

EPU-95 Montmorency

Formation Médicale Continue du Val d'Oise

ASSOCIATION AMICALE D'ENSEIGNEMENT POST UNIVERSITAIRE DE LA REGION DE MONTMORENCY

Siège social : 1 rue Jean Moulin 95160 Montmorency

Secrétariat : 16, rue de la Ferme 95 460 Ezanville

Agrément FMC 100-039

www.EPU95-montmorency.org

Infections opportunistes à herpèsvirus

D'après une conférence de Pr. Henri AGUT

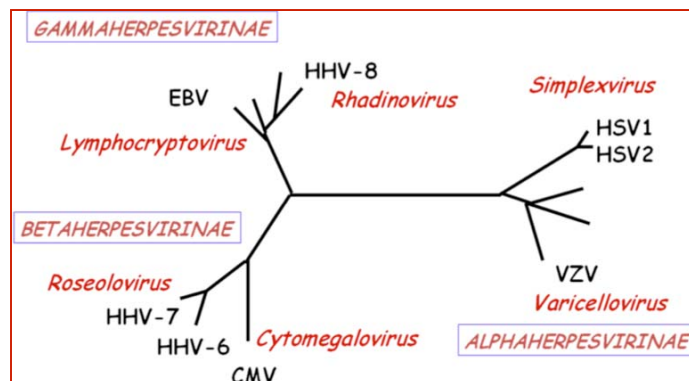
Service de Virologie, ER1 Université Pierre et Marie Curie – Paris 6

Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris

1. LES HERPESVIRUS HUMAINS

1.1. LA FAMILLE

La famille des *Herpesviridae* comporte près de 120 herpèsvirus. Les 8 herpèsvirus strictement humains sont répartis dans les 3 sous-familles des *Herpesviridae*. Elle est ancienne, 300 millions d'années. La phylogénie des différentes familles est présentée dans le tableau ci-dessous.



Trois familles et six genres :

Alphaherpesvirinae

- Le virus de l'herpès proprement dit, ou herpes simplex virus (HSV), de type 1 ou de type 2 (HSV-1 ; HSV-2).
- Le virus de la varicelle et du zona ou herpesvirus varicellæ (VZV)

Betaherpesvirinae

- Le cytomegalovirus (CMV)
- Le 6^{ème} et 7^{ème} herpèsvirus humains (HHV-6, HHV-7)

Gammaherpesvirinae

- Le virus EPSTEIN-BARR ou virus E-B (EBV)
- Le 8^{ème} herpèsvirus humain (HHV-8)

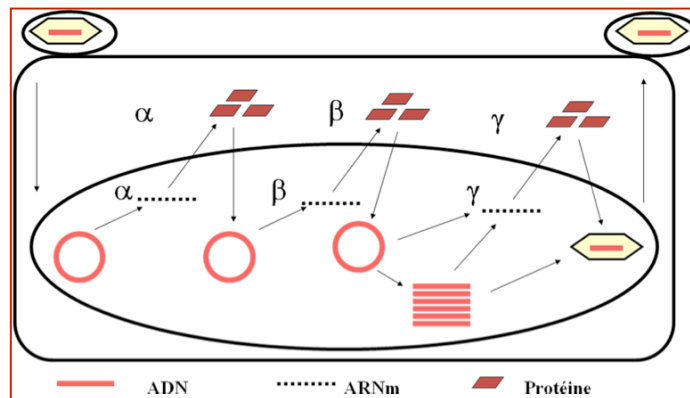
Ce sont des virus à ADN de poids moléculaire élevé (150 à 230.000 paires de bases), codant une centaine de protéines. Ils possèdent une capsidie icosaédrique qui protège le génome. Ils ont une enveloppe (*peplos*), dérivée de la membrane nucléaire. Dans le milieu extérieur, les virus à *peplos* ne survivent pas longtemps car ils vont être inactivés par la température, même la température ordinaire, et la dessiccation.

1.2. CYCLE PRODUCTIF DES HERPESVIRUS

Au niveau moléculaire la réplication des *Herpesviridae* comporte trois phases :

- Alpha α : « très précoce » avec synthèse de protéines activatrices
- Bêta β : « précoce » avec synthèse de protéines enzymatiques dont une ADN polymérase virale
- Gamma γ : « tardive » avec synthèse des composants protéiques de la capsidie et des glycoprotéines d'enveloppe. La réplication de l'ADN viral sépare les phases précoce et tardive.

Il est représenté par le schéma ci-dessous



La réplication de l'ADN viral, très différent de l'ADN cellulaire, ne peut être assurée par les enzymes cellulaires. Elle exige la synthèse préalable, en phase précoce, de l'ADN polymérase virale. Cette enzyme est la cible des antiviraux actuellement disponibles.

Les HSV et le VZV ont, de plus, une thymidine kinase virale, le CMV et l'HHV-6 ont une phosphotransférase, ces enzymes phosphorylant les nucléosides naturels mais aussi les nucléosides synthétiques antiviraux, phosphorylation indispensable à leur activité.

1.3. LE TROPISME DES HERPESVIRIDAE

Les herpesvirus sont des virus enveloppés. Ils sont fragiles et ne se transmettent que par contact rapproché. Les différents herpesvirus ont un tropisme relativement spécifique.

- HSV1 et 2 Cellules cutané-muqueuses, neurones
- VZV Cellules cutané-muqueuses, neurones, cellules sanguines
- CMV Cellules épithéliales, cellules CD34, leucocytes, cellules endothéliales
- EBV Cellules épithéliales, lymphocytes B mémoire
- HHV-6 Lymphocytes T, monocytes, cellules épithéliales et nerveuses
- HHV-7 Lymphocytes T4, cellules épithéliales
- HHV-8 Lymphocytes B, cellules endothéliales

1.4. PROPRIETES GENERALES DES HERPESVIRUS

La primo-infection en général précoce dans la vie. La prévalence en général très élevée dans la population. L'infection chronique à vie est sous forme dite «latente». Les réactivations sont plus ou moins fréquentes et plus ou moins symptomatiques. Ceci est la résultante d'un équilibre «subtil» entre l'infection et la réponse immune. De ce fait :

- Les réinfections sont possibles
- Il existe des mécanismes viraux d'échappement à la réponse immune
- Les infections fréquentes et graves en cas d'immunodépression avec :
- Des infections actives et productrices de particules virales
- Des infections latentes, parfois tumorigènes avec les gammaherpèsvirus, dont le HHV-8 qui est très prévalent dans les régions intertropicales.

2. PRESENTATION CLINIQUE DE L'INFECTION A HERPESVIRIDAE

2.1. GENERALITES

L'exemple des alphaherpèsvirus (HSV, VZV) illustre la physiologie générale des infections herpétiques. Lors de la primo-infection, l'infection touche la peau ou les muqueuses. Le virus atteint le nerf sensitif et va se loger dans le ganglion nerveux sensitif. Une fois la guérison clinique observée, il entre en phase de latence dans le ganglion nerveux sensitif.

Dans des circonstances variables, il y a réaction des formes latentes qui va se traduire par une migration du virus vers la peau ou les muqueuses redonnant une maladie clinique.

2.2. UN EXEMPLE DE PRIMO-INFECTION/RECURRENCE

2.2.1. LA VARICELLE

C'est la primo-infection par le VZV (Virus Zona-Varicelle), le contagage est direct par les gouttelettes de salive, la contagiosité débutant quelques jours avant le début de la maladie et persiste jusqu'à la disparition des lésions croûteuses.

Le virus après pénétration par la muqueuse des voies aériennes supérieures et l'oropharynx, se multiplie dans les ganglions lymphatiques régionaux et les cellules du système réticulo-endothélial, puis il atteint la peau et les muqueuses provoquant les lésions cliniques.

Puis il gagne les ganglions sensitifs par voie hématogène ou neurogène, où il persiste latent.

2.2.2. LE ZONA

C'est l'expression clinique de la réactivation du VZV, favorisée par l'âge ou l'immunodépression (infection par le VIH, maladie de Hodgkin, lymphome, traitement immunodépresseur).

Le virus migre alors des ganglions sensitifs, le long des fibres sensitives jusqu'à la peau.

2.3. L'IMPORTANCE DU SYSTEME IMMUNITAIRE

2.3.1. CHEZ LE SUJET IMMUNOCOMPETENT

Le pouvoir pathogène s'exprime par une primo-infection, souvent asymptomatique qui peut, ou ne pas être suivie de récurrences à intervalles variables.





- HSV Herpès cutanéomuqueux (oral, génital, oculaire)
- VZV Varicelle, zona (récurrence)
- CMV Fièvre, syndrome mononucléosique
- EBV Mononucléose infectieuse
- HHV-6 Exanthème subit (roséole infantile)
- HHV-8 Probablement un syndrome mononucléosique, suivi de récurrences sous forme de proliférations lymphoïdes, parfois malignes (lymphomes)

2.3.2. CHEZ LE SUJET IMMUNODEPRIME

Le pouvoir pathogène se caractérise, dans ce cas, par une primo-infection plus bruyante qui peut être suivie de récurrences à intervalle variable ou de proliférations malignes pour les gammaherpèsvirus.

- HSV Herpès cutanéomuqueux extensif
- VZV Varicelle maligne, récurrence en zona pouvant être multimétamérique
- CMV Fièvre, leucopénie, maladie à CMV avec atteinte d'organes : pneumonie, rétinite, encéphalite, colite, hépatite... que l'on voyait avant la trithérapie dans le SIDA et qui maintenant est plutôt une complication des greffes d'organes
- EBV Syndromes lymphoprolifératifs, lymphomes, maladie de Hodgkin
- HHV-6 Encéphalite, hépatite
- HHV-8 Maladie de Kaposi, lymphome des séreuses

2.4. POUR ILLUSTRER...

HSV Immunocompétent	HSV Immunodéprimé
	
Rétinite à CMV	VZV Zona
	

2.5. L'INFECTION A EBV

2.5.1. LE CONTEXTE

L'EBV est un *Herpesviridae* découvert dans une tumeur par EPSTEIN et BARR en 1964.

Le virus intervient comme cofacteur dans les tumeurs de Burkitt, dans certains cancers du nasopharynx. Il a également été incriminé dans le syndrome de fatigue chronique.

La transmission est essentiellement salivaire (exceptionnellement sanguine), puis le virus reste latent dans les lymphocytes B du sang circulant. Environ 80 % des adultes possèdent des anticorps anti-EBV.

2.5.2. LA PRIMO-INFECTION A EBV

Lorsqu'elle survient tardivement chez l'adulte, elle donne dans 50 % des cas une mononucléose infectieuse.

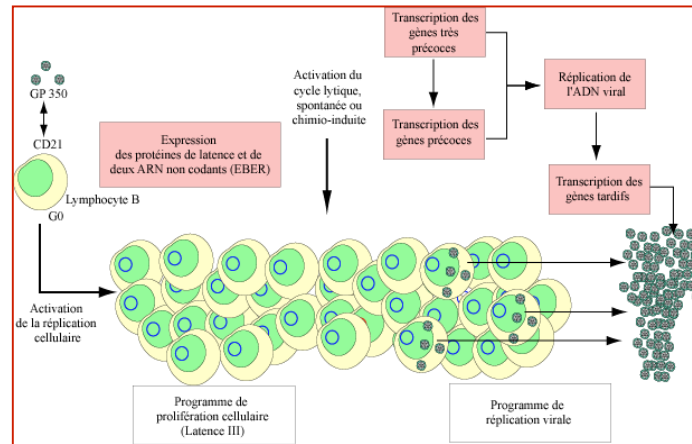
Dans l'immense majorité des primo-infections à EBV se font tôt dans l'enfance, et cela sans maladie apparente. Elle confère une immunité solide.

2.5.3. LES RECURRENCES

Il n'y a pas de récurrence symptomatique chez les sujets sains.

2.5.4. REPLICATION, LATENCE ET TRANSFORMATION

A la phase aiguë de primo-infection, le cycle de réplication du virus EBV dans le lymphocyte B est schématisé dans la figure ci-dessous



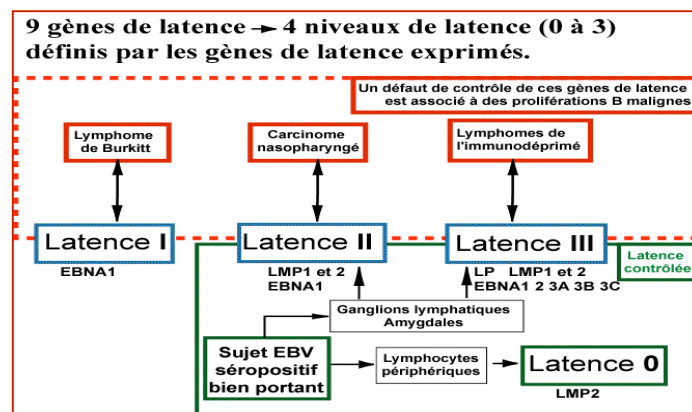
A la phase de latence, 9 gènes (*EBNA1*, *LMP1* et *LMP-2*, *LP*, *ENBA2*, *3B* et *3C*) de latence sont exprimés qui aboutissent à quatre niveaux de latence, de 0 à III.

Chez le patient immunocompétent, les 4 niveaux de latence sont contrôlés dans les organes lymphoïdes.

Chez le malade immunodéprimé, un défaut de contrôle des gènes de latence aboutit à des proliférations malignes de type B

- Lymphome de Burkitt, chez l'enfant, en Afrique, essentiellement
- Carcinome nasopharyngé, en Asie et dans les populations du pourtour méditerranéen
- Lymphomes agressifs, dans le SIDA ou au décours des transplantations

Ceci est illustré dans le diagramme ci-dessous.



A noter que les adénopathies et le syndrome mononucléosique sont interprétés comme une réaction immunitaire cellulaire, des lymphocytes T $CD8^+$, visant les lymphocytes B infectés par le virus.

3. DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE

Il existe deux méthodes diagnostiques

3.1. LE DIAGNOSTIC INDIRECT

Il fait appel à la mise en évidence des anticorps spécifiques et de leur cinétique au cours du temps. C'est la sérologie. Les tests immuno-enzymatiques permettant de mesurer les taux d'IgG et d'IgM.

A titre d'exemple, le diagnostic sérologique de la mononucléose infectieuse peut faire appel au MNI test qui est spécifique mais peu sensible ; environ 20 % des MNI ne sont pas détectées. A l'opposé, le suivi des taux d'anticorps viraux est plus précis

- A la phase d'incubation, élévation des anti-VCA IgG
- A la phase aiguë, plateau des IgG anti-VCA, élévation des IgM anti-VCA (et des anti-EA)
- A la phase de convalescence : plateau des IgG anti-VCA, décroissance des IgM anti-VCA et disparition des anti-EA
- A la phase résiduelle : persistance des anti-EBNA et présence des IgG anti-VCA

Le diagnostic immunologique n'est fiable qu'en cas d'un système immunitaire effectif. Il devient inopérant en cas d'immunodépression.

3.2. LE DIAGNOSTIC DIRECT

C'est la mise en évidence du virus ou des composants viraux. Quatre méthodes peuvent être utilisées :

- La visualisation des particules virales en microscopie électronique,
- L'isolement viral à partir de cultures cellulaires de fibroblastes humains
- La détection d'antigènes viraux, comme par exemple l'antigène pp65 du CMV dans les leucocytes
- La détection et la quantification de la quantité de génome viral (ADN ou ARN) par les techniques de PCR quantitative en temps réel. Ces méthodes ont l'avantage d'être automatisées, d'être sensibles et rapides avec un moindre risque de contamination.

3.3. STRATEGIE DIAGNOSTIQUE DE L'INFECTION A CMV

3.3.1. LE CONTEXTE

La primo-infection a rarement une expression clinique, et 50 à 80 % des adultes de 40 ans ont des anticorps anti-CMV.

La transmission est exclusivement interhumaine, l'homme étant le seul réservoir. Elle se fait par voie respiratoire, salivaire, urinaire, parfois sexuelle ou par le lait. Les transfusions massives de sang frais (circulation extracorporelle) ou les greffes peuvent également être responsables.

Chez les femmes enceintes, le risque de transmission est de 0,5 à 1,5 % soit par voie hématogène transplacentaire, soit par contact avec l'exsudat cervical lors du passage de la filière.

3.3.2. LE DIAGNOSTIC D'UNE INFECTION

Le diagnostic de primo-infection fait appel à :

- Une évaluation de la virémie (antigénémie, ADNémie), virurie dans certains cas
- La séroconversion, IgM et la mesure de l'avidité des anticorps

Le diagnostic d'une infection chronique ancienne repose sur la sérologie.

Le diagnostic d'une infection aiguë est basé sur la mesure de la virémie (antigénémie, ADNémie)

Le diagnostic d'une infection congénitale est basé sur la PCR sur liquide amniotique.

Dans le cas particulier du diagnostic d'une maladie à CMV, elle fait appel à deux approches :

- La mesure de la virémie (antigénémie, ADNémie)
- La détection du virus dans l'organe cible (ex : PCR sur LCR, LBA)

4. LE TRAITEMENT DES INFECTIONS A HERPESVIRUS HUMAINS

4.1. PREVENTION DE LA PRIMO-INFECTION (ET DES REACTIVATIONS)

Elle peut être réalisée aujourd'hui grâce à un vaccin atténué, le vaccin OKA (VZV).

Des vaccins subunitaires à partir de gp recombinantes sont en cours de mise au point.

L'immunothérapie est une approche séduisante mais qui reste à définir : vaccins thérapeutiques, thérapie cellulaire, à base de cellules dendritiques ou utilisation de cytokines.

4.2. LA CHIMIOTHÉRAPIE ANTIVIRALE

Ce sont des médicaments qui inhibent l'ADN polymérase.

Les mécanismes de résistance sont liés à des mutations des virus affectant la polymérase, la thymidine kinase pour l'HSV ou le VZV ou la protéine kinase pour le CMV et l'HHV6. Ces mutations affectent les mécanismes de phosphorylation. Ils vont de pair avec une altération du contrôle immunitaire.

4.2.1. L'ACICLOVIR

C'est la molécule de base antiherpétique active par voie orale. Elle possède une activité très importante contre HSV-1, HSV-2, VZV mais très modeste contre le CMV. Sa biodisponibilité orale faible ce qui a conduit au développement du **valaciclovir**, beaucoup plus bio-disponible

4.2.2. LES AUTRES ANTIHERPETIQUES MAJEURS

Ils sont tous administrés par voie parentérale uniquement. Il s'agit du ganciclovir, du cidofovir et du foscarnet. A l'opposé, **valganciclovir** qui est un pro-médicament est administrable *per os*.

Le spectre d'activité des principales molécules est présenté dans le tableau ci-dessous.

Molécule	HSV	VZV	CMV	HHV-6
Aciclovir	+	+	(+)	-
Ganciclovir	-	-	+	+
Cidofovir	(+)	-	+	+
Foscarnet	(+)	(+)	+	+

4.2.3. LES AUTRES ANTIHERPETIQUES

- Penciclovir (promédicament : famciclovir) (PCV): administration *per os* ; spectre : HSV, VZV
- Vidarabine (Ara-A): administration parentérale ; spectre : HSV, VZV
- Brivudine (BVDU): administration *per os* pour le VZV
- Idoxuridine (IDU): administration locale pour l'HSV
- Trifluridine (TFT) : administration locale pour l'HSV
- Adéfovir (PMEA) : administration *per os* et une molécule active (en théorie) contre tous les herpèsvirus
- Fomivirsen: administration locale pour le CMV

4.3. UTILISATION DE LA CHIMIOThERAPIE ANTIHERPETIQUE

4.3.1. TRAITEMENT CURATIF

Son objectif est le traitement de la maladie dans le cas d'une infection active diagnostiquée et de l'atteinte d'un organe ou d'un tissu.

GINGIVOSTOMATITE AIGUË

L'évolution est spontanément favorable. Elle nécessite hydratation régulière par voie orale (hospitalisation pour une voie intraveineuse dans de rares cas), bains de bouche avec aspirine et eau bicarbonatée, aliments froids et semi-liquides.

HERPES GENITAL

Utilisation de l'aciclovir ou du valaciclovir

HERPES CORNEEN

Il constitue une contre-indication absolue à la corticothérapie et aux anesthésiques locaux et nécessite un avis ophtalmologique.

Il peut être traité par l'aciclovir en pommade ophtalmique à raison de 5 applications par jour sous pansement occlusif, pendant 5 à 10 jours.

Une kératite profonde nécessite un traitement par l'aciclovir par voie intraveineuse.

ENCEPHALOPATHIE HERPETIQUE

C'est une urgence thérapeutique.

On doit avoir recours à l'aciclovir par voie intraveineuse.

4.3.2. TRAITEMENT PREVENTIF

Il est mis en œuvre avant que toute infection active ne soit diagnostiquée. Il s'applique dans la prévention de l'infection active : primo-infection, réactivation ou réinfection.

Il peut être proposé en cas de plus de 6 récurrences annuelles (AMM) d'herpès génital ou cutanéomuqueux. Il supprime les poussées d'herpès ou réduit très nettement leur fréquence pendant la durée du traitement, mais ne permet pas d'éradiquer le virus. Ce traitement utilise l'aciclovir ou le valaciclovir.

T2 : Antiviraux antiherpétiques			
	Posologie quotidienne	voie	durée (jour)
Aciclovir (Zovirax®)			
Herpès génital	Primo-infection	200 mg x 5	orale
		5 mg/kg/8 h	IV
	Récurrence	200 mg x 5	orale
Traitement préventif	400 mg x 2	orale	plus de 6 à 9 mois
Herpès cutanéomuqueux patient immunodéprimé	200-400 mg x 5	orale	10
	ou 5 à 10 mg/kg/8 h	IV	10
Valaciclovir (Zéltrex®)			
Herpès génital : adulte non immunodéprimé			
Primo-infection	500 mg x 2	orale	10
Récurrence	500 mg x 2 en 1 ou 2 prises	orale	5
Traitement préventif : immunocompétent	500 mg	orale	6 à 9 mois
immunodéprimé	500 mg x 2	orale	6 à 9 mois

4.3.3. TRAITEMENT ANTICIPE (PREEMPTIF)

C'est le traitement de l'infection active diagnostiquée pour prévenir la maladie. C'est le cas dans l'infection à CMV au décours des greffes d'organes ou de moelle osseuse.

5. CONCLUSIONS

Les infections herpétiques sont fréquentes et chroniques mais bien tolérées en général chez les sujets immunocompétents

Les infections opportunistes sont potentiellement graves chez les sujets immunodéprimés

Les techniques virologiques moléculaires actuelles sont performantes pour :

- Le diagnostic des infections
- La quantification des charges virales
- Les tests de sensibilité aux antiviraux

La chimiothérapie antiherpétique est active mais l'arsenal est limité en nombre de molécules et en efficacité

Il est nécessaire de gérer l'émergence de la résistance en :

- Interprétant et prédisant les profils de résistance
- Comprenant mieux la relation avec l'immunodépression

Source : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/viro/poly/index.html>