

# Les Herpesvirus humains

## Famille des *Orthoherpesviridae*

### Introduction

Plus d'une centaine de virus a été identifiée dans la famille des *Orthoherpesviridae* (anciennement *Herpesviridae*).

En ce qui concerne l'Homme, il y a **8 virus humains capables d'infecter l'homme**.

- Les virus de l'Herpès Simplex de type I et II (HSV1 et HSV2)
- Le virus de la varicelle et du zona (VZV)
- Le cytomégalovirus (CMV)
- Le virus Epstein-Barr (EBV)
- Les Herpesvirus humains 6 et 7 (HHV6 et HHV7)
- Le virus du Sarcome de Kaposi (ou HHV8)
- 

La famille des *Orthoherpesviridae* est subdivisée en trois sous familles en fonction du type de cellules infectées (cellules épithéliales ou des lymphocytes par exemple), de la durée du cycle viral, du type de l'effet cytopathique, et des sites de latence dans l'organisme.

Les 3 sous-familles des *Orthoherpesviridae* sont

Les *Alphaherpesvirinae* (HSV-1=chef de file)

Les *Betaherpesvirinae* (CMV=chef de file)

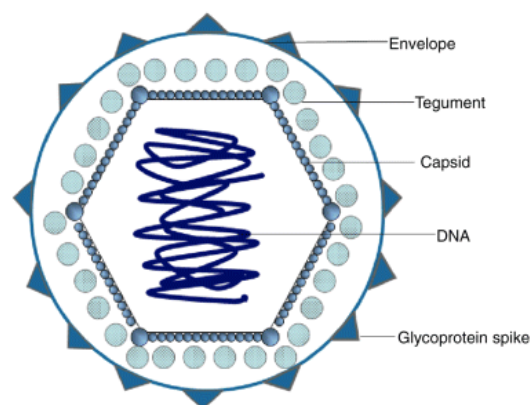
Les *Gammaherpesvirinae* (EBV=chef de file)

Ces sous familles sont intéressantes à connaître (si si !!!) car on sait par exemple que l'aciclovir (molécule antivirale) est efficace contre l'herpès HSV-1, mais il l'est aussi pour l'ensemble des virus de cette sous classe, donc utilisable contre HSV-2 et VZV.

## Caractères généraux

### Structure

Il y a une étroite communauté de structures : un **génom**e **ADN bicaténaire linéaire** toujours de **grande taille** codant pour un grand nombre de protéines (de 70 à 200 protéines). Ce génome est protégé par une **capside icosaédrique** (constituée de 162 capsomères). On trouve aussi le **tégument** qui fait jonction entre la capsid



## Phénomène de latence

### **Commun aux *Orthoherpesviridae***

Le phénomène de latence est un point très commun à tous les virus de la famille des *Orthoherpesviridae*, il n'y a donc pas d'élimination des herpès virus après la primo infection. Le virus persiste dans la cellule, mais seul l'ADN viral reste présent. Ce dernier persiste dans le noyau mais sans s'y intégrer, et prend la forme d'un épisode. La forme épisomale est obtenue par circularisation du génome viral. Il y a ensuite expression de gènes de latence mais absence de réplication virale. Ces gènes de latence sont spécifiques de ce phénomène, (en gros, ne s'expriment que pendant la latence) et codent des protéines de latence. Ils peuvent aussi ne pas être codants mais les ARN vont avoir un rôle. Ces virus sont tous impliqués dans des pathologies chez des patients immunodéprimés. On vit avec ces herpèsvirus en latence dans notre corps mais la plupart du temps il n'y a pas de conséquences pour quelqu'un en bonne santé. En effet, notre système immunitaire empêche la multiplication virale. En revanche les personnes immunodéprimées développent des pathologies associées.

Ces pathologies vont être plus fréquentes et beaucoup plus graves chez ces personnes, il est possible de mourir d'une infection par le VZV par exemple lorsque l'on est immunodéprimé.

### **Sites de latence variables**

En fonction des virus, les sites de latence sont différents. Cette latence a lieu dans le noyau des neurones des ganglions nerveux sensitifs pour HSV-1, HSV-2 et pour VZV. Elle a lieu dans les leucocytes pour le CMV et l'EBV (lymphocytes) donc dans le sang ce qui a des conséquences sur les risques de transmission.

### **A quoi sert la latence pour le virus ?**

Une des hypothèses est qu'elle permet aux virus de se maintenir dans la population humaine et donc de persister puisqu'ils ne peuvent le faire dans l'environnement. Les virus peuvent donc persister par l'intermédiaire d'un hôte qu'ils auront infecté. Cela pallie en quelque sorte leur fragilité. De plus la latence leur permet d'échapper à la réponse immunitaire puisqu'ils ne fabriquent pas de protéines. Le système immunitaire va pouvoir détecter les virus lorsqu'il y a production de particules virales.

Les antiviraux mis au point contre les herpès sont efficaces mais ils ciblent essentiellement l'ADN polymérase (sous-entendu l'étape de réplication), or pendant la latence il n'y a pas de réplication. C'est la raison pour laquelle aucun de ces médicaments ne sont capables d'éradiquer les virus du fait de leur état latent. Le médicament agit juste sur les manifestations cliniques mais ne les empêchera pas de revenir.

## Réactivation

Il y a donc absence de réplication et de production de virus pendant la latence, mais il peut y avoir **réactivation**, qui correspond au « redémarrage » du cycle du virus et donc **l'expression de son génome en totalité**, ce qui engendre la **production de particules virales infectieuses**. Cependant, ces dernières sont produites **avec ou sans signes cliniques**. Soixante à 70 % des adultes sont infectés par HSV-1 en

France, or il n'y a pas 70% des adultes français qui ont eu des boutons de fièvre. Seulement 10% ont connaissance d'être infectés par HSV-1, cela veut dire que la plupart des gens sont infectés et hébergent un virus à l'état latent qui se réactive régulièrement mais sans signe clinique.

La **transmission n'est possible que pendant la réactivation** en raison de l'absence de production de particule virale pendant le temps de latence. Les causes expliquant la réactivation d'HSV-1 sont relativement connues, il s'agit de **l'exposition aux ultraviolets, le stress, les modifications hormonales, la fatigue et la fièvre.**

## Epidémiologie

Au niveau épidémiologique, les 8 ont un **réservoir strictement humain** (cela ne veut pas dire qu'expérimentalement ils ne sont pas capables d'infecter certains animaux mais en conditions normales, ils n'infectent que l'homme). Ce sont des **virus enveloppés donc fragiles** et ils vont donc se transmettre par **contact direct**, autrement dit, de personnes à personnes par contact intime des muqueuses ou par sécrétions (exemple : rapports sexuels ou au cours de l'accouchement, les baisers, le maternage). Il y a une exception c'est le **virus de la varicelle et du zona (VZV)** qui est le plus contagieux des herpès virus car il est **transmissible par voie aérienne.**

## Principaux Virus

### Les virus Herpès simplex, HSV-1 et HSV-2

Ces 2 virus sont très proches, ils ont :

- Des **glycoprotéines d'enveloppe** en commun
- La **même structure**
- Un **génomme de taille similaire**
- 50% d'homologie lorsqu'on compare leurs génomes.

Cependant ils ont des tropismes différents :

HSV-1 donne plutôt un **herpès oral** (une gingivo-stomatite lors de la primo-infection, un bouton de fièvre lors des réactivations)

bouton de fièvre = petit bouquet de vésicules à la lisière entre la lèvre et la peau, qui correspond à la récurrence d'une infection à HSV-1. Très souvent la primo-infection est **asymptomatique**. Parfois symptomatique chez les enfants et va donner une **gingivo-stomatite**, il y aura présence de vésicules dans

la bouche et une inflammation de la gencive. Elle sera en général spontanément résolutive.



**Gingivostomatite**

HSV-2 est essentiellement responsable de l'**herpès génital**. Très souvent la primo infection est **asymptomatique**. L'herpès génital correspond à **une récurrence**.

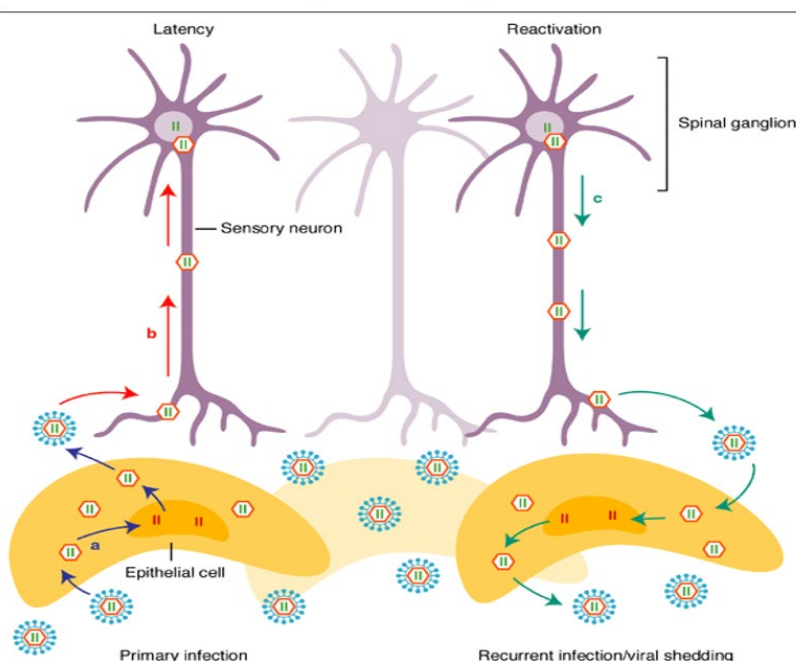
**L'herpès néonatal** est une infection que va développer le nouveau-né lors de sa contamination au moment de l'accouchement. L'herpès néonatal est lié à son mode de transmission et est donc le plus souvent lié à HSV-2 (mais peut être dû à HSV-1). Il s'agit d'une pathologie extrêmement grave et les nouveau-nés peuvent en mourir.

HSV-1 se transmet généralement **pendant l'enfance** par les gouttelettes de salive, ou par le contenu des vésicules, par contacts rapprochés entre deux personnes. Pour un herpès génital, il se transmet par voie sexuelle. on va se contaminer avec les sécrétions génitales, il s'agit d'une infection sexuelle transmissible. Si l'on est infecté au cours de son enfance par HSV-1 au niveau de la sphère supérieure, on ne pourra pas à l'âge adulte s'infecter au niveau génital, le virus sera à **l'état latent dans le ganglion trijumeau**. Or dans les pays développés, où l'on a un niveau d'hygiène élevé, il y a des personnes qui ne contractent pas HSV-1 pendant l'enfance et qui se retrouvent à l'âge adulte, au moment d'avoir des relations sexuelles, exempts d'HSV-1. Dans ces cas-là, si le virus entre en contact avec la sphère génitale ils pourront contracter HSV-1 au niveau génital. Ceci explique pourquoi, dans les pays développés, **1/3 des herpès génitaux sont dus à HSV-1**. Au final il n'y a pas beaucoup de différences cliniques entre un herpès génital à HSV-1 ou à HSV-2. **Mais il faut avoir en tête que ce n'est pas strictement HSV-1 qui donne herpès oral et HSV-2 qui donne herpès génital.**

## Phénomènes de latence et réactivation

Les particules virales entrent au niveau de la muqueuse dans les cellules épithéliales : 1<sup>er</sup> site de multiplication → production virale nouveaux virus sortent → contact avec les terminaisons nerveuses des

### Phénomènes de latence et de réactivation



cellules nerveuses → rentre dans cellule → chemine le long de l'axone, qui correspond au nerf sensoriel, pour aller dans le noyau du neurone. Le ganglion correspond à l'ensemble des noyaux du neurone. Le virus va entrer en **latence** dans le noyau donc dans le ganglion.

Pour HSV-1 il s'agit du **ganglion trijumeau** (ou **de Gasser**) et pour HSV-2 du **ganglion sacré**. Pendant ces moments de latence, pas de symptômes, pas de risques de transmission etc... Si nouvelle stimulation dans ce ganglion → virus

fait le chemin inverse → **production de particules virales** → assemblage de la capside → chemine dans le sens antérograde le long de l'axone jusqu'aux terminaisons nerveuses → relargage des particules virales au niveau de ces terminaisons → infections des cellules épithéliales → signes cliniques (ex : bouton de fièvre) + **transmission** auprès d'un autre individu.

## Virus de la varicelle et du zona (VZV)

La varicelle et le zona sont causés par le **même virus**, d'où son nom VZV. Il s'agit du même processus que pour l'herpès : **primo-infection**, **latence**, et potentielle **réactivation**.

La primo-infection est la **varicelle** qui va donner une éruption de type vésiculeuse sur l'ensemble du corps. Puis le virus va migrer par les axones des neurones jusque dans les ganglions sensitifs, et rentrer en latence dans les **ganglions crâniens et rachidiens**, où il restera très longtemps.



Il peut y avoir une **réactivation** et la pathologie observée est alors le **zona** qui est une éruption cutanée **très localisée** qui correspond au territoire innervé par un nerf sensitif, l'éruption sera donc limitée au territoire innervé par ce ganglion (cuisse, fesse, œil, thorax...). Ce zona est rencontré plutôt chez la personne âgée car son système immunitaire est moins efficace. Il y a donc un risque accru d'une réactivation du virus. On a donc une fois la varicelle dans notre vie mais on garde le virus pour toujours dans notre organisme.

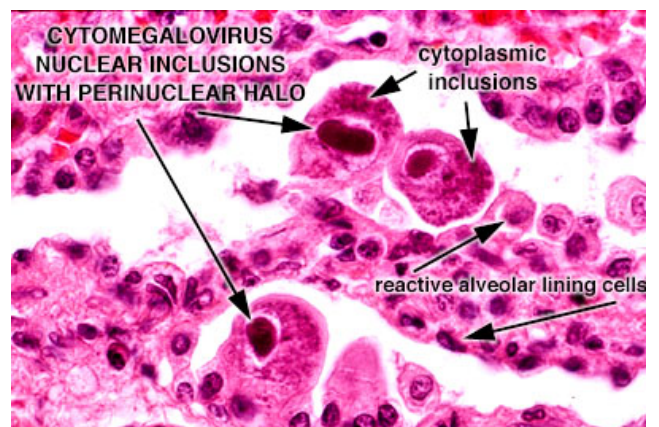
## Epidémiologie

Le VZV est un virus **ubiquitaire** avec une très grande prévalence : **95%** des adultes sont infectés par le virus de la varicelle et du zona. Il s'agit du virus **le plus contagieux** des *Herpesviridae*. La transmission se fait via le contenu des vésicules de varicelle et de zona, mais surtout par inhalation de gouttelettes respiratoires d'un sujet varicelleux (1-2 jours avant l'éruption).

## Le cytomegalovirus

Vient du grec, « cyto » (cellule) « mégalo » (géante) : le virus qui rend la cellule géante.

Le virus rend les cellules **géantes, arrondies**, ceci est notamment dû à la présence d'inclusions nucléaires et cytoplasmiques. Il s'agit d'un gros virus, 200 à 300 nm, c'est **le plus gros virus des Orthoherpesviridae**. C'est également celui qui a le **génome le plus long et le plus complexe** (240 kpb) ce qui lui permet d'avoir 35 à 40



protéines de structures et est capable de coder plus de 200 protéines différentes.

## Epidémiologie

C'est un virus très présent, il est **ubiquitaire**. Il a un réservoir **strictement humain**. Sa prévalence est **variable**, très élevée chez les adultes dans les pays en voie de développement (**80-100%**) et **aux alentours de 50%** en France. Les manifestations cliniques ne se retrouvent quasiment pas chez les personnes immunocompétentes. L'infection est donc **asymptomatique**, et lorsqu'il se présente des manifestations cliniques, celles-ci sont **peu spécifiques** : fièvres, adénopathies... En revanche il va causer des infections extrêmement sévères :

- Chez les **sujets immunodéprimés** (personnes atteintes du sida, personnes greffées sous traitement immunosuppresseur) : il va donner des infections qui peuvent être mortelles, fréquentes, ou encore être à l'origine du rejet de la greffe
- Chez les **nouveau-nés** : représente l'infection congénitale la plus fréquente, environ 1% des nouveau-nés sont infectés, mais tous n'auront pas une infection symptomatique. Peut causer des malformations mais aussi des séquelles psychomotrices, motrices, sensorielles...

## Le virus Epstein Barr (EBV)

### Historique

Ce virus été découvert en **1964** par Michael Epstein et Yvonne Barr.  
C'est le 1<sup>er</sup> virus responsable de cancer chez l'homme qui a été identifié.

Denis Burkitt est un chirurgien anglais qui travaillait en Afrique et qui essayait de soigner des enfants atteints de tumeurs impressionnantes de la mâchoire : lymphomes de Burkitt. Ces tumeurs entraînaient un décès très rapide.

Il avait noté que l'on retrouvait ces tumeurs uniquement dans certaines régions particulières d'Afrique et il a donc essayé pendant plusieurs années de caractériser ces tumeurs de l'enfant rares et dramatiques.

**Hypothèse de Burkitt** : c'est un virus qui est à l'origine de ces tumeurs.

Cette hypothèse n'était pas facile à défendre car à l'époque (fin des années 50), on pensait que les virus ne donnaient jamais de cancers chez l'homme, mais seulement chez les oiseaux et chez quelques mammifères.

Burkitt a alors réalisé beaucoup de conférences dans le but de présenter ces travaux et il a reçu le soutien des scientifiques anglais qui travaillaient en Grande Bretagne. Dès lors, il a régulièrement envoyé des biopsies de ces tumeurs en Angleterre à des virologistes (notamment Epstein qui travaillait dans un hôpital en Grande-Bretagne).

Epstein était persuadé qu'il allait trouver quelque chose (il ne savait pas encore quel virus) mais ses recherches resteront infructueuses pendant 2 ans.

Un jour de brouillard, l'avion transportant les biopsies ne peut atterrir en Grande-Bretagne qu'avec un retard considérable si bien qu'à l'arrivée, les biopsies initialement congelées sont entièrement décongelées.

Cette erreur logistique s'est finalement révélée très efficace !

En effet, elle a permis la **réactivation du virus**. On a vu qu'une des caractéristiques des Herpes Virus était d'être latent.

Epstein et Barr ont alors pu visualiser par microscopie électronique des **particules virales très caractéristiques** et identifier sans difficulté leur appartenance à la catégorie des **Herpes Virus**.

L'intérêt des pays développés pour ce virus n'a pas été immédiat car on pense alors qu'il touche la population africaine qui n'a pas forcément ni accès aux soins ni les moyens de se soigner.

Seul un laboratoire américain qui travaille en association avec Epstein et Barr s'est interrogé sur la représentation de ce virus : est-il uniquement présent en Afrique ou est-il représenté à une échelle mondiale.

Les scientifiques vont alors rechercher des anticorps de virus chez les patients américains et vont arriver à la conclusion que **ce virus est ubiquitaire dans le monde entier**

→ L'EBV est un virus avec une **prévalence extrêmement élevée chez l'adulte**.

Quand on est adulte, on est pratiquement tous infectés par l'EBV mais on ne développe pas de pathologie.

Pour travailler sur ce virus, les chercheurs de ce laboratoire avaient l'habitude de prélever le sang d'une technicienne du laboratoire (cela ne se fait plus aujourd'hui mais était courant à l'époque) car son sang était **négligé pour les anticorps contre l'EBV** (très rare en raison de la forte prévalence du virus).

Cette femme est tombée malade et quand elle est revenue travailler plusieurs jours plus tard, elle était devenue **séropositive à l'EBV**.

Explications : Cette femme a contracté une **mononucléose infectieuse** et c'est grâce aux prélèvements réalisés qu'on a pu découvrir les **signes de la primo-infection à l'EBV** (quand il y en a, car ce n'est pas forcément toujours le cas).

L'EBV **infecte les lymphocytes B** : c'est la raison pour laquelle il peut donner des lymphomes chez les personnes infectées.

Le virus va avoir un pouvoir pathogène différent en fonction des catégories de personnes :

- **Chez les personnes immunocompétentes** : la plupart du temps, on aura des infections asymptomatiques (à l'origine de la très forte prévalence) ou des maladies comme la mononucléose infectieuse ou MNI (si l'infection a lieu lors de l'adolescence ou de l'âge adulte). Vous la connaissez peut être sous le nom de maladie du baiser.

Il faut savoir que c'est le système immunitaire qui maintient le virus en latence.

- **Chez les personnes immunodéprimées** : on pourra avoir développement de lymphomes B qui seront notamment associées aux transplantations à cause des traitements immunosuppresseurs.

L'EBV peut aussi avoir des manifestations malignes chez les sujets immunocompétents : lymphomes de Burkitt ou carcinome du nasopharynx. Ce dernier est retrouvé dans certaines régions localisées d'Asie.

## **Epidémiologie**

L'EBV est un virus très répandu dans le monde. La contamination est très fréquente pendant l'enfance, et ce sont des infections **asymptomatiques dans la plupart des cas**.

La transmission de ce virus se fait par la **salive** (d'où le terme de maladie du baiser).

On va avoir une excrétion du virus même en absence de signes cliniques. Les vecteurs de contamination sont donc le maternage, les contacts entre enfants et la MNI chez les adolescents qui n'ont pas fait de primo-infection pendant l'enfance.

La majorité des individus est infectée à 30 ans.

**Le cycle de l'EBV :**

En fonction du type cellulaire, l'EBV entre dans la cellule par fusion ou par endocytose. La capsid est transportée à proximité du noyau via les microtubules. Le virus subit une décapsidation pour libérer le génome viral. Le génome va aller dans le noyau car c'est un virus à ADN, la réplication se passe donc dans le noyau. Il va alors se circulariser (épisode) : cela correspond à la phase de latence.

On a alors synthèse de 2 sortes protéines de latence pour l'EBV : **les LMP (Latent Membrane Proteins)** et **les EBNA (Epstein Barr Nuclear Antigens)**.

Ces protéines vont avoir un certain nombre de rôles, notamment dans l'immortalisation des cellules.

Lorsqu'il y a un signal de réactivation, la phase lytique va être enclenchée. On aura alors, comme pour l'ensemble des herpès :

- **une phase très précoce** : une des protéines très précoce est la **protéine ZEBRA** (ou EB1) qui est une protéine activatrice transcriptionnelle et qui va permettre de démarrer le cycle lytique de réplication
- **une phase précoce**
- **la réplication du génome viral**
- **une phase tardive**

