

HERPESVIRUS : CARACTÈRES GÉNÉRAUX ET PHYSIOPATHOLOGIE

Généralités

- **Structure** : génome à ADN linéaire bicaténaire, capsidie icosaédrique, enveloppe portant les glycoprotéines virales, tégument constitué de phosphoprotéines (très immunogènes)
 - **Multiplication** :
 - a- **Attachement de la particule virale** à la surface de la cellule, fusion-lyse
 - b- **Transcription de l'ADN viral** (expression de gènes très précoces, précoces, tardifs)
 - c- **Réplication de l'ADN viral**, assurée par ADN polymérase virale
 - d- **Encapsidation de l'ADN viral** dans le noyau (libération des particules virales, et acquisition de l'enveloppe définitive)
- Effet cytopathique = modifications du noyau avec présence d'inclusions nucléaires

Physiopathologie

- **Primo-infection** → **latence** (virus échappe au système immunitaire) → réactivations possibles = **réurrences**
- Réactivation consécutive à stimuli comme fatigue, stress, rayonnement UV, immunodépression
- Primo-infection et réactivations peuvent être **asymptomatiques**
- **Sites de latence** : Herpèsvirus **neurotropes** → neurones **ganglions sensitifs crâniens et/ou rachidiens** ; **leucotropes** → **leucocytes**
- **Lors de la latence**, le génome viral persiste sous forme d'épisome, pas d'intégration dans le génome cellulaire (exception : HHV-6A et HHV-6B capable de s'intégrer dans les chromosomes humains chez 1% des individus)
- **Séroprévalence** : très répandues en France
- **Caractère opportuniste des HPV** : transmission de cellules à cellules, LT et NK = rôle principal des défenses
- **Cible difficile pour l'immunité** : car latence + inhibition de la présentation des antigènes par le CMH + lyse des cellules infectées par les CTL
- **En cas d'immunodépression** : manifestations cliniques opportunistes qui peuvent être graves (HHV-6A → exceptionnellement à l'origine d'infections opportunistes).

VIRUS HERPES SIMPLEX 1 (HSV-1) et 2 (HSV-2)

Généralités

- HSV = virus **dermo-neurotropes**
- Infection latente dans le ganglion sensitif du territoire cutanéomuqueux :
 - **Ganglions de Gasser** pour **primo-infection orale**
 - **Ganglions sacrés** pour **infection génitale**
- 2 espèces de HSV : HSV-1 et HSV-2
- Réservoir humain, répartition mondiale
- HSV-1 → herpès oral et HSV-2 → herpès génital
- Mais contacts oro-génitaux modifient répartition : 1/2 herpès génitaux dû à HSV-1
- Transmission HSV-1 par **salive ou liquide des vésicules**, HSV-2 par **relations sexuelles**
- Herpès génital = IST
- Existence d'une immunité partielle croisée entre HSV-1 et HSV-2

Physiopathologie

- **Primo-infection** : multiplication au niveau de la porte d'entrée puis transport vers le ganglion sensitif correspondant
- **Latence** : corps cellulaires des neurones sensitifs périphériques
- **Réactivation** : virus est alors transporté vers le territoire cutanéomuqueux (= réinfection endogène)

HSV-1 :

- Primo-infection symptomatique dans 10% des cas
- **Symptomatologie de la primo-infection** : **gingivostomatite, fièvre, adénopathies cervicales**, parfois virémie → réponse immunitaire locale et apparition d'anticorps
- Réurrence : même territoire que primo-infection, bouquet de vésicules à la jonction peau/lèvres = **herpès labial récidivant** (réurrence peut être asymptomatique)

HSV-2 :

- **IST** qui se transmet par voie sexuelle ou oro-génitale
- **Asymptomatique dans 2/3 des cas**
- **Symptomatologie** : **vésicules** sur le gland et le prépuce ou sur la vulve et le vagin, voire le col utérin = vulvo-vaginite avec cervicite (vésicules ulcérées et douloureuses), **fièvre, adénopathies inguinales, parfois rétention d'urine**
- Réactivations par le HSV-1 plus faible que HSV-2
- **Herpès génital** : favorise VIH
- HSV-2 donne parfois méningite, si réurrence = méningite récurrente de Mollaret

Manifestations cliniques grave des infections par HSV

■ **Encéphalite herpétique :**

- 1^{ère} cause d'encéphalite virale en France (toujours du au HSV1)
- **Incidence** : 2 à 4 M / d'habitants / an (adulte de 50 ans ++)
- **Localisation** au lobe temporal, sous forme d'un foyer de nécrose hémorragique
- **Symptomatologie** : fièvre, divers signes d'atteinte cérébrale d'évolution rapide : céphalées, troubles du comportement, aphasie, paralysies, crises convulsives, troubles de la conscience → coma
- **EEG** : perturbé précocement (signes à l'imagerie plus tardifs)
- **Evolution spontanée** : mortalité de 70% ou lourdes séquelles neuropsychiques
- **Traitement** : **Aciclovir IV** (sans attendre les résultats), recherche **d'ADN viral dans le LCR par PCR**
- **Traitement précoce +++** / Encéphalite herpétique touche les sujets immunocompétents et survient généralement au cours de réactivations.

■ **Kératite herpétique :**

- Atteinte oculaire donne **une conjonctivite** (avec congestion de la conjonctive oculaire et palpébrale) → œil rouge + gêne « sable dans l'œil »
- **Kératite** (atteinte de la cornée)
- **Kératite avec ulcère dendritique** = pathognomonique de l'herpès oculaire → peut laisser une cicatrice fibreuse opaque qui entraîne une DAV
- **Application de corticoïdes** favorise le passage de la conjonctivite à la kératite

■ **Herpès néonatal :**

- Forme rare et gravissime de l'infection herpétique (1 à 3 / 100 000)
- **Cause** : herpès génital maternel avec contamination de l'enfant lors du passage dans la filière génitale maternelle infectée (dans 2/3 des cas asymptomatique chez la mère)
- **Pas d'infection asymptomatique chez le nouveau-né**
- **Formes bénignes** = localisés au niveau cutané, buccal ou oculaire
- **Formes graves** = infection disséminée à tous les organes, infection localisée au SNC
- 50% de mortalité sans traitement (et 50% de séquelles neuropsychiques graves chez 50% des survivants)
- **Traitement** : **Aciclovir IV à forte** dose durant 2 ou 3 semaines (+ TTT de consolidation au niveau cérébral)
- **Prévention** : éducation sexuelle, désinfection de la filière génitale, césarienne, Aciclovir à la mère et l'enfant en cas de risque majeur

■ **Herpès des sujets fragilisés :**

- Élimination orale ou génitale de HSV-1 ou HSV-2 banal
- Infections peuvent donner **des lésions extensives chroniques et délabrantes de l'herpès cutanéomuqueux progressif**
- Dissémination de l'infection peut donner : hépatite, pneumonie, ou encéphalite
- Chez une personne à la peau abrasée → inoculation peut donner des lésions vésiculo-ulcéreuses (comme eczéma chez le nourrisson)

Diagnostic

- **Indications :**

- **Herpès labial** bialek du diagnostic, la clinique suffit
- **Herpès génital** exige **confirmation virologique** + permet de différencier infection à HSV-1 ou HSV-2 (plus récurrent)
- **Confirmation virologique** si manifestations grave ou résistance au TTT
 - **Prélèvements** : sur les lésions si possible (avant désinfection et pas au stade de croûte) / LCR si suspicion d'encéphalite herpétique ou herpès disséminé du nourrisson / sur femme enceinte à ATCD d'herpès génital → pendant le travail par écouvillonnage
 - **Techniques** : **diagnostic direct +++ par recherche d'ADN RT-PCR** (réponse humorale → 1 à 2 S d'évolution). Si PCR HSV sur LCR négative avec suspicion d'encéphalite herpétique : examen à répéter sur un 2^e prélèvement

Traitement

- Aciclovir : cible ADN polymérase virale → arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN
 - En IV si forme grave : 10 mg/kg/8h pendant au moins 14J
- Si **résistance** : Foscarnet (voie IV et possède une toxicité rénale)

Virus de la varicelle et du zona (VZV)

- Varicelle et zona = herpèsvirus dermoneurotrope
 - Varicelle = infection généralisée de départ respiratoire
 - Zona = récurrence à localisation radriculaire
- **Épidémiologie :**
- Un seul type antigénique de VZV
 - **Virus humain**, répartition mondiale, séroprévalence élevée
 - Transmission par **sécrétions respiratoires** (ou à partir du liquide des vésicules)
 - Au stade de croûtes : pas de contagion
 - Contagiosité varicelle : **2 à 4 jours avant l'apparition de l'éruption** ; épidémie chez les enfants
 - **Pas de transmission du zona**, récurrence rares (contrairement aux récurrences d'herpès labial ou génital)
 - Mais zona peut donner varicelle, car vésicules contiennent le virus
 - **Risque de varicelle congénitale** = 2% aux 2 premiers trimestres VS 0% au 3^e trimestre
 - Varicelle périnatale possible si éruption maternelle survient à J-5 ou J+2 accouchement
- **Physiopathologie :**
- **Primo-infection** : multiplication porte d'entrée (au niveau respi) → virémie → migration au niveau de la peau → éruption vésiculeuse généralisée
 - **Infection latente** : à vie dans les ganglions nerveux sensitifs rachidiens et crâniens
 - **Réactivation** : dans l'un des ganglions. Migration du virus par voie neuronale centrifuge vers la peau et les muqueuses → donne douleurs, puis éruption vésiculeuse, radriculaire et unilatérale
- **Varicelle :**
- Presque toujours symptomatique
 - **Incubation** : 14J
 - **Symptomatologie** : fièvre modérée, signes généraux, puis éruption avec exanthème et énanthème
 - **Éruption** : débute au cuir chevelu, puis atteint face, tronc, membres, paumes, plantes puis muqueuses → macules, papules puis vésicules (qui donne croûtes).
 - Complications rares, atteinte du cervelet peut donner ataxie cérébelleuse aiguë

Formes graves de la varicelle

- **Chez l'adulte :**
- Primo-infection tardive chez l'adulte → risque de **pneumonie nodulaire diffuse** (mortelle dans 10%)
- **Chez le nouveau-né :**
- Varicelle néonatale grave : primo-infection chez la femme enceinte adulte, avec contamination du fœtus peu avant la naissance
 - Mortelle dans 20 à 30% des cas par **dissémination de l'infection** à tous les organes
 - En début de grossesse : donne exceptionnellement embryopathie (résulte du passage du virus par le placenta)
- **Chez l'immunodéprimé :**
- **Varicelle grave fréquente** = varicelle progressive qui comporte 5 facteurs de gravité :
- *Éléments éruptifs de grande taille, hémorragiques, nécrotiques parfois
 - *Dissémination du virus à tous les organes : atteinte polyviscérale
 - *Risque de CIVD
 - *Surinfections bactériennes graves
 - *Enfant leucémique ou traité par tumeur maligne → réduction de la chimio
- mortalité de cette varicelle est élevée si pas de TTT
 - si **immunodéprimés soumis à un contage** : administration d'Ig à titre élevé d'Ac anti-VZV / vaccination et AVC per os ou IV

Zona

- Age adulte, au-delà de 50 ans
 - Infection localisée au dermatome correspondant au ganglion sensitif
 - **Symptomatologie** : névralgie, puis éruption vésiculeuse localisée au territoire cutanéomuqueux innervé par ce ganglion sensitif
 - **Éruption à topographie nerveuse, radriculaire, unilatérale et douloureuse**
- **Complications du zona :**
- Guérison : douleurs névralgiques vives, algies post-zostériennes (douleurs > 3 mois)
 - Risque de zona ophtalmique si atteinte du territoire du nerf ophtalmique
 - Chez la personne immunodéprimée, le zona survient à n'importe quel âge → virémie possible avec atteinte polyviscérale / zona pendant grossesse → pas de risque pour le fœtus

■ **Diagnostic :**

- Essentiellement **clinique**
- Diagnostic virologique : SI formes graves, éruption atypique dans l'entourage d'une personne immunodéprimée, détermination de l'immunité chez une personne jeune avant mise sous TTT immunodépresseur
- **Diagnostic direct : RT-PCR avec recherche de l'ADN viral**
- Diagnostic virologique indirect : peu contributif, intéressant pour personnes adultes sans ATCD connus de varicelles connus de varicelle exposées à un contage

■ **Traitement :**

- Traitement symptomatique : antiseptique, antihistaminique, paracétamol
- Traitement curatif : ACV (Zovirax) par voie IV à forte dose chez immunodéprimés, varicelle du nouveau-né ... / valaciclovir, famciclovir
- Traitement préventif : administration IgG Ac anti-VZV, prévention des varicelles graves nécessite TTT antiviral (voie IV avec l'ACV ou voie orale)
- Vaccin contre la varicelle et contre le zona est disponible en France : **vaccin vivant atténué**

| Virus | Manifestations cliniques opportunistes graves chez les patients immunodéprimés |
|--------|--|
| HSV | Herpès progressif, eczéma herpétisé |
| VZV | Varicelle maligne, zona progressif |
| CMV | Opportuniste majeur chez les patients greffés ou infectés par le VIH : encéphalite, rétinite, colite, hépatite, pneumopathie |
| EBV | Lymphoprolifération maligne |
| HHV-6B | Encéphalite, hépatite, aplasie médullaire |
| HHV-8 | Maladie de Kaposi, lymphome des séreuses |

| Sous-familles | Genres | Espèces |
|---------------------------|--------------------------|--|
| <i>Alphaherpesvirinae</i> | <i>Simplexvirus</i> | Virus herpes simplex 1 et 2 (HSV-1 et HSV-2) |
| | <i>Varicellovirus</i> | Virus varicelle-zona (VZV) |
| <i>Betaherpesvirinae</i> | <i>Cytomegalovirus</i> | Cytomégalo virus humain (CMV) |
| | | Herpès virus humain 6A (HHV-6A) |
| | <i>Roseolovirus</i> | Herpès virus humain 6B (HHV-6B) |
| <i>Gammaherpesvirinae</i> | | Herpès virus humain 7 (HHV-7) |
| | <i>Lymphocryptovirus</i> | Virus Epstein-Barr (EBV) |
| | <i>Rhadinovirus</i> | Herpès virus humain 8 (HHV-8) |

| Situation maternelle | Fréquence chez les mères d'enfants infectés | Estimation du risque d'herpès pour l'enfant |
|---|---|---|
| I Herpès génital initial au moment du travail ou dans le mois précédant l'accouchement | Rare | > 50% |
| II Herpès génital récurrent durant le travail ou dans la semaine précédant l'accouchement | + | < 1% |
| III Histoire antérieure d'herpès génital, chez la mère ou son conjoint | ++ | 1/1000 |
| IV Aucune histoire antérieure d'herpès génital, ni chez la mère ni chez son conjoint | +++ (2/3 des cas) | 1/10000 |

POINTS A RETENIR

Herpèsvirus humains

- Neuf herpèsvirus humains
- Virus enveloppés, fragiles
- Transmission interhumaine au cours de contacts étroits (oraux, orogénitaux, sexuels)
- Prévalence élevée dans la population générale adulte
- Physiopathologie : primo-infection, latence, réactivation
- Virus dermoneurotropes (α -herpèsvirus) et leucotropes (β - et γ -herpèsvirus)
- Virus opportunistes : l'immunodépression de l'hôte favorise la réactivation virale
- ADN polymérase virale = principale cible des antiviraux actuellement disponibles

Virus herpes simplex (HSV)

- Deux espèces différentes : HSV-1 et HSV-2
- Latence : ganglions de Gasser (primo-infection orale) et ganglions sacrés (primo-infection génitale)
- Notion d'excrétion virale asymptomatique
- Formes cliniques habituelles : herpès orolabial et herpès génital
- Formes cliniques graves : encéphalite herpétique, kératite herpétique, herpès néonatal, herpès progressif de l'immunodéprimé
- Antiviral de 1^{re} intention : aciclovir (formes cliniques graves, voie intraveineuse) et valaciclovir (formes cliniques bénignes, voie orale)
- Antiviral de 2^e intention (en cas de résistance du HSV à l'aciclovir) : foscarnet

Virus de la varicelle et du zona (VZV)

- Primo-infection par le VZV : varicelle (virémie)
- Réactivation du VZV : zona (pas de virémie : infection limitée à un dermatome)
- Varicelle : maladie très contagieuse
- Gravité de la varicelle chez la femme enceinte (varicelle congénitale et périnatale)
- Zona : pathologie de la personne de plus de 50 ans
- Risque d'algies post-zostériennes (APZ)
- Antiviral de 1^{re} intention : aciclovir (formes cliniques graves, voie intraveineuse) et valaciclovir (formes cliniques bénignes, voie orale)
- Antiviral de 2^e intention (en cas de résistance du HSV à l'aciclovir) : foscarnet
- Existence de vaccins anti-varicelle et anti-zona (vaccins vivants atténués : souche Oka)