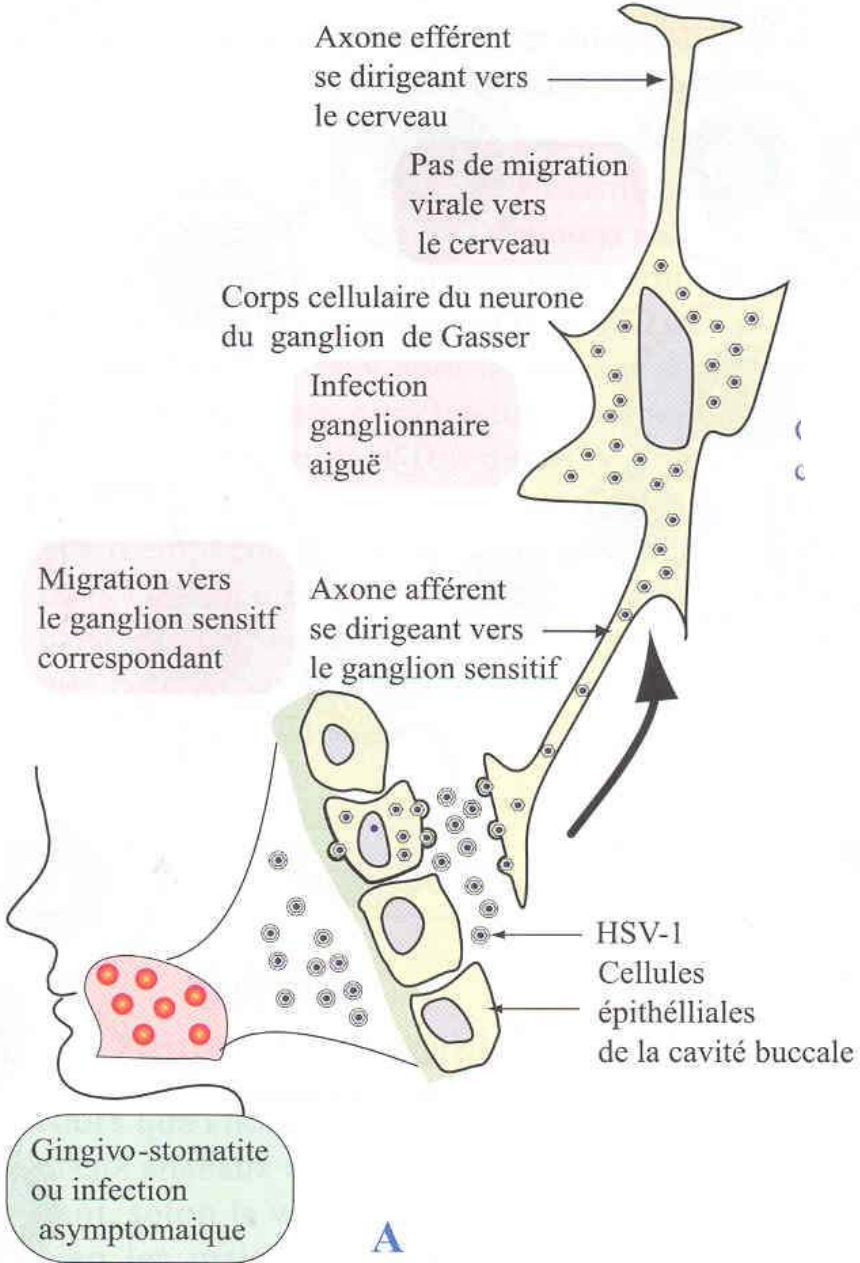


Panaris herpétique

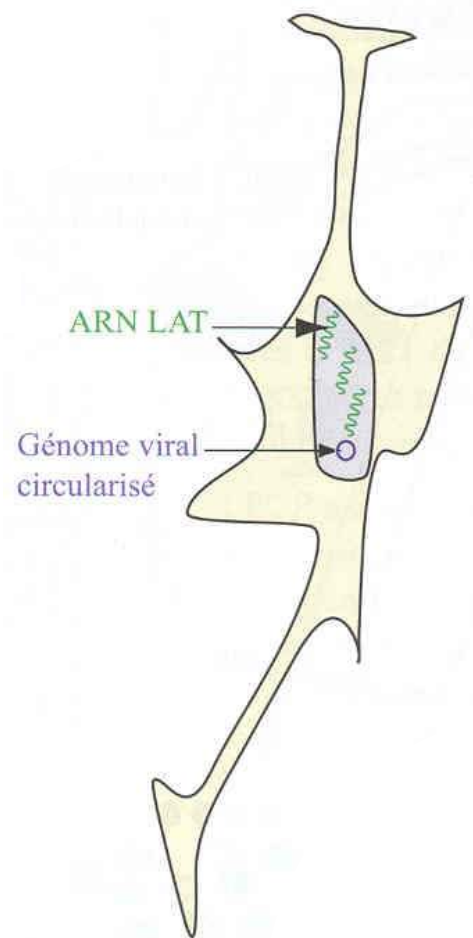
2.1. Physiopathogénie

- après primo-infection, HSV reste latent
 - dans ganglions de Gasser (derrière cavité orbitaire) – Herpès oral
 - dans ganglions sacrés – Herpes génital
- réactivation virale : facteurs déclenchant
 - psychologiques (stress)
 - physiques (UV)
 - hormonaux (herpès cataménial)
 - immunitaires (immunodéficience)

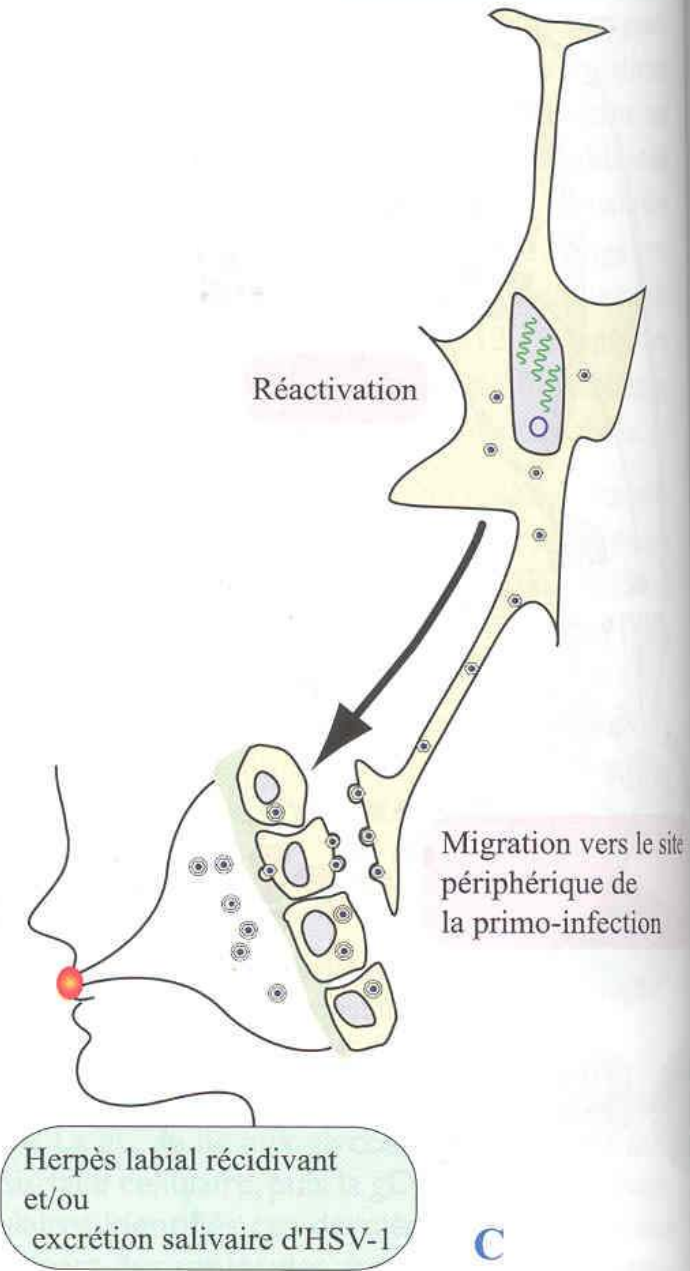
Primo-infection orale à HSV-1



Infection latente



Infections récurrentes



2.2. Pathologie humaine

- HSV-1
 - vésicules fines en bouquet sur base érythémateuse
 - adénopathies régionales
 - fièvre

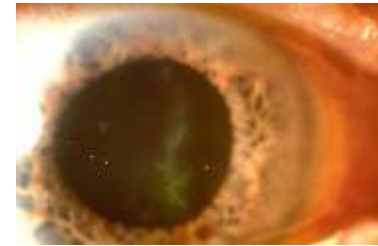


- HSV-1 : présentation classique
 - Primoinfection
 - Enfance (++)
 - Asymptomatique le plus souvent (9/10)
 - Sinon **gingivostomatite** herpétique
 - Guérison en 2 à 3 semaines
 - Réactivation
 - Fréquence +++
 - Symptomatique ou asymptomatique
 - **Herpès labial**



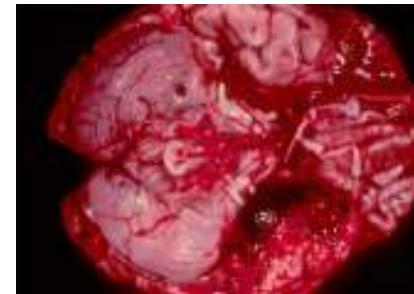
- HSV-1 : formes graves
 - **kératoconjunctivite** (opacité cornéenne)

Première cause de cécité dans pays industrialisés exempts de trachome



- **encéphalite aiguë temporale nécrosante**

- adulte (pic 50 ans)
- 100 cas/an en France
- mortalité 70 % si non traitée



- HSV-2 : herpès génital

- vésicules

- vulve
- col utérin
- Pénis

- Femme > homme (surface muqueuse vaginale)
séroprévalence jusqu'à 40 à 70%

- Symptomatique 1 fois sur 3

Donc « transmission innocente » (1/3 des cas)

- Herpès génital à HSV-1 ↑ ↑

- Co-infection HSV-2 / VIH



- Herpès néonatal

- HSV-2 :

- Contamination du nouveau né à l'accouchement
(herpès génital chez la mère)

- Gravité ++ si primo-infection en fin de grossesse



- HSV-1 :

- Contamination du nouveau né par l'entourage (10%)
(herpès labial, symptomatique ou non !)

- Gravité ++ si mère séronégative pour HSV-1

- Herpès généralisé chez nouveau-né
1 à 5 cas /10 000 naissances

- Mortalité +++

Skin lesions of a newborn
with HSV-2 infection



- Herpès néonatal



- forme localisée (peau, yeux, bouche)
- forme neurologique (encéphalite)
- forme disséminée (*1/2 à 2/3 des cas* – hépatite, syndrome hémorragique)

Urgence thérapeutique

<i>Mortalité</i>	Sans tt antiviral	Avec tt (ACV)
Forme disséminée	> 80%	30%
Atteinte neurologique	50%	4%

Importance +++
du diagnostic

2.3. Diagnostic

Indications:

- *Herpès labial récidivant = non (clinique)*
- **Herpès génital (++)**
 - si lésions atypiques
 - Pour détecter formes asymptomatiques (transmission au partenaire, herpès néonatal)
- Formes graves d'herpès (+++) : **patients immunodéprimés**
- **Encéphalite herpétique (++++)**

Techniques:

- Détection d'antigènes (IF, ELISA)
- Culture : facile, rapide (2-3 j)
- PCR

- Herpès génital, herpès immunodéprimés :
 - écouvillonnage génital
 - Ag + Culture
- Herpès néonatal :
 - écouvillonnages yeux, nez, oreille
 - Culture + PCR
- Encéphalite :
 - LCR
 - PCR +++

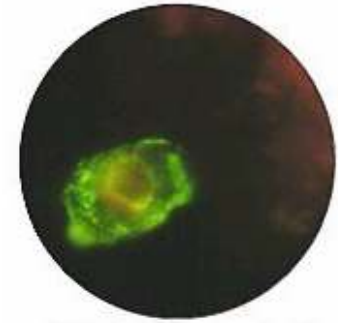


Fig. 3. HSV-infected epithelial cell from skin lesion (DFA)

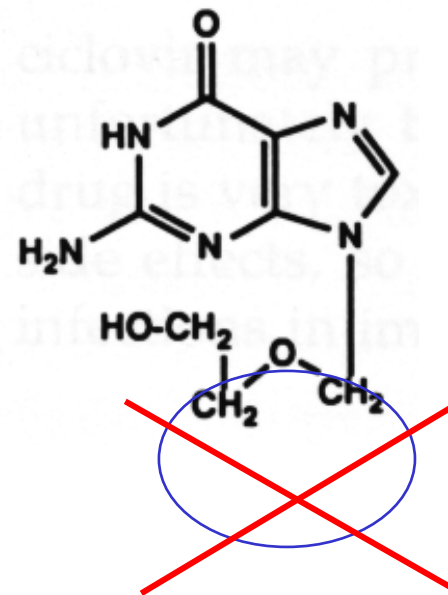
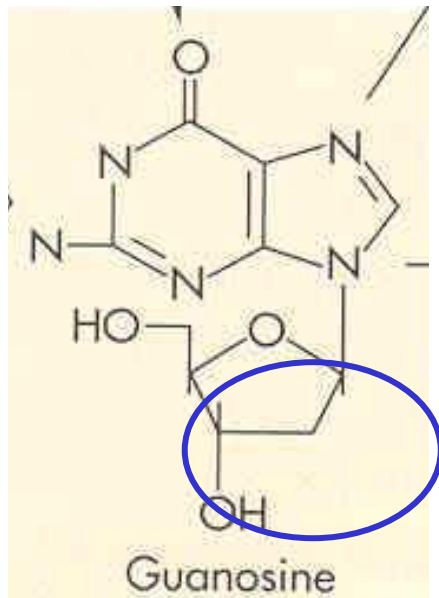
2.4. Traitement

Analogues de nucléosides



+++ **aciclovir = zovirax®**, prodrogue **valaciclovir = zelitrex®**

Analogue de guanosine

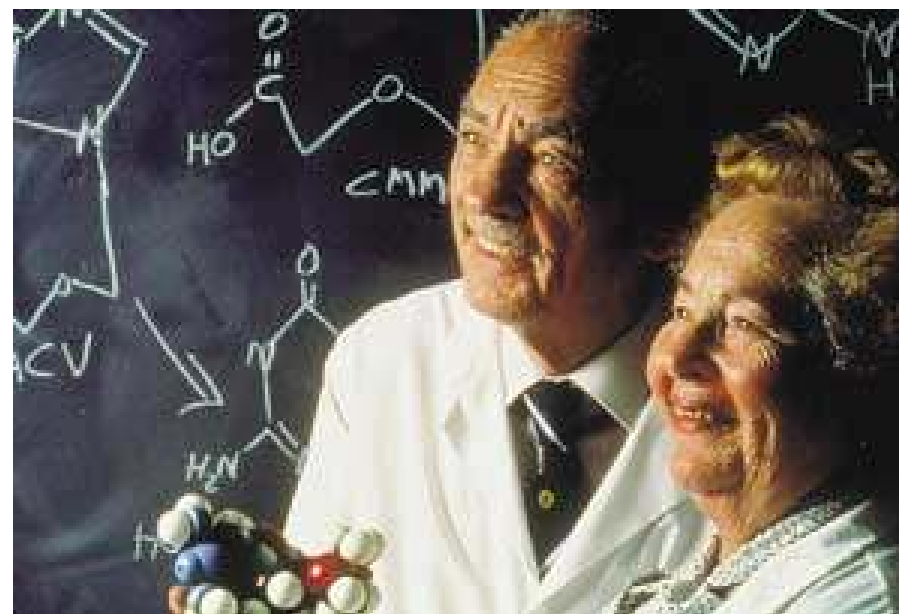


= Arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN



Gertrude B Elion & George Hitchings

Laboratoires Burroughs Wellcome



Prix Nobel 1988

Inhibiteur de ADN polymérase

foscarnet = foscavir®

Agit directement sur l'ADN polymérase virale

actif sur **HSV**, **VZV** et **CMV**

actif sur les souches résistantes à l'aciclovir ou au ganciclovir

mais plus toxique

Encéphalite herpétique :

urgence, traitement à instaurer **le plus tôt possible**

ACV IV, 21j

mortalité autour de 30% malgré le traitement

Herpès néonatal :

urgence, traitement antiviral sans délai

ACV IV, pendant 21 j

mortalité autour de 50 à 60% pour une forme disséminée,
malgré le traitement

Herpès de l'immunodéprimé :

- **en préventif** : ACV VO à 400 mg x 5 / j
mais **souvent utilisé en IV**, en particulier chez greffés de moelle
- **en curatif** : ACV IV

Herpès génital:

- **primo-infection sévère** : ACV IV puis VO, 5-10 jours
- **réurrences** : ACV VO, 5 jours
Ou **valaciclovir**, ou **famciclovir**
- **réurrences fréquentes (> 6 / an)** : **traitement préventif** par ACV, **valaciclovir** ou **famciclovir**, 6 à 9 mois puis réévaluation

Herpès résistant à l'ACV:

- Foscarnet ou cidofovir

Herpès labial :

➤ ACV en local

Kératite herpétique

- Kératite superficielle : collyre sans corticoïdes locaux (risque de perforation cornéenne)
 - 5 iodo désoxyuridine (Iduviran®)
 - Adénine – arabinoside (Vidarabine ®)
- } Tt local

2.4. Prévention



Éducation sexuelle (++++)

Préservatifs

Excrétions virales asymptomatiques



Herpes néonatal :

Education des parents

Césarienne

Vaccin :

En développement

Problème de la latence

3. Virus Varicelle-Zona

Primoinfection = varicelle

Petites épidémies en fin d'hiver et au printemps

Enfants de 6 à 8 ans

Maladie très contagieuse

Transmission par voie respiratoire +++ (et vésicules)

si varicelle en fin de grossesse (éruption moins de 5 jours avant accouchement) : risque de contamination du nouveau-né => varicelle généralisée



3.1. Physiopathogénie

varicelle



Infection of conjunctivae and/or mucosa of the upper respiratory tract

Day 0

Viral replication in regional lymph nodes

Primary viraemia

Day 4-8

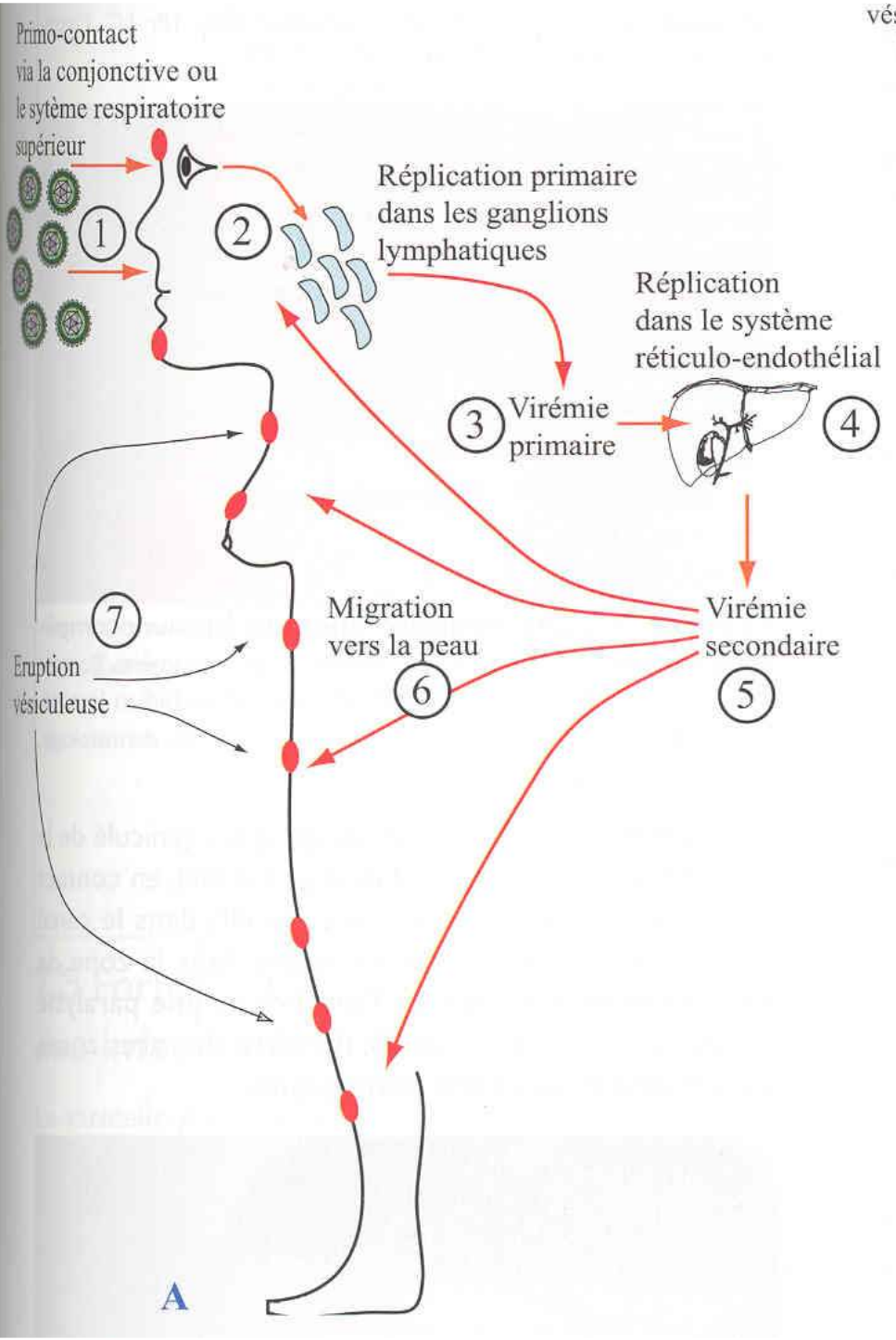
Viral replication in liver, spleen and other organs

Incubation period

Secondary viraemia

Infection of the skin and appearance of the vesicular rash

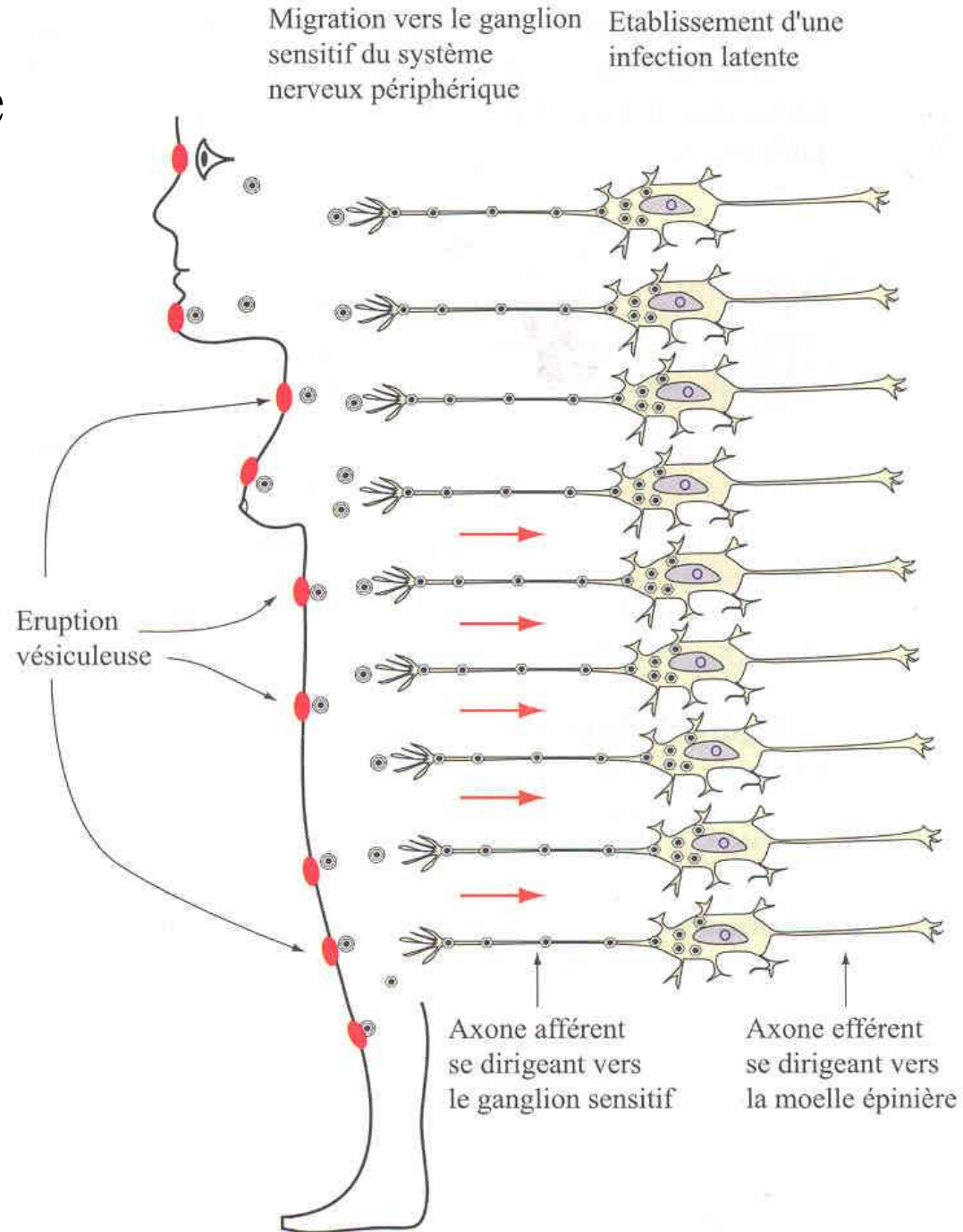
Day 14





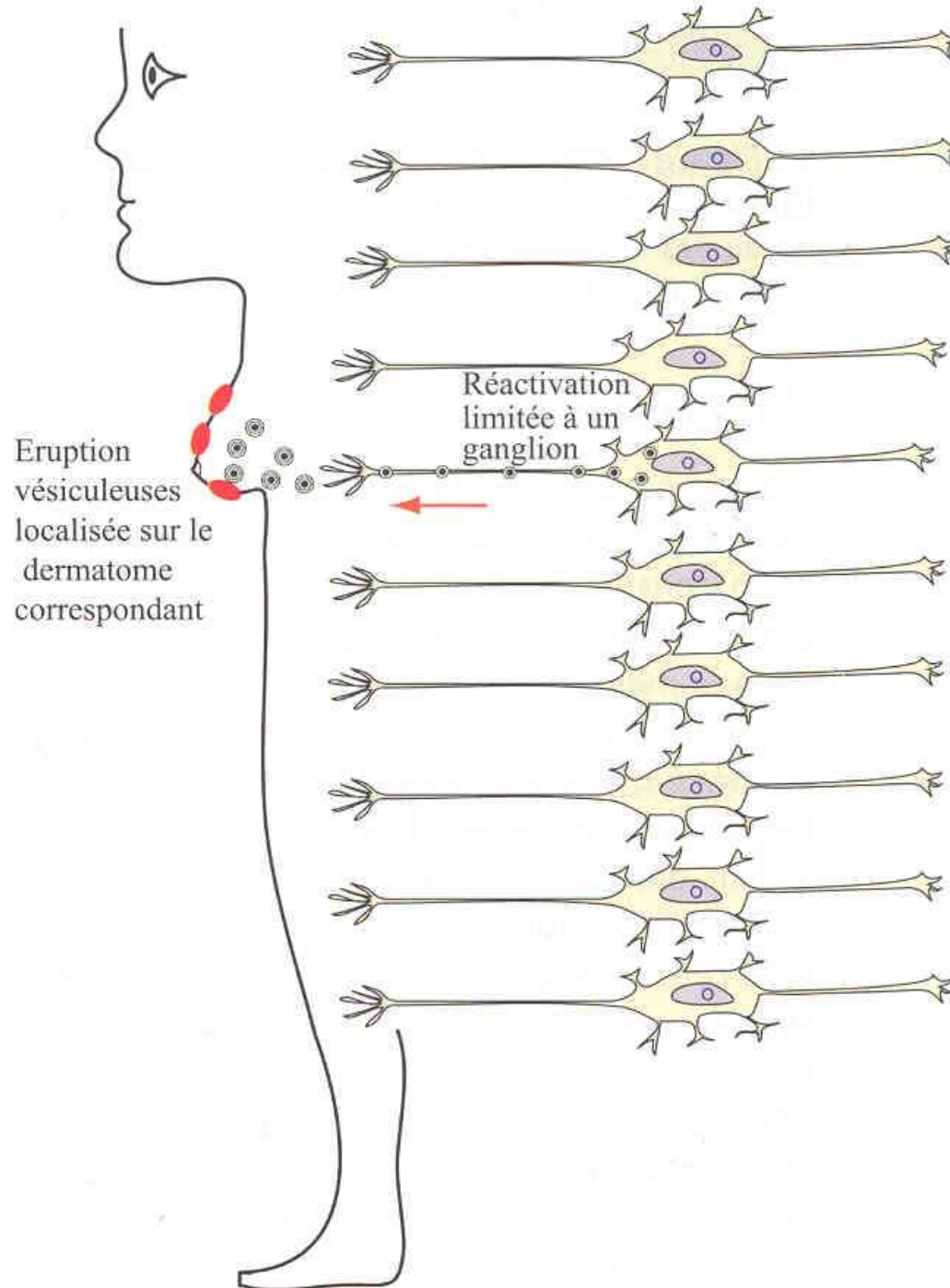
Varicelle :
éruption généralisée

Latence



Réactivation

=> zona





Zona intercostal



Zona ophtalmique



Zona étendu

Douleurs +++

3.2. Pathologie humaine

- Primo-infection : la **varicelle**

Transmission par voie aérienne (+++) ou contact

incubation 14-20 jours

éruption vésiculeuse

tronc → centrifuge

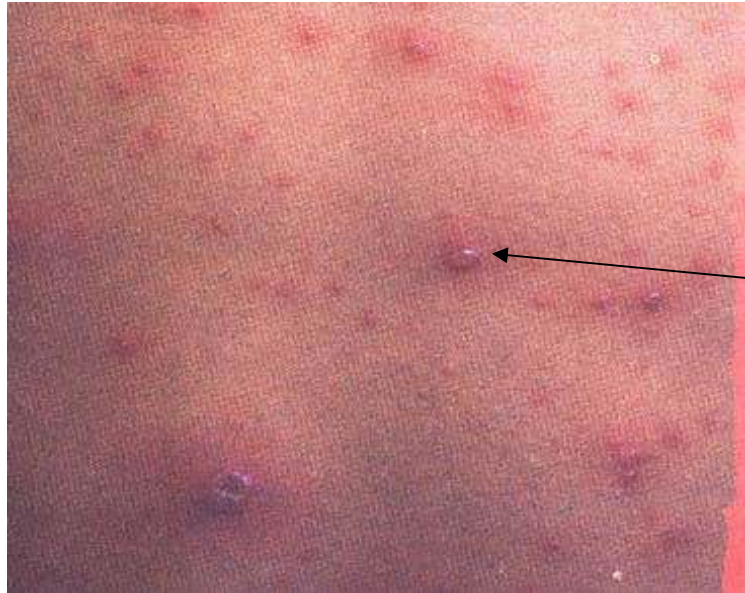
Complications :

purpura thrombopénique CIVD

pneumopathie varicelleuse

méningite, méningoencéphalite





macules érythémateuses
→ vésicules à liquide clair en
« gouttes de rosée »
→ pustules
→ croûtes

Plusieurs poussées

Varicelle :

taux d'attaque 70 %

700 000 cas/an en France

20 décès/an

90 % population immunisée à 14 ans

- Formes graves de varicelle
 - Enfant immunodéprimé (leucémie)
Vaccin +++
 - Femme enceinte
 - 20 premières semaines : embryofœtopathie
(varicelle généralisée chez enfant, zona dans premières années de vie)
 - fin de grossesse : **varicelle néonatale**
(gravité +++)



- Réactivation : le **zona**
 - éruption vésiculeuse unilatérale
 - territoire cutané localisé d'un nerf sensitif
 - atteinte cornéenne si branche ophtalmique touchée
 - **douleurs** (coup de poignard) et sensations de brûlures
 - paralysies faciales (compression nerf facial)

10 fois plus élevé chez personne de 80 ans/20 ans

Très **douloureux** qqfois suicide

3.3. Diagnostic

Indications:

- *Diagnostic clinique* +++
- Si lésions atypiques

Prélèvement : écouvillonnage au niveau des lésions

Techniques:

- Détection d'antigènes (IF, ELISA)
- Culture : difficile, rapide (3-4 j)
- PCR

3.4. Traitement

➤ Antiviraux :

- **Aciclovir** = Zovirax® (IV, 7-10 jours)
 - immunodéprimé,
 - formes graves de zona
- **Valaciclovir** = Zelitrex® (VO, 7 jours)
 - zona chez immunocompétent de plus 50 ans
pour prévention des douleurs post-zostériennes

➤ Traitements symptomatiques (varicelle) :

- lavages (1 à 2 douches/jour)
- douches fraîches (↘ prurit)
- couper ongles des enfants (lésions dues au grattage)
- désinfection (chlorhexidine)
- paracétamol (pas d'aspirine car risque de syndrome de Lyell)
- pas de talc (risque de surinfection)



3.5. Prévention

- gamma globulines spécifiques (immunodéprimés)
- **vaccin vivant atténué** : souche Oka
 - enfants immunodéprimés
 - USA et Canada recommandée chez enfants depuis 1995
 - prévention du zona du sujet âgé
 - vaccin tétravalent ROR + varicelle (AMM 2005)

4. Cytomégalovirus

infections très fréquentes (50 à 100% des adultes Ac+)

Transmission :

voie trans-placentaire au cours de la **grossesse**

voie respiratoire

contacts sexuels

par le sang (transfusion)

virus se multiplie dans le **sang**

virus excrété dans les **sécrétions** (génitales, salive, urines...)



Infection latente dans leucocytes

Réactivations nombreuses, le plus souvent asymptomatiques

4.1. Physiopathogénie

– Infection

- macrophages
- cellules endothéliales
- lymphocytes B et T
- cellules souches de la moelle osseuse

– Réaction immunitaire cellulaire (++)

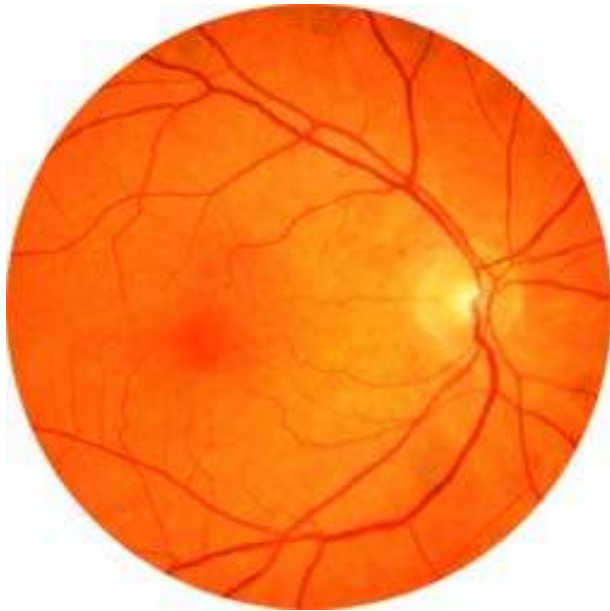
- élimination cellules répliquant virus
- reste à l'état latent (réactivation possible)

– Excrétion de CMV

- sécrétions respiratoires
- salive
- sperme
- sécrétions vaginales
- lait

4.2. Pathologie humaine

- Sujets immunocompétents
 - primo-infection : **syndrome mononucléosique**
 - Très souvent asymptomatique
 - 50 % des adultes en France
- Sujets **immunodéprimés**
 - **greffés** :
incidence +++ chez greffés de **rein** (\Rightarrow rejets de greffe)
et greffés de **moelle** (risque d'infections chroniques)
 - **VIH** :
pneumopathie
infection du SNC
rétinite : 20 à 25% des sujets atteints de SIDA
infections du tractus gastro-intestinal : colite, oesophagite...



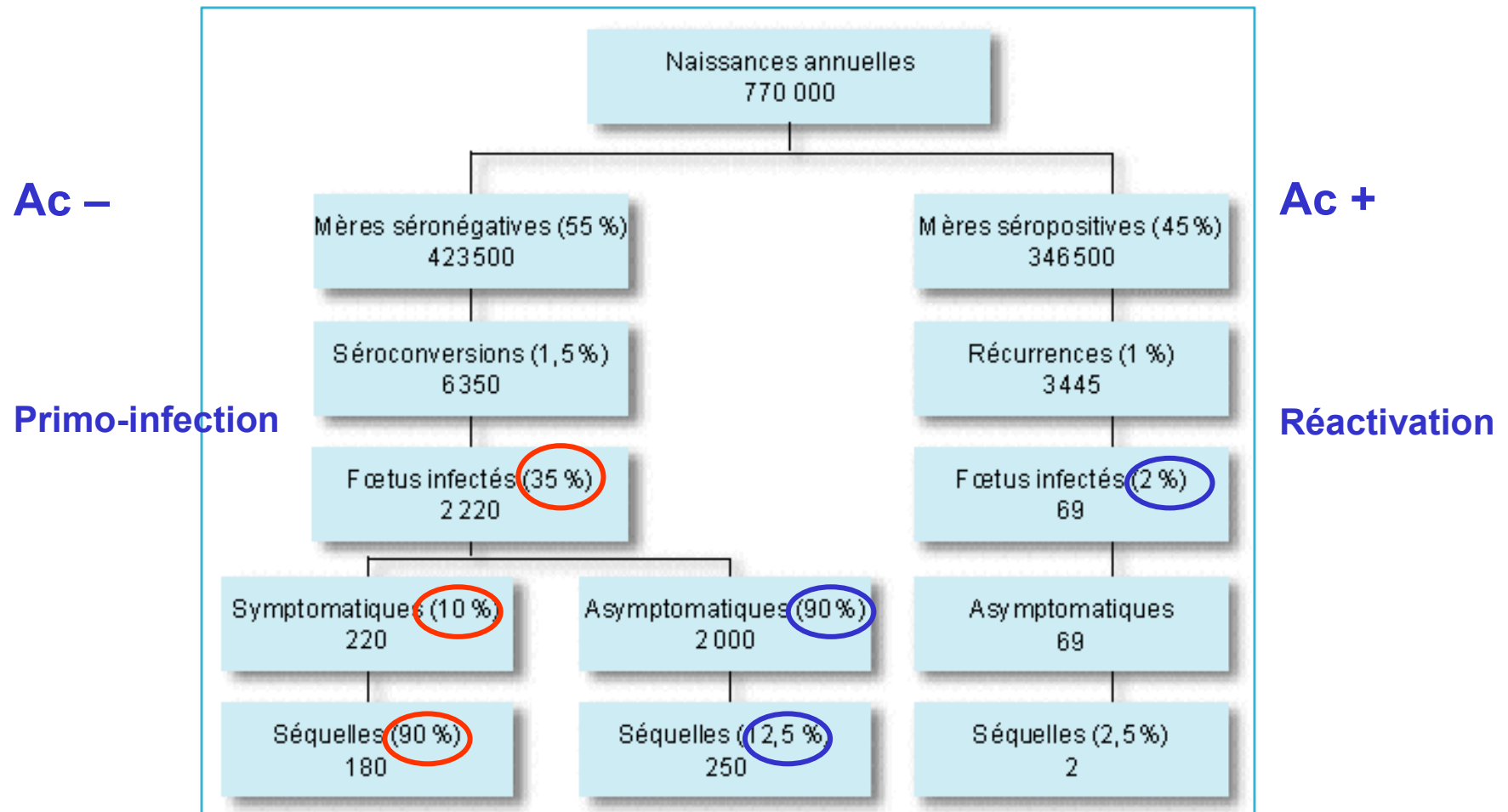
Rétine normale



Rétinite à CMV chez HIV+

- **Femme enceinte et nouveau-né**

- +++ si primo-infection en cours de grossesse



Nombre annuel d'infections materno-fœtales à CMV en France

Maladie des inclusions cytomégaliqes

10 %



- ictère, hépatosplénomégalie,
- purpura thrombopénique, pneumopathie
- microcéphalie (calcifications intracrâniennes)
- chorioretinites

4.3. Diagnostic

Indications:

- Patients immunodéprimés

Prélèvement : sang

Techniques:

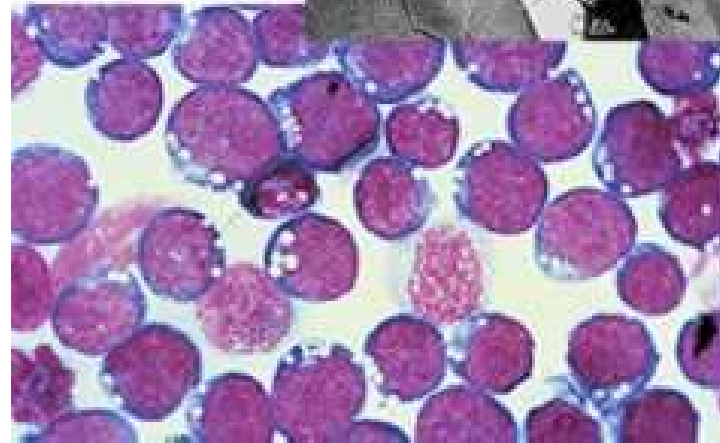
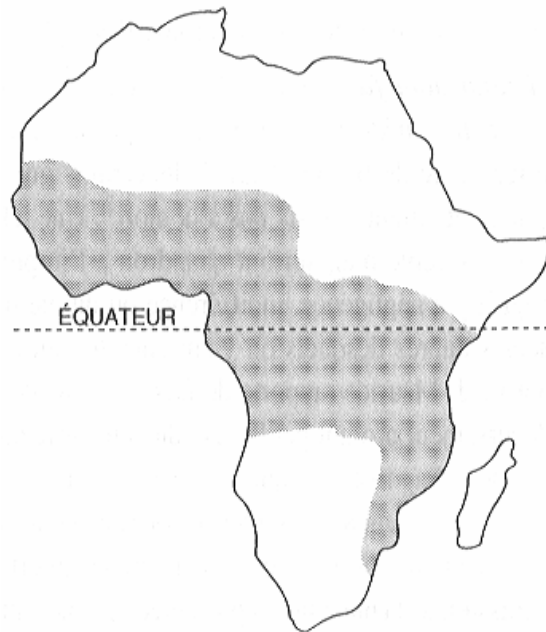
- Sérologie
- Culture : facile, très longue (7-10 j), mais technique rapide avec résultat à 48h
- PCR quantitative (charge virale) +++

4.4. Traitements

- Préventif (VO)
 - Ganciclovir = Cymévan®
 - ou Aciclovir = Zovirax® chez patients transplantés
 - Traitement (infections graves)
 - **Ganciclovir = Cymévan®**, IV
 - Valganciclovir = Valcyt®, prodrogue, VO
 - Foscarnet = Foscavir®, IV
 - Cidofovir = Vistide®, IV
 - Sélection possible de mutants résistants lors de chimiothérapie
- } *neutropénie*
- } *Toxicité +++, rénale*

5. Virus d'Epstein-Barr (EBV)

- Historique
 - Années 1950 :
 - Denis Burkitt



- Historique
 - Culture de tumeur de Burkitt par Epstein, Barr et Achong => nouveau virus = EBV

 - 1966 : Gertrude & Werner Henlé mononucléose séroconversion vis-à-vis de EBV

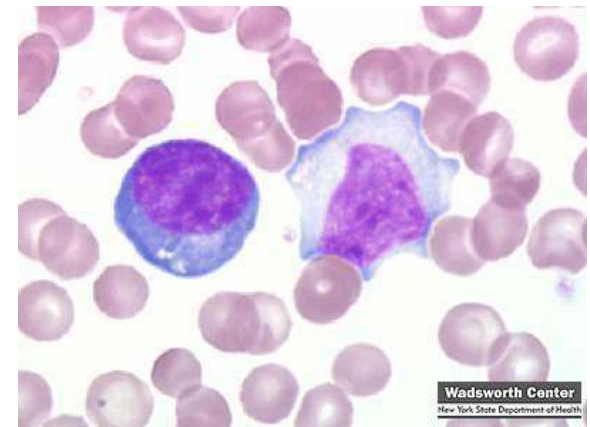
 - 1970 : Zur Hausen génome EBV
 - tumeurs de lymphome de Burkitt
 - cancer nasopharynx Chine

5.1. Physiopathogénie

- Epidémiologie
 - Réservoir humain
 - Transmission par salive
 - enfants (objets)
 - baisers profonds
 - 95 % adultes séro+



- Physiopathogénie :
 - multiplication dans cellules épithéliales de l'oropharynx
 - lymphocytes B porteurs antigènes EBV
 - attaque par lymphocytes T => **cellules T activées** : grandes cellules à cytoplasme hyperbasophile
 - demeure à l'état latent dans Lympho B
 - **immortalisation des lymphocytes B**



- Antigènes exprimés pendant multiplication
 - Antigènes précoces
 - LYDMA (Lymphocyte-defined Membran Antigen)
 - **EBNA** (Epstein Barr Nuclear Antigen)
 - EMA (Early Membran Antigen)
 - Duplication matériel génétique
 - **EA** (Early Antigen) : antigène cytoplasmique
 - Antigènes tardifs
 - LMA (Late Membran Antigen)
 - **VCA** (Virus Capsid Antigen)

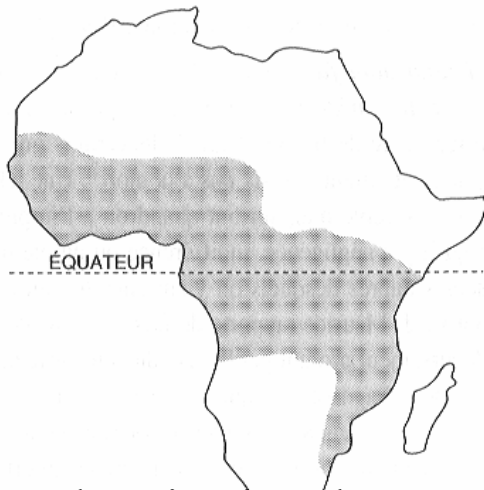
5.2. Pathologie humaine

- **Mononucléose infectieuse**
 - Primo-infection souvent silencieuse si précoce
 - Si symptomatique (adolescence) :
 - incubation = 1 mois
 - Fièvre prolongée
 - angine
 - adénopathies cervicales bilatérales indolores
 - qqfois splénomégalie, hépatite discrète

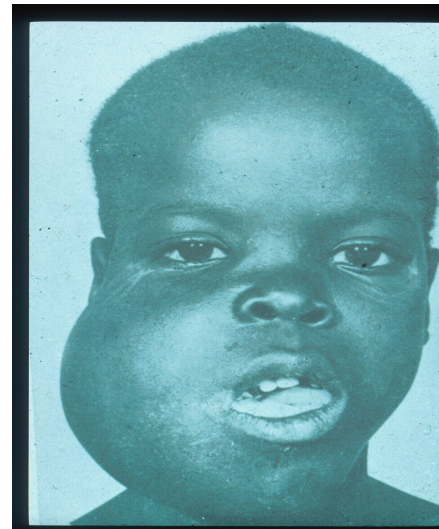
- **Lymphome de Burkitt africain**

- Enfants 7 à 14 ans
- Tumeur de la mandibule (60%)
- Parfois orbite

- Prolifération monoclonale de lymphocytes B

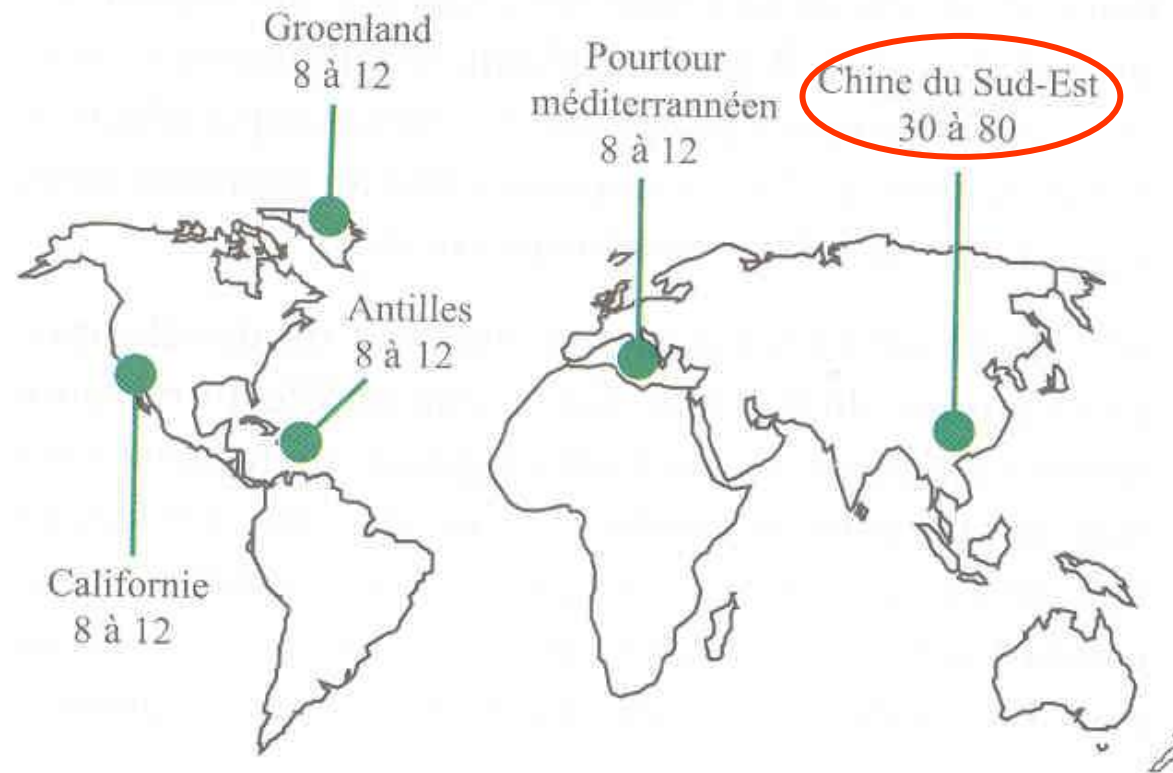


Ouganda, Nigeria, Ghana, Côte d'Ivoire



- **Cancer du nasopharynx**

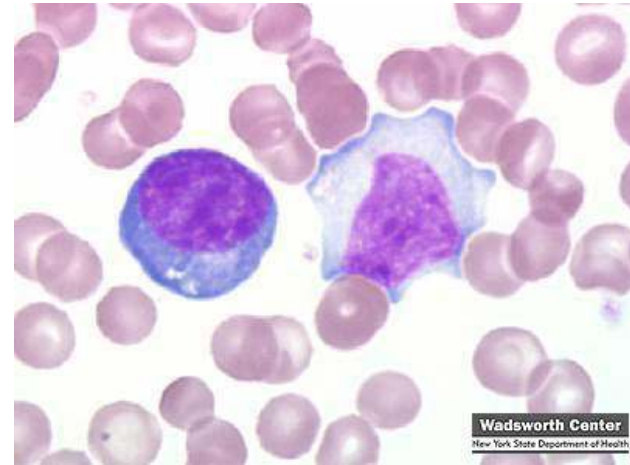
- Chine du sud,
- Afrique du nord



13. Figure 2. Incidence du carcinome nasopharyngé (cas/100 000 habitants/an).

5.3. Diagnostic

- Mononucléose infectieuse
 - Diagnostic biologique



- Grandes cellules à cytoplasme hyperbasophile
- **Syndrome mononucléosique** : inversion de formule (10 % des leucocytes)
- anticorps hétérophiles :
 - MNI test
 - PBD (Paul-Bunnell-Davidsohn)

– Diagnostic virologique :

- Sérologie : anticorps contre antigènes spécifiques de EBV

Anticorps	MNI phase aiguë	Infection ancienne
anti-VCA (IgM)	+	-
anti-VCA (IgG)	+	+
anti-EBNA	-	+

- Biologie Moléculaire : PCR quantitative (charge virale)

- Diagnostic différentiel à faire avec
 - CMV et VIH
 - similitudes sur plan clinique et hématologique (fièvre prolongée, syndrome mononucléosique)
- Rôle dans maladie de Hodgkin ?
- Lymphomes non hodgkiniens
 - Sujets fortement immunodéprimés par VIH

5.4. Traitement

- Traitement spécifique
 - aucun
 - ni prophylactique, ni curatif

6. Human Herpesvirus 6 (HHV-6)

- Exanthème subit ou **roséole** de la petite enfance (6^{ème} maladie)
 - 6 mois à 3 ans
 - fièvre élevée (40°C)
 - éruption
 - persiste un à trois jours
 - très commune : anticorps chez 90 % des enfants à 3 ans



- Chez l'immunodéprimé (VIH, transplantés)
 - réactivation
 - pneumopathie intersticielle
 - atteinte de la moelle osseuse (gravité ++ chez greffé de MO)
 - encéphalite

- Diagnostic :
 - sang
 - PCR

7. Human Herpesvirus 7 (HHV-7)

Exanthème ?

Fièvre avec éruption ?

Syndrome mononucléosique

8. Human Herpesvirus 8 (HHV-8)

- Sarcome de Kaposi (patients VIH +)



- Lymphoproliférations : Lymphomes B des séreuses
Maladie de Castelman