

Virus à ADN : Herpesviridae

INTRODUCTION :

Les **Herpesviridae** sont une famille de virus à ADN double brin linéaire, enveloppés, responsables d'infections fréquentes chez l'Homme et les animaux. Sur plus de 100 espèces, 9 ont un intérêt médical chez l'Homme, dont 8 sont strictement humains (HHV-1 à HHV-8).

Ils ont la capacité d'établir une latence à vie dans l'organisme, avec des réactivations périodiques. Très répandus dans la population, ils peuvent provoquer des maladies bénignes ou graves, surtout chez les nouveau-nés, les immunodéprimés et les patients greffés.

FAMILLE DES HERPESVIRIDAE :

Propriétés communes :

Structure commune :

- **Génome** : ADN double brin (db), linéaire, de grande taille.
- **Capside** : icosaédrique, rigide, contenant l'ADN.
- **Tégument** : couche protéique amorphe entre capsidite et enveloppe, riche en protéines virales régulatrices.
- **Enveloppe** : d'origine nucléaire, contenant des glycoprotéines virales importantes pour l'entrée et l'évasion immunitaire.

Épidémiologie :

- **Virus ubiquitaires** : présents partout dans le monde.
- **Très forte séroprévalence** : >90 % des adultes hébergent au moins un herpesvirus.
- **Transmission facile** : contact direct (salive, sécrétions), rapports sexuels, transfusion, vertical (mère-enfant).

Biologie commune:

- **Latence** : après la primo-infection, le virus persiste dans l'organisme à l'état latent (sans réplication).
- Peut se réactiver périodiquement, surtout en cas de stress, immunodépression ou fatigue.

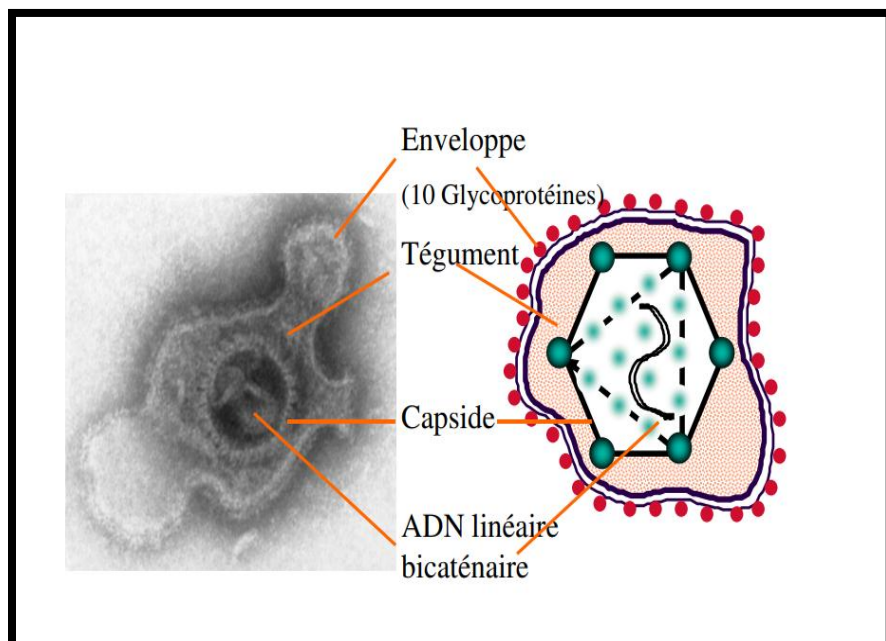
Importance médicale:

- Fréquence des infections, souvent bénignes mais parfois graves (herpès néonatal, encéphalite, cancers viraux...).
- Gravité dépend du terrain : immunodéprimés, nouveau-nés, greffés sont les plus à risque.

STRUCTURES DES HERPESVIRIDAE:

- Le virion herpétique est composé de quatre éléments majeurs :

- **ADN double brin linéaire** : de grande taille (125 à 290 kb), codant plus de 100 protéines.
- **Capside icosaédrique** : de 162 capsomères, protégeant l'ADN viral.
- **Tégument** : zone entre la capsidite et l'enveloppe contenant des protéines virales et des ARNm utiles dès l'entrée dans la cellule.
- **Enveloppe** : membrane lipidique issue de l'hôte, portant des glycoprotéines virales (gB, gC, gD, gH/gL...) nécessaires à la fixation, l'entrée et la fuite du système immunitaire.



CLASSIFICATION DES HERPESVIRIDAE :

3 Sous-familles :

Alphaherpesvirinae : réplication rapide, latence dans les neurones.

Ex. : HSV-1, HSV-2, VZV

Betaherpesvirinae : réplication lente, latence dans les cellules mononucléées.

Ex. : CMV, HHV-6, HHV-7

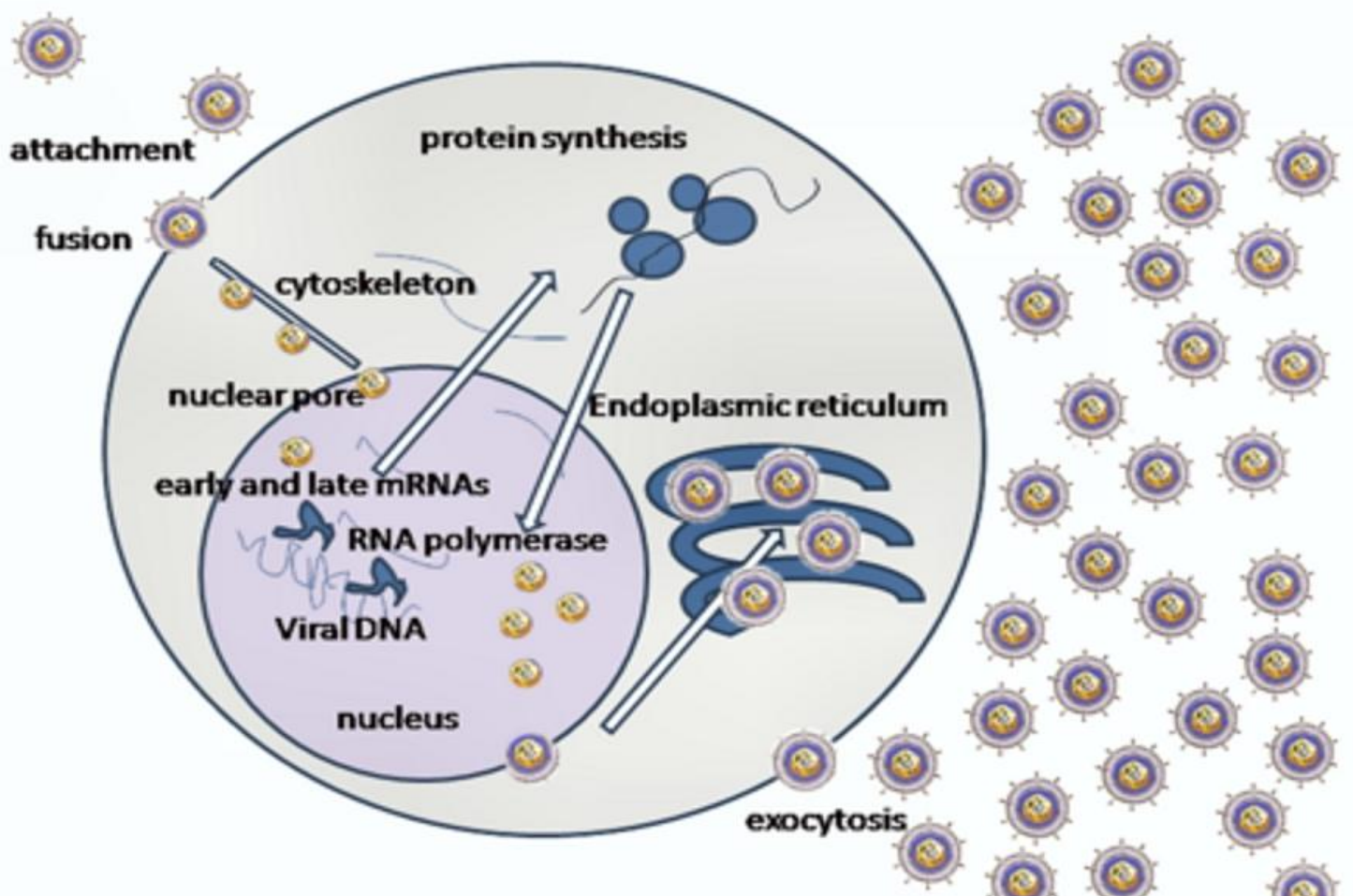
Gammaherpesvirinae : tropisme pour les lymphocytes B, liés à certains cancers.

Ex. : EBV, HHV-8

CYCLE DE RÉPLICATION

Étapes majeures :

- **Attachement et pénétration**: interaction entre les glycoprotéines virales et récepteurs cellulaires
- **Fusion membranaire** : libération de la capside dans le cytoplasme
- **Transport vers le noyau et décapsidation**
- **Réplication de l'ADN et transcription** (immédiate → précoce → tardive)
- **Assemblage de la capside dans le noyau**
- **Acquisition de l'enveloppe** par bourgeonnement à partir de la membrane nucléaire
- **Sortie de la particule virale**



LATENCE ET RÉACTIVATION :

Latence = forme dormante du virus (sans réplication), échappant au système immunitaire et aux antiviraux.

Récurrence : réactivation spontanée ou déclenchée par fièvre, stress, immunodépression, règles, UV...

Virus	Site de latence
HSV-1, HSV-2	Ganglions sensitifs
VZV	Ganglions spinaux ou crâniens
CMV	Monocytes, macrophages
EBV	Lymphocytes B
HHV-6, HHV-7	Lymphocytes T CD4+
HHV-8	Cellules endothéliales, lymphocytes B

HERPES SIMPLEX VIRUS (HSV-1 / HSV-2):

Famille des Herpesviridae – Sous-famille des α -herpesvirinae

I. Épidémiologie et transmission:

- Strictement humains
Réservoir = sujets infectés → virus en latence dans les ganglions sensitifs.
- Transmission interhumaine :
Par contact intime direct (oral, génital)
Via excrétion virale intermittente (asymptomatique ou symptomatique)
- Séroprévalence :
HSV-1 : très élevée (70–80 % des adultes)
HSV-2 : transmission principalement sexuelle

II. Pouvoir pathogène:

1. Herpès oral

- Primo-infection :
Majoritairement asymptomatique
Sinon : gingivo-stomatite herpétique aiguë
Virus concerné : HSV-1+++ , parfois HSV-2
- Latence : dans le ganglion de Gasser
- Récurrences :
Symptomatiques : herpès labial (vésicules en bouquet)
Asymptomatiques : excrétion salivaire
Facteurs favorisants : fièvre, stress, fatigue, soleil, périodes prémenstruelle

2. Herpès génital

- Majoritairement asymptomatique
- En cas de forme symptomatique :
 - Vésicules douloureuses au niveau des organes génitaux
 - HSV-2 prédominant

3. Herpès néonatal

- Transmission materno-fœtale surtout au moment de l'accouchement
- (passage par filière génitale infectée)
- Peut entraîner :
 - Embryopathie
 - Atteinte polyviscérale
 - Méningo-encéphalite

4. Formes graves

- Herpès oculaire : kératite, uvéite (risque de cécité)
- Eczéma herpétisé du nourrisson
- Encéphalite herpétique (rare mais grave, HSV-1 ++)
- Infections herpétiques de l'immunodéprimé :
 - Lésions cutanéomuqueuses extensives
 - Atteintes viscérales (poumons, foie, cerveau...)

III. Diagnostic virologique:**A. Indications**

- Primo-infection génitale ou chez la femme enceinte
- Herpès néonatal
- Sujet immunodéprimé
- Formes graves

B. Diagnostic direct**1. Prélèvement :**

- Lésions récentes, par écouvillonnage
- Transport dans un milieu spécifique

2. Culture cellulaire :

- Inoculation sur cellules VERO ou fibroblastes
- Observation de l'effet cytopathogène (2–6 jours)
- Confirmation possible en 24h par immunomarquage

3. PCR :

- Détection de l'ADN viral
- Référence pour encéphalite herpétique (LCR)

4. Immunocytodiagnostic :

- Immunofluorescence ou immunoperoxydase
- Détection d'antigènes viraux spécifiques (ELISA, Ac monoclonaux)

C. Diagnostic indirect

- Sérologie peu utile en pratique courante (prévalence élevée)
- Utilisée en cas de primo-infection :
 - Technique ELISA
 - Recherche de séroconversion

IV. Traitement antiviral:

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

VZV – VIRUS VARICELLE-ZONA :**A. ÉPIDÉMIOLOGIE & TRANSMISSION :**

Même virus responsable de deux maladies :

- Varicelle : primo-infection
- Zona : résurgence endogène

Virus ubiquitaire

- Séroprévalence très élevée (> 90 % chez l'adulte)

Extrêmement contagieux

- C'est l'Herpesvirus le plus contagieux

Modes de transmission :

Contact direct avec les vésicules cutanées

Voie aérienne : inhalation de gouttelettes respiratoires

Voie transplacentaire : transmission fœtale possible

B. POUVOIR PATHOGÈNE :

1. Physiopathologie

- Entrée du virus via les voies respiratoires
- Multiplication locale dans les muqueuses respiratoires et ganglions lymphatiques
- → Virémie primaire → foie et rate (réplication)
- → Virémie secondaire → dissémination par cellules mononuclées vers peau et muqueuses
- → Phase éruptive de la varicelle

Après primo-infection :

- Le virus entre en latence dans les ganglions sensitifs crâniens et rachidiens

Récurrence = zona

- Réactivation du virus lors d'une baisse de l'immunité locale ou générale
- Le virus remonte par voie nerveuse vers le dermatome correspondant
- Provoque une éruption localisée douloureuse : zona

2. Manifestations cliniques

La varicelle (primo-infection) :

Étape	Détail
Incubation	14 jours (9 à 20 jours)
Phase d'invasion	Fièvre, malaise général
Phase d'état	Éruption généralisée débutant sur le tronc → macules, papules, vésicules, croûtes → très prurigineuse

Le zona (réactivation) :

- Éruption localisée unilatérale suivant un dermatome
- Souvent unique dans la vie
- Bénin en général, mais potentiellement grave :
 - Personnes âgées
 - Immunodéprimés
 - Zona ophtalmique : risque de complications oculaires sévères

C. DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE:

Méthode	Détail
Culture cellulaire	Possible mais longue (pas utilisée en routine)
Recherche d'antigènes viraux	IF directe sur les lésions cutanées
PCR	Détection du génome viral → rapide et sensible
Sérologie (indirect)	Recherche d'Ac spécifiques (IF indirecte ou ELISA)

D. TRAITEMENT ET PRÉVENTION :

Type d'infection	Traitement
Varicelle simple	Traitement symptomatique (antipyrétiques, désinfection cutanée)
Varicelle compliquée / immunodéprimés	Acyclovir par voie orale ou IV
Zona	Acyclovir indiqué si :
	• Sujet > 50 ans
	• Zona ophtalmique
	• Sujet immunodéprimé

L'Acyclovir inhibe l'ADN polymérase virale, réduisant la durée et l'intensité des symptômes.

CYTOMÉGALOVIRUS HUMAIN (CMV / HCMV) :

(Sous-famille des β -Herpesvirinae)

A. ÉPIDÉMIOLOGIE :

Virus ubiquitaire

Séroprévalence très élevée, pouvant atteindre 100 % chez l'adulte (selon les régions et le niveau socio-économique)

Modes de transmission :

1. Contact rapproché et répété (ex. : enfants en crèche)
2. Transmission sexuelle
3. Transmission nosocomiale :

Par transfusion sanguine

Par greffe d'organes

1-Transmission verticale :

In utero (passage transplacentaire)

À l'accouchement

Pendant l'allaitement

B. POUVOIR PATHOGÈNE:**1. Physiopathologie****• Primo-infection :**

- Le virus est véhiculé dans le sang par les polynucléaires.
- Tropisme très large → excrétion dans :
- urine, salive, sang, larmes, sperme, sécrétions génitales, lait maternel.

• Latence :

- S'installe dans les cellules mononuclées (monocytes, macrophages)
- Réactivation en cas de baisse de l'immunité

2. Manifestations cliniques**1. Chez le sujet immunocompétent :**

- La primo-infection est souvent asymptomatique
- Dans environ 10 % des cas, elle peut provoquer un syndrome mononucléosique :
 - Fièvre
 - Fatigue

- Adénopathies
- Cytolyse hépatique modérée

2. Chez le sujet immunodéprimé :

- Le virus peut se réactiver avec une dissémination virale importante
- Cela entraîne des atteintes tissulaires graves, notamment :
 - Rétinite (risque de cécité)
 - Colite (inflammation du côlon)
 - Pneumopathie (infection pulmonaire)

3. En cas de transmission materno-fœtale :

- Une séroconversion (infection récente) pendant la grossesse peut infecter le fœtus.
- Cela peut provoquer la maladie des inclusions cytomégalogiques, avec comme conséquences possibles :
 - Atteinte pluri-viscérale (cerveau, foie, poumons, etc.)
 - Microcéphalie (réduction de la taille du cerveau)
 - Ictère néonatal (jaunisse)
 - Décès néonatal dans 10 à 20 % des cas
 - Séquelles neurosensorielles : surdité, c c t , retard mental, troubles moteurs

C. DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE:

1. Indications principales

- Déterminer le statut immunitaire avant greffe
- Diagnostic de primo-infection chez la femme enceinte
- Infection congénitale chez le nouveau-n 
- Réactivation ou infection active chez l'immunodéprimé

2. Diagnostic direct

Méthode	Détail
Culture cellulaire	Inoculation sur cellules MRC-5 Effet cytopathogène (ECP) en 10–21 jours
Antig�n�mie PP65	Détection d'antigènes viraux par IF dans les leucocytes circulants
PCR	Recherche du génome viral (ex. : liquide amniotique, urines, sang)

3. Diagnostic indirect (sérologie) :

Test	Utilité
IgG	Statut immunitaire / suivi d'une séroconversion
IgM	Diagnostic de primo-infection (ex. : chez femme enceinte ou nouveau-n�)
Avidit� des IgG	Si > 80 %, infection ancienne (> 3 mois) Très utile en diagnostic materno-fœtal pour dater l'infection

D. TRAITEMENT:

Médicament	Indication	Remarque
Ganciclovir	Infections graves chez l'immunodéprimé	Antiviral actif sur la polymérase virale
Foscarnet	Alternative en cas de résistance au ganciclovir	Effets secondaires importants

Aucun vaccin n'est disponible à ce jour contre le CMV.

VIRUS EPSTEIN-BARR (EBV) :

Famille des Herpesviridae – Sous-famille des γ -Herpesvirinae

A. Historique :

1958 : le chirurgien Dennis Burkitt décrit en Ouganda un lymphome endémique du maxillaire supérieur chez l'enfant → Lymphome de Burkitt.

1964 : Epstein et Barr isolent un virus transformant des cellules humaines en cultures → découverte de l'EBV.

Équipe de Henle : développe la sérologie spécifique → l'EBV est reconnu comme agent de la mononucléose infectieuse (MNI).

B. Épidémiologie et transmission :

Virus ubiquitaire évoluant sur un mode endémique.

Transmission par la salive (souvent appelée « maladie du baiser » chez l'adolescent).

Séroprévalence adulte : supérieure à 90 % dans la population mondiale.

C. Pouvoir pathogène :**1. Physiopathologie**

- L'EBV infecte deux types cellulaires :
 - Cellules épithéliales de l'oropharynx → cycle productif (lyse cellulaire)
 - Lymphocytes B → infection latente

Primo-infection : multiplication dans les cellules épithéliales → infection des lymphocytes B → réponse immune → MNI

2. Antigènes viraux importants :

Antigène	Type	Rôle
EBNA (Epstein-Barr Nuclear Antigen)	Latent	Présent dans les noyaux des cellules infectées de façon latente
LMP (Latent Membrane Protein)	Latent	Exprimé à la surface des cellules transformées (lymphome)
EA (Early Antigen)	Précoce	Impliqué dans la réplication virale, dans noyau/cytoplasme
EMA (Early Membrane Antigen)	Précoce	Glycoprotéine détectée par immunofluorescence
VCA (Viral Capsid Antigen)	Tardif	Présent dans le cytoplasme et le noyau des cellules infectées
LMA (Late Membrane Antigen)	Tardif	Glycoprotéine de l'enveloppe, cible des anticorps neutralisants

D. Manifestations cliniques :

1. Mononucléose infectieuse (MNI) :

Survient surtout chez l'adolescent et l'adulte jeune

Forme symptomatique dans 20–30 % des cas :

- Fièvre
- Asthénie intense
- Angine érythémato-pultacée
- Adénopathies cervicales
- Hépatosplénomégalie

Chez l'enfant : forme souvent inapparente ou angine isolée

2. Manifestations tumorales associées à l'EBV :

- Lymphome de Burkitt :

Prolifération B maligne

Endémique en Afrique équatoriale et en Nouvelle-Guinée

- Carcinome du nasopharynx :

Tumeur maligne épithéliale

100 % des cas sont EBV positifs

Très fréquent dans le sud de la Chine et chez les populations d'origine asiatique

E. Diagnostic virologique :

Diagnostic sérologique

a) Non spécifique :

- Recherche d'anticorps hétérophiles (IgM induites par activation polyclonale)
- Tests utilisés :
 - Paul-Bunnell-Davidson
 - MNI test (agglutination rapide sur lame)
- Moins fiables chez l'enfant < 5 ans (faux négatifs fréquents)

b) Spécifique (Ac anti-EBV) :

Anticorps recherchés	Interprétation
IgM anti-VCA	Infection récente (primo-infection)
IgG anti-VCA	Présents durablement après infection
Anti-EA	Présents dans 70 % des cas symptomatiques
Anti-EBNA	Apparaissent tardivement (après 6–8 semaines) → signalent une infection ancienne

Diagnostic évolutif = IgM anti-VCA (+)

Infection ancienne = IgG anti-VCA (+) + anti-EBNA (+)

2. Diagnostic direct

- **Culture cellulaire** : non pratiquée en routine
- **PCR** :

Recherche du génome viral dans le sang ou les tissus

Utile chez les immunodéprimés et dans le suivi des greffés

- **Immunohistochimie** :

Détection des antigènes viraux (LMP, EBNA) dans les tissus tumoraux

Utilisée dans le diagnostic anatomo-pathologique des lymphomes EBV-associés

F-Traitement de l'infection à EBV :

Situation	Traitement
Mononucléose infectieuse simple	❖ Traitement symptomatique : - Paracétamol (fièvre, douleurs) - Repos prolongé - Gargarismes si angine - Éviter l'aspirine chez l'enfant
Formes sévères de MNI	❖ Corticoïdes exceptionnellement en cas de : - Obstruction pharyngée sévère - Complication neurologique - Anémie hémolytique grave
Immunodéprimés ou formes chroniques / tumorales	❖ Antiviraux (peu efficaces) : - Acyclovir- Ganciclovir- Foscarnet ❖ ± Chimiothérapie si lymphome
Vaccin	Aucun vaccin disponible à ce jour

HHV-6 & HHV-7 :

A. Épidémiologie et transmission :

Ce sont des virus ubiquitaires, très fréquents dans la population mondiale.

Séroprévalence > 90 % à l'âge adulte.

La primo-infection survient entre 6 mois et 3 ans, après disparition des anticorps maternels.

HHV-6 :

Transmission salivaire +++

Également par sécrétions respiratoires, voie sexuelle, transfusion, greffe.

HHV-7 :

Transmission salivaire +++ et sexuelle.

B. Pouvoir pathogène :

HHV-6

Primo-infection asymptomatique+++ dans la majorité des cas.

Tableau classique : Exanthème subit (ou roséole infantile, ou 6e maladie) :

Fièvre élevée pendant 3 à 5 jours

Suivie d'une éruption rose pâle sur le cou et le tronc, disparaissant en 1 à 2 jours

Chez l'immunodéprimé (ex. VIH) :

Possibles pneumopathies, encéphalites, rétinites

HHV-7

- Pouvoir pathogène mal défini
- Semble similaire à celui du HHV-6
- Impliqué dans certains cas d'exanthème infantile

C. Diagnostic virologique :

Indications principales : sujets immunodéprimés ou suspicion d'atteinte neurologique

Méthodes utilisées :

- PCR dans le sang (lymphocytes circulants) ou LCR
- Présence du génome viral possible dans la salive de sujets sains

HHV-8 :

A. Épidémiologie et transmission :

- Découvert en 1994, dans le contexte du sarcome de Kaposi associé au SIDA
- Séroprévalence faible comparée aux autres herpesvirus
- Modes de transmission :

Voie sexuelle (Europe, USA)

Voie horizontale en Afrique : allaitement, contact entre enfants

B. Pouvoir pathogène :

- Cible les lymphocytes B, macrophages, cellules endothéliales
- Associé à des pathologies lymphoprolifératives, notamment chez les patients VIH+

Maladies associées :

1. Sarcome de Kaposi :

- Tumeur vasculaire à lésions cutanées (macules, plaques)
- Anticorps anti-HHV8 retrouvés dans 80 à 100 % des cas
- Cas beaucoup plus rares depuis l'introduction des antirétroviraux

2. Syndromes lymphoprolifératifs :

- Lymphomes des séreuses
- Maladie de Castleman

C. Diagnostic virologique:

Type de diagnostic	Méthode utilisée
Indirect	Sérologie (actuellement disponible : Immunofluorescence indirecte – IFI)
Direct	PCR (amplification génique) sur biopsies suspectes, notamment dans les lésions de Kaposi