



# HERPESVIRIDAE

Dr N. RADJI

Faculté de médecine de Sétif

Cours de microbiologie 3<sup>e</sup> année médecine

Année universitaire: 2019-2020

# Généralités :

- Les Herpesviridae sont très répandus > 100 espèces
- Les 8 herpesvirus strictement humains
- Propriétés communes
  - structure :
  - épidémiologie : ubiquitaires, séroprévalence élevée
  - biologie : établissement d'une latence
- Importance médicale
  - fréquence des infections
  - gravité en fonction du terrain

# Classification

Famille: Herpesviridae

3 sous familles

## $\alpha$ -herpesvirinae

- ◆ Virus herpes simplex (HSV 1)
- ◆ Virus herpes simplex (HSV 2)
- ◆ Virus Varicelle-Zona (VZV) HHV3

## $\beta$ -herpesvirinae

- ◆ Cytomégalo virus (CMV) HHV5
- ◆ HHV-6
- ◆ HHV-7

## $\gamma$ -herpesvirinae

- ◆ Virus Epstein-Barr (EBV) HHV4
- ◆ HHV-8

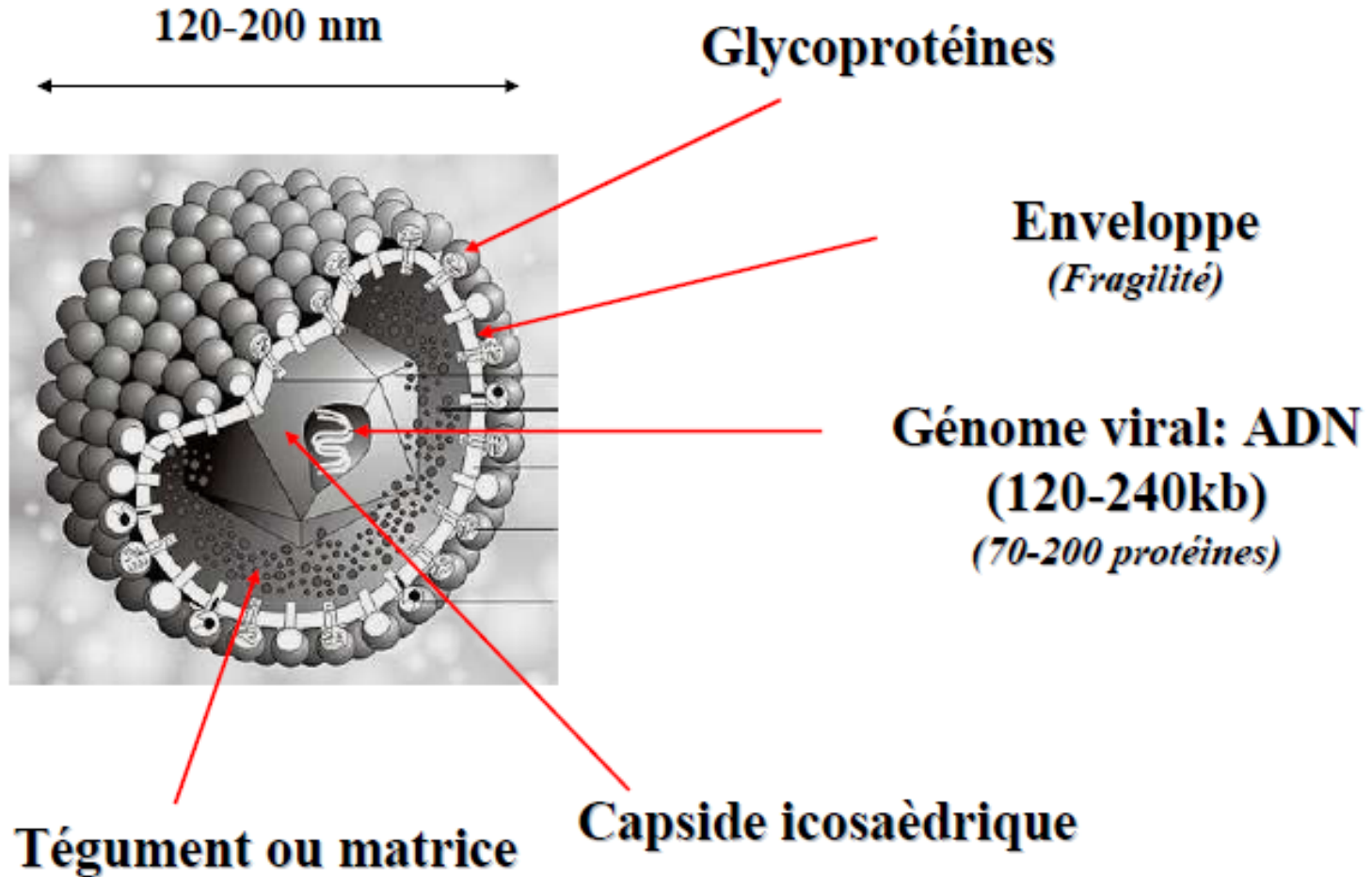
# Classification

<b>SOUS FAMILLE</b>	<b>Espèce</b>	
<i>Alpha-herpesvirinae</i>	Herpès simplex type 1	HHV1
	Herpès simplex type 2	HHV2
	Varicelle-zona	HHV3
<i>Beta-herpesvirinae</i>	Cytomégalovirus	HHV5
	Herpès virus humain 6	HHV6
	Herpès virus humain 7	HHV7
<i>Gamma-herpesvirinae</i>	Epstein-Barr	HHV4
	Herpès virus humain 8	HHV8

# Structure

- Le génome ADN bicaténaire linéaire
- La capside à symétrie cubique
- Le tégument structure fibreuse, assurant la jonction entre la capside et l'enveloppe.
- L'enveloppe (ou peplos) elle contient des spicules glycoprotéiques;
- NB: L'enveloppe confère une grande fragilité

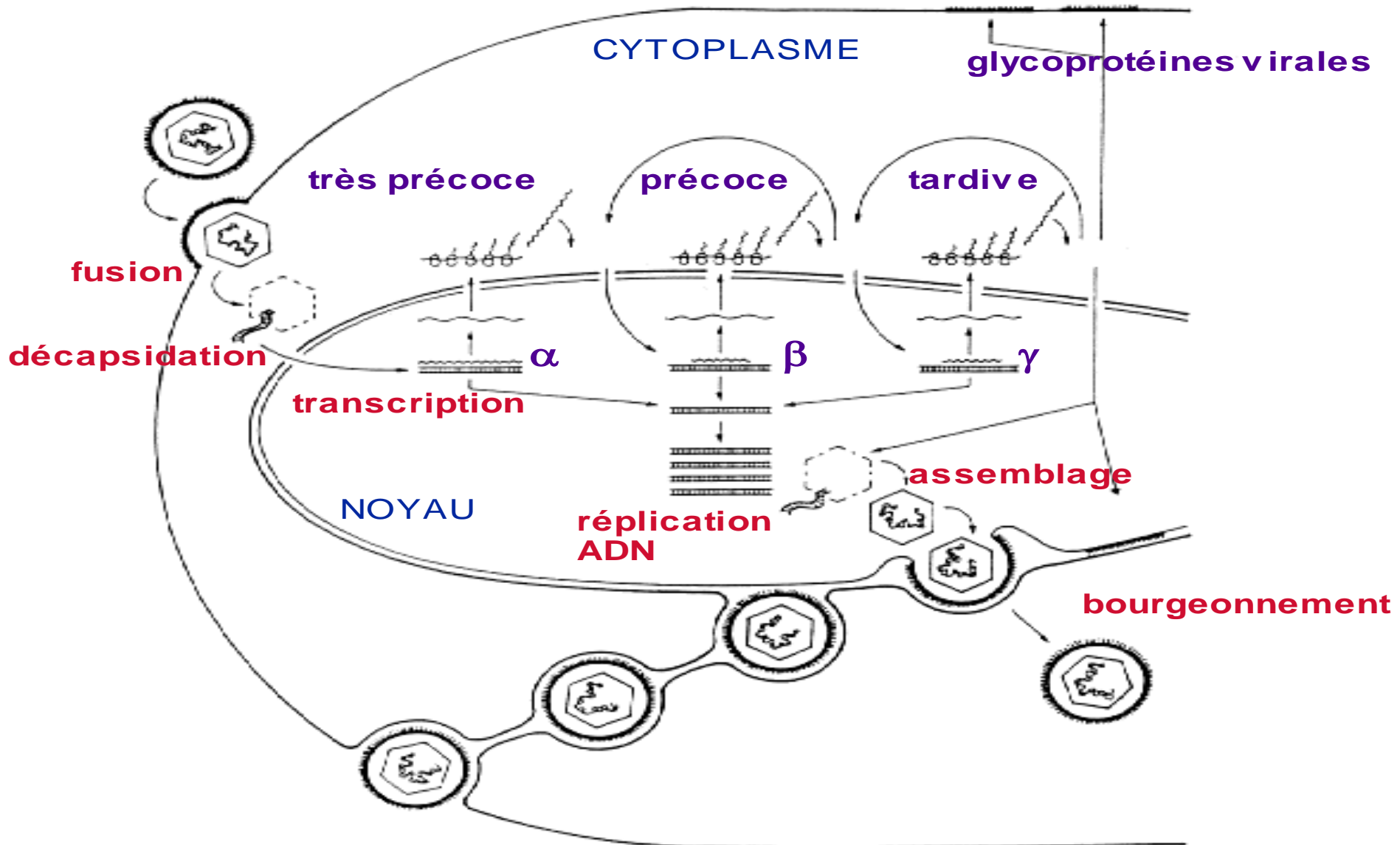
# Herpesviridae structure



# Multiplication virale

- ✓ Pénétration: par **fusion** de l'enveloppe avec la membrane cellulaire.
- ✓ Libération: de la nucléocapside et des protéines du tégument dans le cytoplasme.
- ✓ Migration: de la nucléocapside vers le **noyau** et libération de l'ADN.
- ✓ Transcription: en ARNm qui seront traduits en **protéines** très précoces  **$\alpha$**  protéines de régulations, précoces  **$\beta$**  enzymes de réplifications **thymidine kinase** et **ADN polymerase**.
- ✓ Réplication: de l'ADN viral, transcription d'ARNm tardif et synthèse de protéines structurales  **$\gamma$** .
- ✓ Assemblage et bourgeonnement: à travers la membrane nucléaire, passage dans le Réticulum endoplasmique et l'appareil de golgi, libération par bourgeonnement.

# Cycle de multiplication





# Physiologie de l'infection virale:

- **Primo-infection** : Après une **PI**, ces virus restent dans l'organisme sous forme « dormante », réalisant une « **infection latente** » Cette période est une phase du cycle biologique du virus atteinte des sites de latence (ganglions sensitifs, lymphocytes, macrophages).
- **Latence** : infection latente : le génome viral est présent dans le noyau de certaines cellules mais ne se réplique pas. (soit excrétion virale asymptomatique).
- **Réactivation** : l'infection latente peut **se réactiver** (cycle lytique), **ce qu'on appelle une récurrence**. Au cours de laquelle il y a une excrétion virale.
- **NB**
  - la plupart des infections sont asymptomatiques
  - pas de vaccin (sauf varicelle)

# Récurrence ou Réactivations:

## Facteurs favorisants:

- ✓ Stress
- ✓ UV, froid
- ✓ Facteurs hormonaux
- ✓ Pathologies associées, fièvre, immunodéficiência
- ✓ « greffe, infection par le VIH »)

# Latence

## Réactivation

### ➤ Latence:

- *Persistance à vie* dans les ganglions sensitifs
- *Expression limitée à quelques gènes* dits de *latence*
- *Pas de réplication de l'ADN*
- *Échappe aux antiviraux*
- *Echappement aux défenses immunitaires*

### Facteurs favorisants

### ➤ Réactivation:

- Réplication virale
  - ✓ Production de virus
  - ✓ Excrétion intermittente
- Gravité en cas:
  - ✓ d'immunodépression: HIV, greffe, maladie hémato,
  - ✓ Traitement immunosuppresseur

# Siège de l'infection latente

<b>HSV</b>	Corps cellulaire des neurones des <b>ganglions sensitifs</b> : ganglion de <b>Gasser</b> (Trijumeau) pour HSV-1, ganglions <b>sacrés</b> pour HSV-2
<b>VZV</b>	Neurones et cellules gliales satellites des <b>ganglions sensitifs rachidiens</b> et des <b>paires crâniennes</b>
<b>CMV</b>	Cellules <b>CD34</b> de la <b>moelle</b> , <b>monocytes-macrophages</b> , cellules <b>endothéliales</b>
<b>EBV</b>	Lymphocytes <b>B mémoires</b>
<b>HHV-6</b>	<b>Monocytes-macrophages</b> , cellules <b>épithéliales</b>
<b>HHV-7</b>	Cellules <b>mononucléées</b> du sang périphérique, cellules <b>épithéliales</b>
<b>HHV-8</b>	Lymphocytes <b>B</b>

# Pouvoir oncogène des Herpes virus :

- **Le génome des herpesviridae possède des informations qui sont capables expérimentalement de transformer in vitro les cellules normales, c'est le cas :**
  - ✓ **Cancer du col utérin HSV(2).**
  - ✓ **Sarcome de kaposi**
  - ✓ **Carcinome du nasopharynx**  
( **EBV**) (dans des conditions particulières)



# Herpes simplex virus

# *Herpes simplex virus*

- **Classification:**

- Famille: Herpesviridae,
- sous famille des  $\alpha$ -herpesvirinae,
- genre: Simplexvirus
- Il existe 2 types de virus herpes simplex HSV1 et HSV2.

**Ils sont distincts par leurs: mode de transmission et leur domaine de pathologie.**

- **Structure:** Voir généralités.

- **Multiplication:** Voir généralités

# Epidémiologie

- ✓ Réservoir: humain
- ✓ Virus fragile, transmission par contacts étroits
- ✓ Un sujet infecté **reste toute sa vie** source de contamination.
- ✓ La primo-infection à lieu pour le HSV-1 **très précocement** par l'intermédiaire de la salive par voie pharyngée.
- ✓ La PI du HSV-2 à lieu lors de la **puberté** et plus par voie sexuelle ou néonatale (lors de l'expulsion)
- ✓ La PI passe souvent inaperçu
- ✓ **Transmission**
  - ✓ - contact interhumain étroits a partir des particules cutanés ou cutanéomuqueux.
  - ✓ - néonatale: accouchement



# Physiopathologie

**Primo-infection** (apparente ou inapparente) **contagiosité +++**

- HSV-1 « au-dessus de la ceinture »
  - oral
  - oculaire
  - atteintes cérébrales
- HSV-2 « au-dessous de la ceinture »
  - herpès génitaux
  - nouveau-né

**Phase de latence** le virus persiste durant toute la vie dans

-ganglions de Gasser pour HSV1

-ganglions Lombo-sacrés pour HSV2.

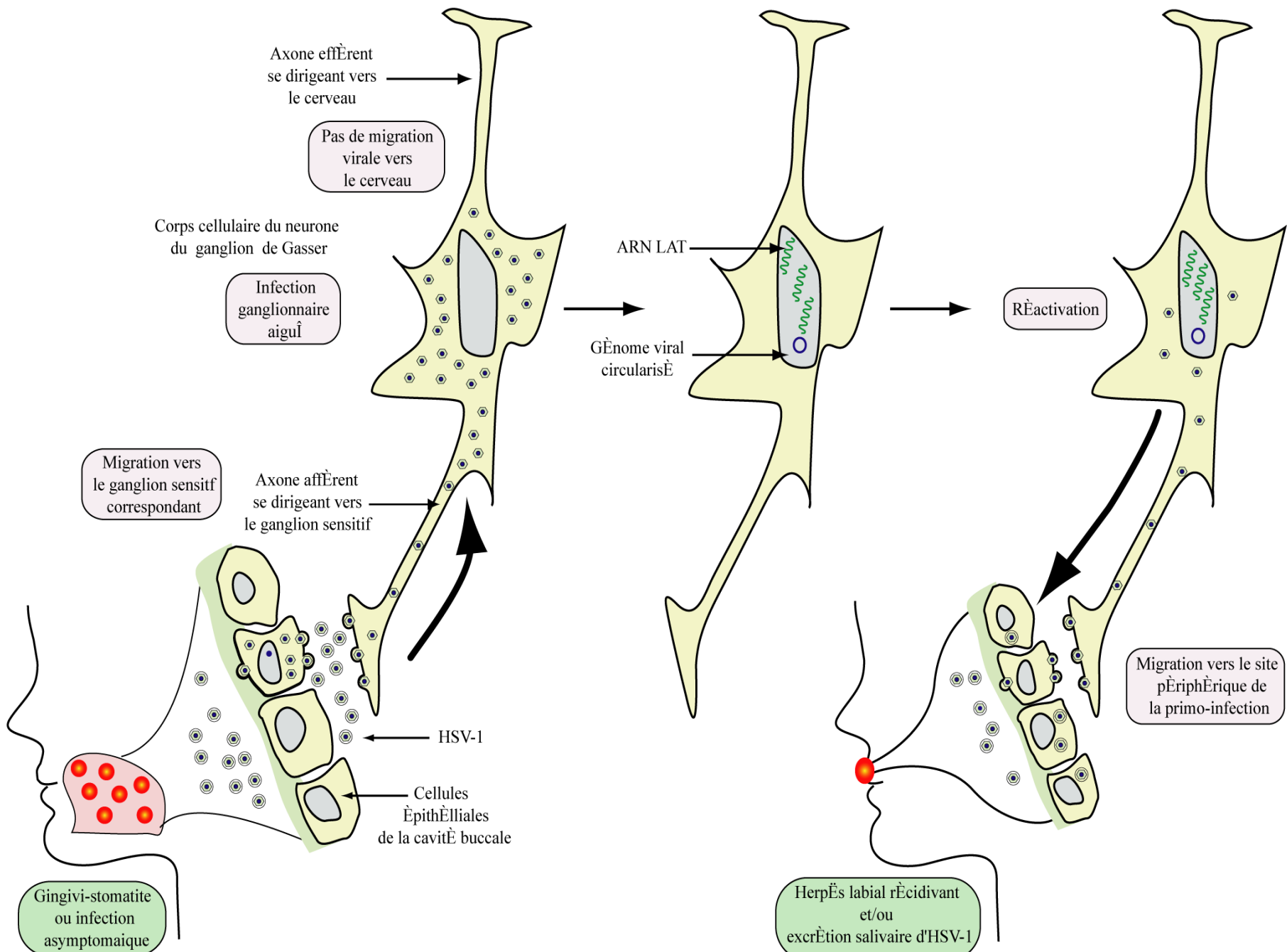
**contagiosité=0**

**Réactivation** le virus se distribue par voie nerveuse dans les mêmes territoires qui pourront se traduire par des manifestations cliniques (récurrence) ou rester asymptomatiques et contribuer à la propagation du virus. **contagiosité +**

# Primo-infection orale † HSV-1

# Infection latente

# Infections rÈcurrenEs



# Encéphalite herpétique nécrosante focale, mortelle

**Survenue:**

- ✓ soit lors de la primo-infection (cas fréquent de l'enfant)
- ✓ soit chez des sujets adultes porteurs d'anticorps 2/3



# Manifestations cliniques

## I - HSV-I

### ✓ Primo-infection:

Herpes labial, vésicules, pharyngite; gingivo-stomatite...

### ✓ Latence: ganglion de Gasser

### ✓ Réactivations: par les UV, infection bactérienne, infection virale, modification hormonales, stress -> reprise du cycle: Herpes labial et excrétion asymptomatique

### ✓ Complication:

- Kérato-conjonctivite; récurrences => 1 ère cause de cécité infectieuse dans pays industrialisés
- Méningo-encéphalites
- formes plus rares: eczéma herpeticum Sd Kaposi-Juliusberg :dissémination viscérale urgence thérapeutique



« bouquet » de vésicules

## 2 - Herpes génital: HSV-2 « IST »

### ✓ Primo-infection:

Symptomatique 1/3 des cas.

Vésicules (gland, prépuce, vulve, vagin, col)

### ✓ Latence: ganglions sacrés.

### ✓ Réactivations:

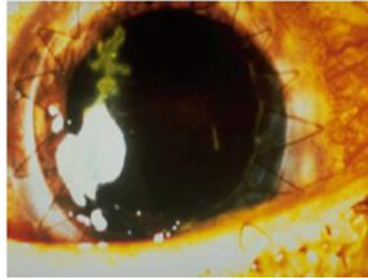
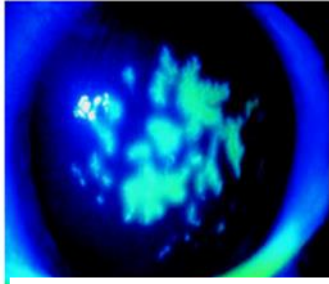
Vésicules, ulcérations génitales.

Excrétion asymptomatique.

### ✓ Formes graves:

✓ herpes néonatale

✓ hépatite chez la femme enceinte (virémie)



Herpès oculaire: kératite, uvéite

**1<sup>ère</sup> cause de cécité  
infectieuse dans pays  
industrialisés**



**Panaris herpétique**



**Gingivo-stomatite**



Photo courtesy of CDC - Dr. K.L. Hermann



Dr. Davigugli  
Jr, MD

# Contamination du nouveau né à l'accouchement

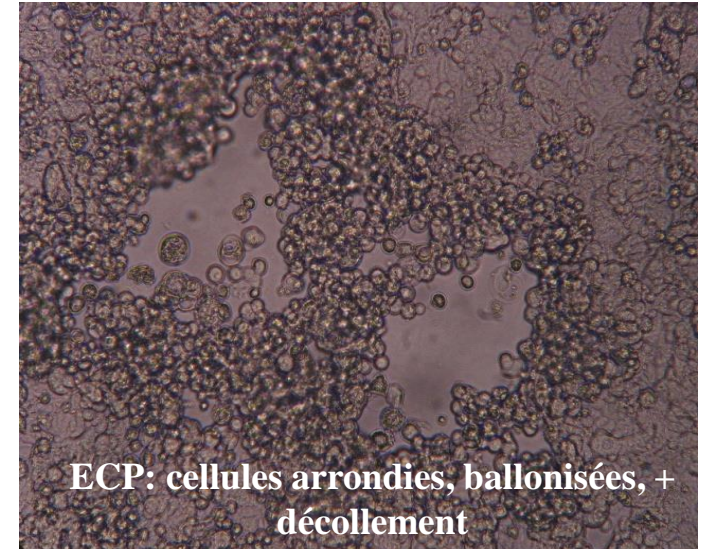




# Diagnostic

- **Prélèvements :**

- ✓ grattage des lésions cutanéomuqueuses
- ✓ LCR, sérum
- ✓ vulve et col utérin
- ✓ nez, gorge, yeux chez NN



- **Méthodes**

- ✓ **Cultures cellulaires** : fibroblastes embryonnaires , RS  
ECP: Ne différencie pas HSV1 / HSV2 Ballonisation en 24 à 72h
- ✓ **IFD**: Recherche Ag HSV par IF; Ac monoclonaux anti HSV1 / HSV2 pour le **typage**.
- ✓ **PCR**
- ✓ **Sérodiagnostic** : Intérêt lors de séroconversion par **ELISA** (IgM/IgG) Ac anti HSV 1 et 2 ( Ac dans le LCR)



# Traitement

- ✓ Formes graves: Urgence thérapeutique
- ✓ Virostatique: pas d'effet sur la latence
- ✓ Analogues nucléosidiques
  - **Acyclovir: Zovirax\*** ; IV ou PO
  - **Foscarnet: Foscavir\***; IV; Toxicité rénale
- ✓ Pas de vaccin
- ✓ Kérato-conjonctivite: contre-indiqué
- ✓ Formellement l'utilisation de collyres corticoïdes : extension de la lésion pouvant conduire à la perforation de la cornée

# VIRUS DE LA VARICELLE ET DU ZONA



## I Classification

Famille : **Herpesviridae**

Sous famille : **Alphaherpesvirinae**

Genre : **Varicellovirus (VZV)**

- ✓ La varicelle : primo-infection,
- ✓ Le zona : réactivation quelque année plus tard.

## II Epidémiologie

2 pathologies:

A/- Varicelle:

- ✓ Infection bénigne, touche l'enfant (collectivités), très contagieuse, responsable d'épidémies.
- ✓ **90 à 95%** des adultes sont immunisés.
- ✓ Transmission: par contact direct avec la **salive, vésicules cutanées** ou par **voie aérienne**.

## **B/- Zona:**

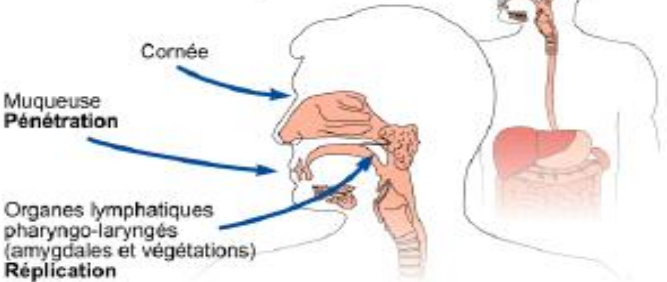


- **Réactivation du VZV, surtout après 50 ans**
- **Éruption restreinte à la zone innervée, ADP satellite**
- **Risque de dissémination → immunodéprimé**
- **Complications fréquentes :**
  - **Algies post-zostériennes → personnes âgées**
  - **Dissémination viscérale → ID avec hépatite, pneumopathie, encéphalite et décès**

# Physiopathologie

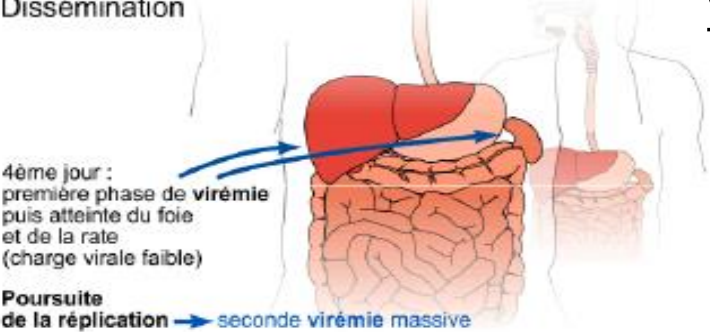
Porte d'entrée  
respiratoire

Primo-infection  
Tissus cutanés et muqueux



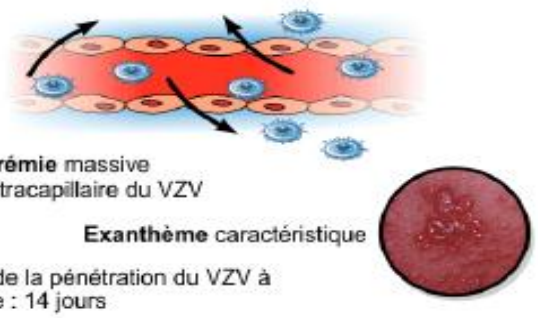
Multiplication local

Primo-infection  
Dissémination



virémie

Primo-infection  
Eruption



**Latence**


**Réactivation**

**Immunodépression  
(âge > 50 ans)**

**Zona**

# Physiopathologie

- Transmis par **les sécrétions respiratoires**.
- Il se **multiplie** localement dans les **voies respiratoires** et les **ganglions** lymphatiques locaux.
- Puis c'est la phase de **virémie**
- et enfin multiplication du virus au niveau de l'épiderme ( peau : organe cible) entraînant une **éruption** avec des lésions vésiculeuses.

- 
- A la fin de la phase **éruptive**, quelques virus gagnent par voie nerveuse centripète les **racines rachidiennes postérieures** : **c'est l'infection latente**.
  - A la suite d'une dépression locale de l'immunité, le virus se multiplie et se dirige par voie nerveuse centrifuge vers le territoire cutané correspondant (le zona).

# Clinique

## Primo-infection :

- ✓ Incubation de 15 jours
- ✓ Phase d'invasion courte : 2 jours, caractérisée par une **fièvre + éruptions prurigineuses** atteignant tout le corps (même le cuir chevelu et les paumes des mains) ainsi que les muqueuses.
- ✓ la guérison en 2 semaines sans lésions sauf si grattage.

## Les formes graves:

- ✓ Varicelle hémorragique, varicelle viscérales
- ✓ Varicelle du nouveau-né





## Le zona réinfection endogène

**Caractérisée par:**

- ✓ **une phase fébrile et douloureuse** suivie d'une **éruption** unilatérale de vésicules disposées sur le trajet des nerfs de la sensibilité (**souvent intercostal**).
- ✓ **L'évolution est plus ou moins rapide (2 à 4 semaines), bénigne**
- ✓ **Grave: chez le vieillard, l'immunodéprimé et zona ophtalmique.**

# Diagnostic virologique

- Tableau clinique souvent évident.
- Prélèvements: liquide vésiculaire, LCR
- Le recours au diagnostic virologique a lieu en cas de formes graves (immunodéprimés)
- ✓ Diagnostic direct: IF ou PCR. (sur produits de grattage des vésicules), Culture: longue sur MRC5 → ECP3-7J → IF.
- ✓ Sérologie: IFI ou ELISA.

# Prévention

- ✓ **Gamma globulines** de convalescents.
- ✓ Injectées dans les **72 heures** suivant le contage. En cas de contage chez la **femme enceinte séronégative**, et le **nouveau né** dont la mère à fait une varicelle 1 semaine avant la naissance
- ✓ **Vaccin vivant atténué** par voie cutanée → séroconversion dans **80 à 100%** des cas.

# Traitement

- ✓ **Varicelle**: surtout symptomatique (désinfection des lésions et prescription d'antiprurigineux).
- ✓ **Zona**: antalgiques.
- ✓ Traitement antiviral: parfois nécessaire (formes graves)
  - **Acyclovir ou Foscarnet**
  - ID, n-née, ou varicelle compliquée**

# Cytomégalovirus

## A- Épidémiologie des infections

- ✓ **Transmission interhumaine se fait par contacts répétés, rapprochés : enfants en crèche, transmission par voie sexuelle, transmission nosocomiale par transfusion ou greffe d'organe transmission verticale de la mère au fœtus in utero, au nouveau-né lors de l'accouchement ou lors de l'allaitement.**
- ✓ **La contamination se fait par les sécrétions respiratoires, sang, sécrétions génitales, salive, urine, lait...**
- ✓ **Forte séroprévalence: jus'qu'à 100% chez l'adulte**
- ✓ **Répartition mondiale**

## **B- Physiopathologie de l'infection**

- ✓ **Porte d'entrée selon le mode de contamination**
- ✓ **Virémie**
- ✓ **Multiplication : dans les cellules sanguines (monocyte, macrophages) et endothéliales.**
- ✓ **Atteinte des organes cibles : moelle osseuse, poumon, glandes salivaires, foie, rein, tube digestif, SNC, Placenta...**
- ✓ **Latence : dans les cellules endothéliales ??**
- ✓ **Réactivation : à la faveur d'une ID cellulaire sévère (encéphalite, rétinite, colite, pneumopathie)**

## C- Aspects cliniques

- **Immunocompétent** **primo-infection** → inapparente
- **Femme enceinte**: PI pas de risque pour la mère, infection congénitales (transplacentaire), une séroconversion lors de la grossesse peut entraîner une infection du fœtus : la maladie des inclusions cytomégaliqes (atteinte pluri viscérales) 1<sup>ère</sup> cause: prématurité, ictère, atteinte hépatique, atteinte du SNC avec séquelles lourdes (microcéphalie, rétinite, cécité...)
- **Immunodéprimés**:
  - **Infections chez les greffés** 1<sup>ère</sup> cause de rejet
  - **Infections au cours du SIDA**

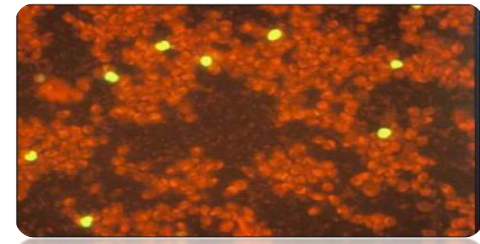


# Diagnostic virologique

## Indications :

- ✓ détermination du **statut immunitaire avant une greffe d'organe**
- ✓ diagnostic d'une **primo infection (femme enceinte)**
- ✓ diagnostic d'une **infection congénitale**
- ✓ diagnostic de l'**infection chez l'immunodéprimé**

# Diagnostic virologique



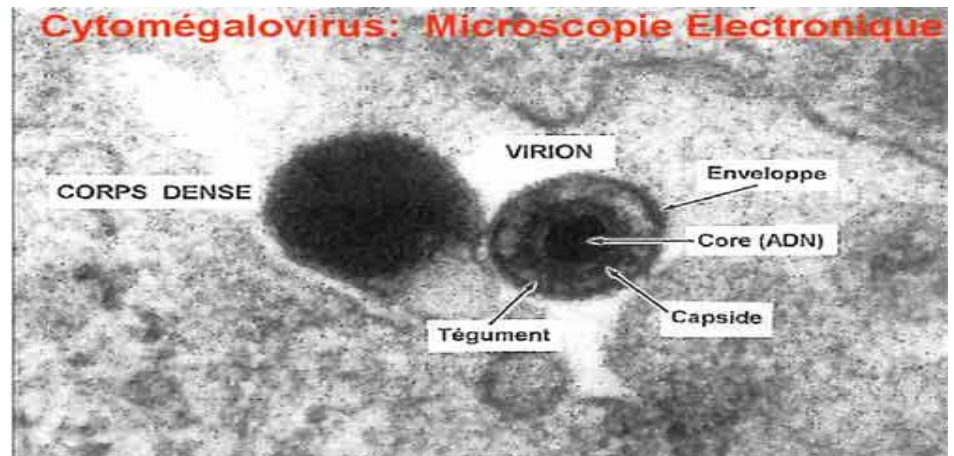
## ✓ Prélèvement

- Leucocytes
- plasma
- tissus
- LCR, liquide amniotique

## ✓ Isolement viral

- culture cellulaire MRC5
- Orientée: 24-48H
- Conventionnelle: >3sem

- ✓ IFD: Antigénémie pp65 ++: Cytologie – inclusions
- ✓ Biologie moléculaire: PCR
- ✓ Sérologie: – IFI et E.L.I.S.A (Sp et ST)



# Traitement

- *Molécules*
  - *Ganciclovir*
  - *Cidofovir:*
  - *Foscarnet:*
    - *Virostatiques*
    - *Toxicité*
    - *Résistance*
- *Prévention:*
  - pas de vaccin*
  - *Infection congénitale ??*
  - *Infection post-greffe*

# LE VIRUS D'EPSTEIN-BARR (EBV)

*Tumeur du système  
lymphatique tumeur  
très proliférante, qui  
envahit la moelle  
osseuse, et les séreuses*





# ***LE VIRUS D'EPSTEIN-BARR (EBV)***

## Classification

**Famille : Herpesviridae**

**Sous famille : Gammaherpesvirinae**

**Genre : Lymphocryptovirus**

# A- Épidémiologie

- ✓ **Transmission par la salive**
- ✓ **virus ubiquitaire évoluant sur un mode endémique.**
- ✓ **l'immense majorité des primo-infections à EBV se font tôt dans l'enfance.**
- ✓ **Forte séroprévalence: 90% des adultes dans le monde sont porteurs de l'EBV**
- ✓ **La primo-infection à EBV, quand elle survient chez l'adulte, donne dans 50 % des cas une mononucléose infectieuse MNI**
- ✓ **Pathologie différentes selon l'origine ethnique**
  - **Européens: mononucléose infectieuse MNI(bénigne)**
  - **Africains, asiatiques: oncogénèse (cancers). Elle touche les enfants au niveau des mâchoires**



## **B- Physiopathologie**

- **Porte d'entrée** : pharynx
- **Multiplication** : organes lymphoïdes ORL (amygdales) dans les lymphocytes B
- **Virémies** (activation d'une réponse T cytotoxique)
- **Latence** : dans les lymphocytes B
- **Réactivation** : souvent inapparente
- **Oncogénèse** : transformation cellulaire

# C- Aspects cliniques

- I. Mononucléose infectieuse (MNI): maladie lympho-proliférative bénigne, souvent asymptomatique;

sinon: Angine

- Fatigue +++, fièvre (38°C), adénopathies cervicales angine érythémateuse (rouge), parfois pseudomembraneuse, splénomégalie
- Exanthème morbilliforme (ressemble à la rougeole) → déclenché par l'ampicilline +++
  - Guérison spontanée 3 à 4 sem.
  - convalescence longue
  - syndrome de fatigue chronique ?



## 2. Manifestations malignes liées à l'EBV :

Le virus est présent dans les cellules tumorales.

- **Lymphome de Burkitt:** Prolifération lymphoblastique B associé à l'EBV.

Touche les enfants jeunes (*Endémique en Afrique de l'Est Equatoriale, Nouvelle-Guinée*)

*Cofacteur?? en zone d'endémie palustre*

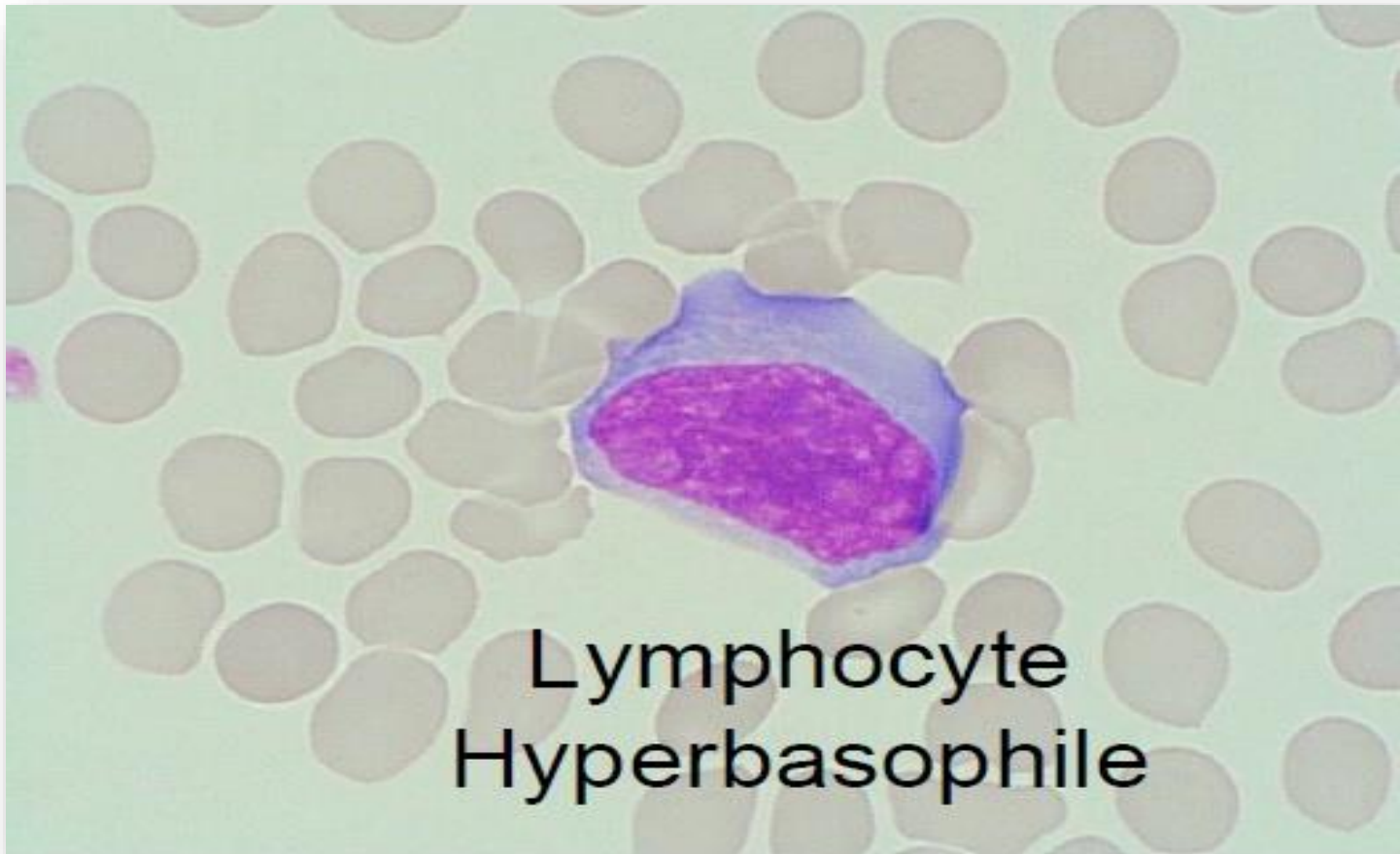
- **Cancer du naso-pharynx**
  - *Chine +++*
  - *Cofacteurs: génétique + alimentation (??)*
- **Certains lymphomes associés au SIDA**
- **La maladie de Hodgkin et lymphomes T**



**tumeur du système  
lymphatique  
tumeur très proliférante,  
qui envahit la moelle  
osseuse, et les séreuses**

# Diagnostic biologique

## I) Syndrome mononucléosique



***Avec hyperlymphocytose  
Syndrome lympho-prolifératif***

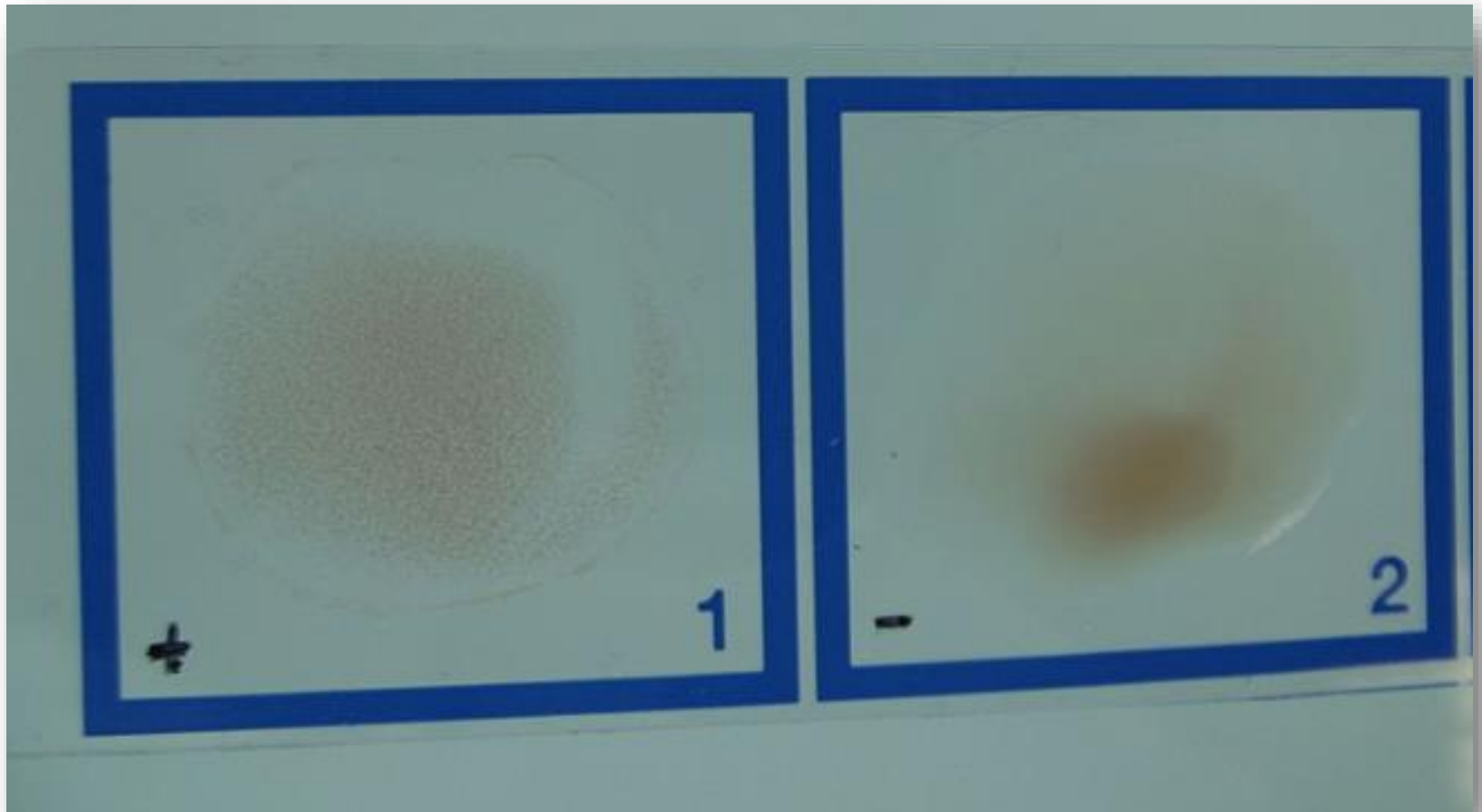
## 2) Diagnostic sérologique ou indirect +++ (EBV)

### ✓ **Recherche des anticorps hétérophiles**

Ces AC ont la propriété d'agglutiner les hématies de mouton, de cheval et de bœuf.

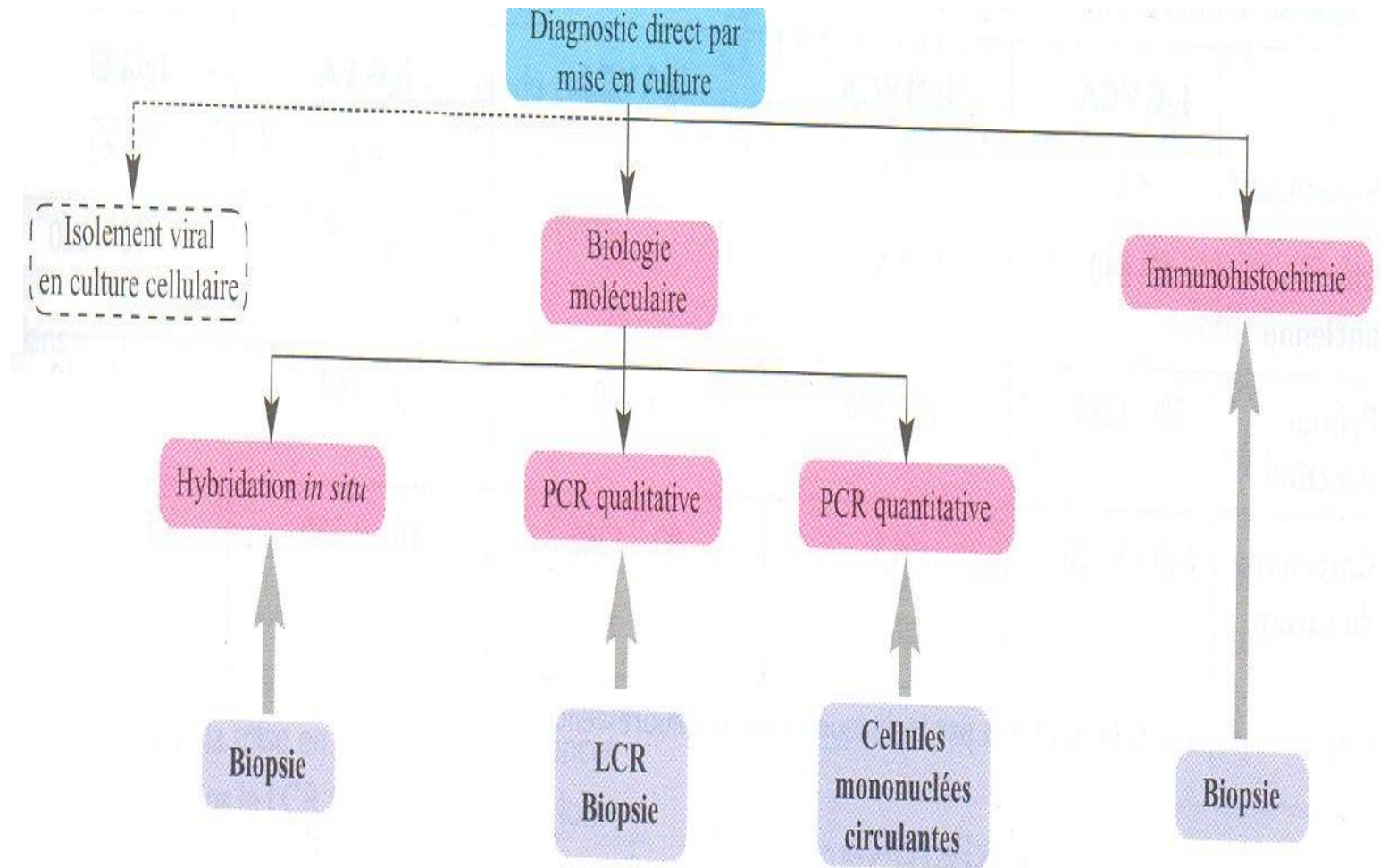
- MNI test (rapide) : agglutination rapide sur lame: hématies de cheval formolées + sérum de malade → Risque de faux positifs

# Agglutination rapide sur lame: MNI test





# Méthodes de diagnostic virologique direct



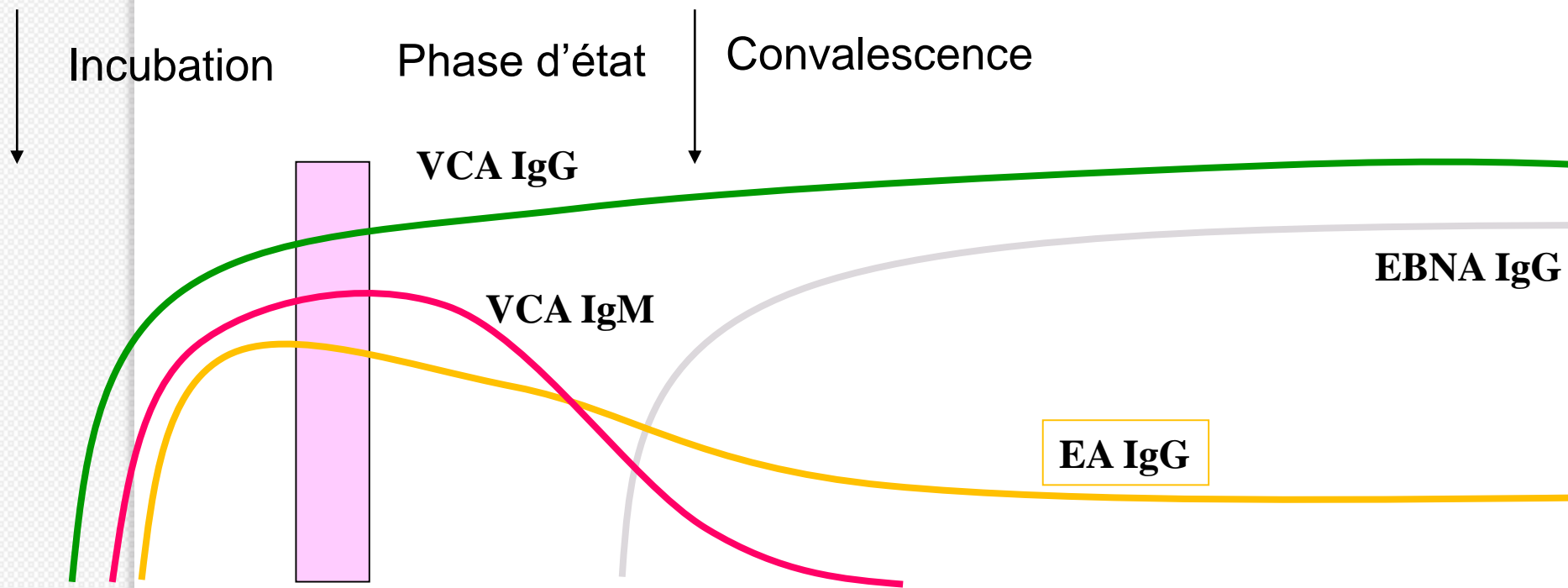
### 3) Diagnostic virologique:

#### Recherche des anticorps spécifiques:

- ✓ 1<sup>e</sup> anticorps à apparaître: **IgM anti-VCA.**
- ✓ Successivement: **IgG anti-VCA.**
- ✓ Puis les anticorps **anti-EA.**
- ✓ Enfin les anticorps **anti-EBNA.**

#### Dans la pratique:

- La recherche **d'AC anti-VCA IgM** suffit à poser le diagnostic de maladie évolutive.
- la recherche combinée **d'AC anti-VCA IgG et EBNA** permet de poser le diagnostic d'une infection ancienne.
- Suivi des réactivations et des lymphomes (courbe)




	VCA IgG	VCA IgM	VCA IgA	EA IgG	EBNA IgG
Séronégatif	<5	<5	<5	<5	<5
Séropositif	40-640	<5	5-10	5- 10	20-320
Infection primaire	80-1280	<b>10-640</b>	5- 40	5- 160	<5- 10
Carcinome du cavum	640-5120	<5	<b>80-1280</b>	80-1280	80-1280

VCA: viral capsid antigen; EBNA: Epstein-Barr Nuclear Antigen; EA: eaely Antigen



# Herpèsvirus humain type 8 ou HHV-8

- L'HHV-8 est un virus **opportuniste** pathogène chez les personnes **immunodéprimées**, greffés d'organes, malades du SIDA.
- Il est **associé à la maladie de Kaposi** (appelée autrefois sarcome de Kaposi), que celle-ci soit ou non associée à l'infection à HIV.
- On le trouve aussi 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 être transmis par voie **sexuelle**

- 
- IL est beaucoup plus répandu en Afrique (prévalence de **50 % en Ouganda**, avec acquisition **avant la puberté**)
  - Chez le receveur de greffe de rein séropositif, sa réactivation du fait de l'immunodépression est cause de sarcome de Kaposi.
  - Le diagnostic repose sur la **recherche des anticorps spécifiques** et la **recherche du génome viral par PCR.**



*Merci pour  
votre attention*