

Les Herpès-virus humain: *herpesviridae*

Généralités

C'est une grande famille comprenant plus de 100 représentants infectant de nb ses espèces vivantes.

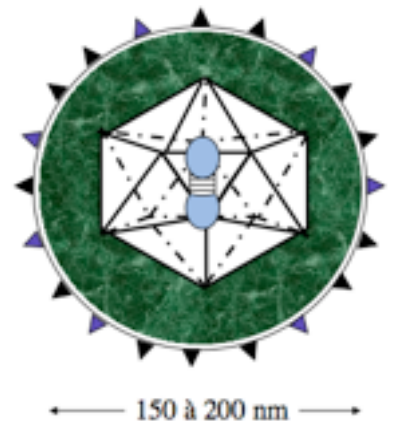
Les *herpesviridae* infectant l'homme:

- Pdt longtemps, liste limitée à 5 virus:
 - Les *Herpes simplex* = HSV1 et 2
 - Le virus de la Varicelle et du Zona = VZV
 - Le cytomégalovirus = CMV (grave srtt ds transmission mère-enfant)
 - Le virus d'Epstein-Barr = EBV (responsable de la mononucléose)
- Puis récemment on a découvert:
 - HHV6 - HHV7 - HHV8

La Structure:

C'est un virus enveloppé donc fragile et sensible aux agents physico-chimique → transmission par contact étroit (exception de VZV par inhalation). On retrouve:

- En périphérie une **enveloppe** ds laquelle st enchâssées 10 à 20 **glycoprot virales**
- Puis la capsidie icosaédrique
- A l'intérieur le Nucléotide central = ADN bicaténaire linéaire enroulé autour de prot

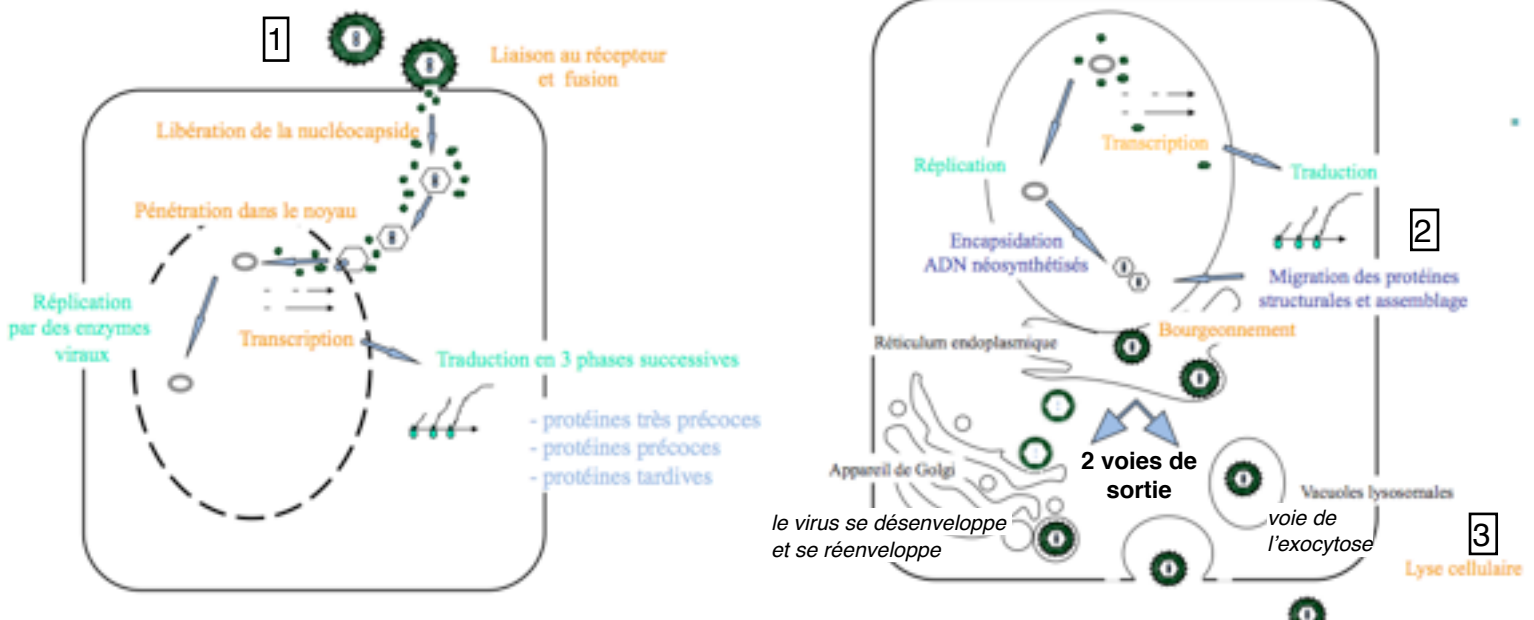


La cellule infectée:

Cycle réplcatif

Le cycle **productif et lytique** (≠ produit des virus et explose) est complexe à diff niveaux:

- Transcription et traduction ont lieu de manière séquentielle avec une régulation très fine.
- Migration cytoplasmique des particules virales se décrivent selon 2 modèles (d'habitude enveloppe à partir de la MP, or lui fait son enveloppe à partir du **Feuillé Int de la MN**)



Le cycle **latent**:

- Il n'y a pas de réplication de l'ADN viral
- 2 moyens:
 - Soit il y a juste traduction de certaines **prot très précoces et précoces** puis traduction et **accumulation** de ces prot ds le cyto → entraîne l'arrêt de synthèse
 - Soit le virus va synthétiser des **ARN anti-sens** qui vont **bloquer** ces phases de traduction → le virus «s'endort», est invisible au SI.

L'homme

Latence au niveau d'un patient:

- La **primo-infection** s'associe à une **production virale intense** → expression clinique
- **latence**: l'ADN viral est sous forme d'épisome, l'infection échappe au SI et aux thérapeutiques anti-virales.
- **Réactivation**: production du virus à nouveau avec cycle lytique complet → expression clinique

Exemple de latence: Les Herpès simplex

Primo inf:

- > contact étroit ô cutané avec une personne ayant du virus.
- > pénétration du virus
- > réplication ô cutané et lyse dc lésion
- > le virus migre le long des fibres sensibles ds les axones jusqu'au ganglion cr du neurone sensitif qui gère la région.

Réactivation:

- > chemin inverse: il repasse par le même axone vers la région sensitive où à eu lieu la primo-infection (**migration centrifuge**).

NB: L'herpès simple est une infection humaine, réservoir = personne infectée abritant le virus ds les ggs sensitifs, avec de tps en tps des excréctions intermittentes ô oral ou génital. La transmission ne peut se faire que par **contact rapproché inter-personnel**.

Repère: Classification des *Herpesviridae* humaines

Sous famille	α herpesvirinae	β herpesvirinae	γ herpesvirinae
Représentant Humain	HSV-1 HSV-2 VZV	CMV HHV-6 HHV-7	EBV HHV-8
Site de Latence	ganglions sensitifs	monocytes cellules endothéliales vasculaires et progéniteurs médullaires	lymphocytes B et glandes salivaires

Les Virus herpès simplex: HSV1 et HSV2

Ils peuvent donner des infections ô céphalique (herpès oral) ou génital (herpès génital). Ces infections sont svt bénignes et inapparentes.

HSV-1 → manifestations herpétiques ô **céphalique** pplmt

HSV-2 → manifestations **génitales, anales** et herpès **néonataux**

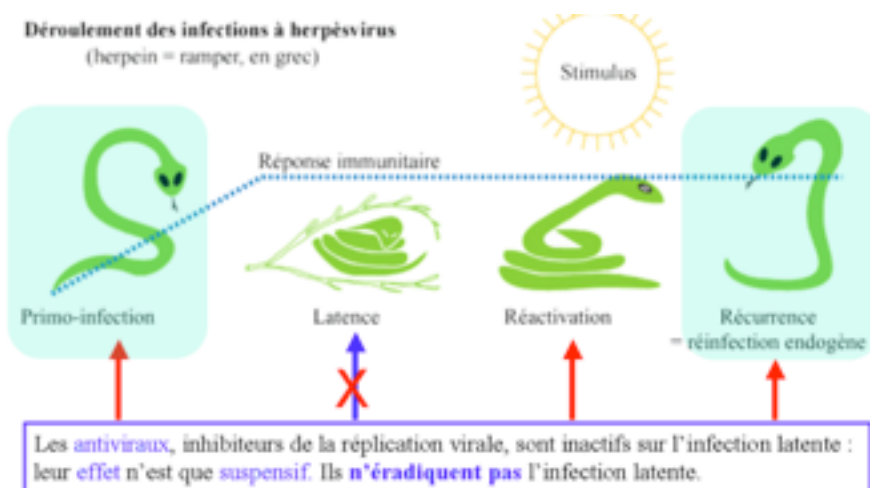
Les 2 se mettent en latence ds les ggs sensitifs du territoire infecté (dc pas les mêmes ggs → **Gasser**-oral, **Sacrés**-génital). La structure Antigénique de HSV 1 et 2 est partiellement commune => **immunité croisée partielle**

Epidémiologie

- Réservoir: Les p infectées abritent le virus ds les ggs sensitifs
- Excrétion par **intermittence** ô oral ou génital: peut ê complètement asymptomatique
- Transmission par contacts interpersonnels rapprochés

Pr savoir qui a eu ce virus: sérologie = recherche des AC. Leur prévalence et dc celle de l'infection latente varie selon plusieurs facteurs (âge, moeurs, pays, types d'HSV)

Latence des herpèsvirus



- Primo-infect°
- Latence: antiviraux inactifs car pas de réplication, ne font que suspendre l'activité du virus et agir sur l'expression clinique
- Stimulus déclenche sa Réactivation
- SI agit pr contre-carrer celle-ci.

Clinique:

Manifestations habituelles à HSV-1

- Chez patient immuno-compétent:
 - Infections **oro-faciales** la plupart du tps.
 - Primo-inf et Récurrences sont le plus svt **silencieuses**. **Récurrence** = traduction clinique d'une réactivation. La réactivation est un état virologique, la récurrence est un état clinique.
 - Mais parfois, chez les jeunes srtt: **gingivo-stomatite**
 - Latence de cet herpès oral ds le **gg de Gasser** (trijumeaux)
 - Réactivation elle aussi svt silencieuse car moins de virus. Mais il peut y avoir des signes cliniques comme un **herpès labial récidivant**.

➤ Chez un patient immuno-déprimé:

Tout peut être bcp plus grave: Lésions **étendues**, dépasseront l'épiderme pr atteindre la **couche muqueuse**, elles seront **très hémorragiques voire nécrotiques**.

Manifestations habituelles à HSV-2

➤ Chez le patient immuno-compétent:

- infections plutôt **génétales**
- Primo-inf ds les 2/3 des cas **inapparente, asymptomatique**.
- Quand symptomatique: vésicules ulcérées douloureuses ô génital, parfois précédé d'un petit syndrome fébrile.
- Latence ds les **ganglions Sacrés**
- Récurrences des signes cliniques **moins intenses** qu'à la primo-inf: **herpès génital récidivant** avec des bouquets de vésicules plus **localisés** et une excrétion asymptomatique génitale localisée → possibilité de transmission lors de rapports sexuels ou à un enfant à la naissance, sans le savoir.

➤ Chez le patient immuno-déprimé:

Les lésions bcp plus **extensives** avec parfois des **atteintes associées neuro-méningées**.

Examen virologique

HSV1: aucun intérêt, la clinique suffit largement

HSV2: confirmation virologique lors des poussées car:

- ° Atypie des lésions
- ° Csqces sur la vie du sujet (contagiosité)
- ° Intérêt de typer HSV pr le pronostic (HSV2 hautement récidivant)

On ne fait pas de sérologie, mais un **diagnostic direct**: rapide et facilement réalisable.

Oublier le diag indirect car les Ac st pst tte la vie (détection des récurrences impossible)

Méthodes de Diagnostic: herpès génital

→ Diagnostic direct:

➤ Prélèvement de vésicules cutanées, des muqueuses génitales, conjonctive etc.. On récupère des \pm vivantes (dc pas les berges de la vésicules car svt nécrotiques)

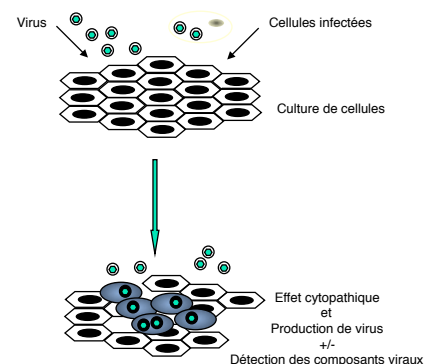
➤ Isolement en culture: Les \pm inf vont réaliser leur cycle lytique et du virus sera produit.

24-48h pr les herpès simplex, pr d'autres 2 à 3 semaines.

L'herpès est facilement reconnaissable: on observe une

ballonisation en foyers.

➤ Détecter directe les Ag viraux par immuno-fluorescence.



Les infections graves

Infections néonatales

➤ Infections herpétiques génitales maternelle:

- Si la mère est en primo-infection, sécrétions génitales+++ de virus et pas encore d'AC qu'elle pourrait transmettre au bébé: risque+++ de transmiss° qd accouchement.

- Si la mère fait une récurrence au virus, risque moins imp car charge virale plus faible et Ac chez le bébé.

➤ Infection de l'enfant se fera lors de l'accouchement et va se traduire par une infection néonatale qui peut être grave ou bénigne. La plupart du tps: grave avec lésions oculaires pvt entrainer un cécité, avec des lésions du Système Central (méningite, méningo-encéphalite) → ttt en **urgence!** Cas extrêmes: infection disséminé à tous les organes → hépatite, pneumonie, méningoencéphalite.

Le diagnostic doit être fait avant l'accouchement. Mais ds les 2/3 des cas: infection néonatale chez des femme sans aucune lésion génitale symptomatique au moment de l'accouchement, d'où la difficulté de prévention: il va falloir agir très vite devant ces signes chez l'enfant.

Infection oculaire

l'infection à HSV-1 donne parfois → conjonctivite pouvant parfois atteindre la cornée et donner une kérato-conjonctivite. C'est un **cycle lytique** dc peu aboutir à un ulcère de cornée qui va donner une cicatrice fibreuse opaque. Si récurrence → peut y avoir cécité.

Encéphalite herpétique

- Rare mais très grave. Donne une encéphalite **aigüe et nécrosante**. Caractéristique: atteinte **unilatérale et temporale**.
- Touche surtt l'adulte, lors d'une réactivation à HSV-1 «à contre-sens, à rebours» (puisque va en région temporale)
- Céphalées, fièvre, confusion et déficits + crises comitiales focalisées +/- méningite lymphocytaire.



• URGENCE THERAPEUTIQUE

en pratique, dès suspicion d'encéphalite herpétique, On met en place 2 mesures **simultanées**:

1- TTT par aciclovir en IV pdt 21j, ss attendre résultats de la PCR, puis par voie orale pdt 3 à 4 mois.

2- Ponction lombaire pr rechercher l'ADN viral ds le LCR par PCR

• Pb diagnostic de l'encéphalite herpétique:

Prélèvement : LCR. **PCR HSV=**

- détection des acides nucléiques viraux
- ADN détectable dès 1ere s et disparaît après 15-20j de ttt
- PCR positive ds plus de 90% des encéphalites herpétiques
- si négative: répéter l'examen

La plupart du tsp (95% des cas): HSV1 chez enfants et adultes

Chez néonataux: HSV1 (67%)

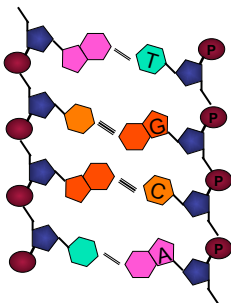
Bases moléculaires du TTT antiviral

L'**aciclovir** est un analogue de la guanosine.

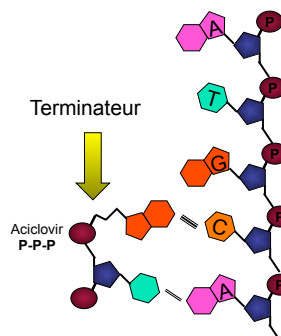
Les nucléosides ont besoin d'être phosphorylés ss forme de triphosphates pr être incorporés. Mode d'action: Thymidine Kinase **virale** réalise la 1ere phosphorylat° seule, (et non les **cr** comme pr le HIV). Donc pas de risque de toxicité, les **cr** détruites seront uniquement virales.

Aciclovir est phosphorylé par la TK → **Aciclo-GMP** lui même phosphorylé par les K ϵ r → **Aciclo-GTP** qui va être incorporé ds l'ADN par l'ADN polymérase virale et dc **bloquer la réplication** virale puisque c'est un **terminateur de chaîne**. (l'Aciclo-GTP a plus d'affinité pr la pol virale que ϵ r).

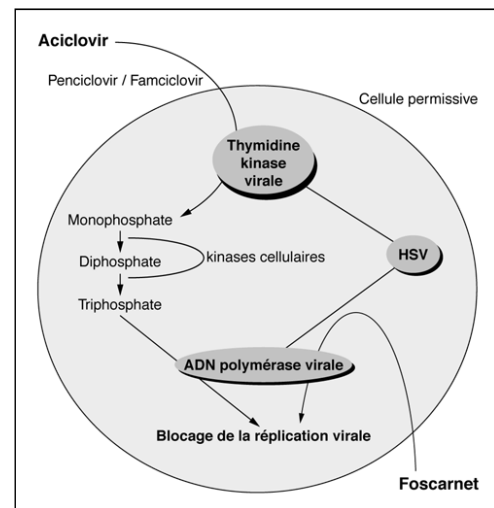
Synthèse normale d'ADN



+ Aciclovir



L'aciclovir fonctionne très bien et n'est pas toxique, mais attention, efficace pdt la primo-inf, récurrence etC.. mais **pas pdt la phase de latence!**





Epidémiologie et physiopathologie

Varicelle, Zona

- Agent étiologique **unique** responsable de la varicelle et du zona. Virus très contagieux.
- Varicelle = maladie relativement **bénigne** chez l'enfant, ms qui peut menacer le pronostic vital chez l'adulte sain, les nouveau-nés et les patients immuno-déprimés.
- Latence ds les ggs sensitifs tte la vie.

Primo-inf par le VZV et réactivation

- **Transmission** par inhalation de gouttelettes ou à partir des vésicules cutanées
 - > entrée du virus par les voies aériennes sup et l'oropharynx
 - > réplication primaire ds les ggs lymphatiques
- Dissémination par voie lymphatique et sanguine → **1ere virémie** avec X° du virus ds les ϵ du système réticulo-endothélial
- **2eme virémie**: ds les 5j après l'incubation et les 24h avant la 1ere éruption (apparition de lésions cutanées caractéristiques). le virus présent dans les cellules mononuclées dissémine avec atteinte des organes cibles: **peau, muqueuses**
- Les virus **migrent** vers les ggs sensitifs rachidiens et crâniens et y restent: **latence**
- Sous l'influence de différents facteurs déclenchants, on observe des années plus tard:
 - > Une **réactivation** de la réplication virale au niveau d'un des ganglions et la migration du virus vers le métamère
 - > Et de nouveau **X° et excrétion virale** => **éruption radiculaire unilatérale** caractéristique du **Zona**

Varicelle	Zona
→ primo-infection	→ réactivation
Incubation ≈ 10j	Survient 1 seule fois ds la vie
Contagion de 2 à 5j avt début de l'éruption et jusqu'à 6j après dernières vésicules	
Epidémio: pic en automne hiver.	Srnt chez personnes âgées ou immuno-dép
Complications: pneumopathies et encéphalites varicelleuses chez l'immuno-déprimé	
<ul style="list-style-type: none"> • fièvre pdt 24 à 48h avant l'éruption (1ere virémie) • débute par de petites lésions puis éruption généralisée -> même muqueuses et cuir chevelu (caractéristique) • Ces vésicules apparaissent en «vague». stades: rougeur -> vésicule -> s'entourent d'un cercle rouge -> croûte -> guérison en 8 à 10j 	<ul style="list-style-type: none"> • virus migre le long des fibres nerveuses sensibles jusqu'à la peau → éruption vésiculeuse localisée radiaire • L'immunité humorale permet de contenir l'infection à 1 métagère • On observe une ascension des Ac anti-VZV de type IgG 

Diagnostic

→ de la varicelle bénigne de l'enfant et du zona du sujet âgé. Il est **clinique**. Mais si on a un doute ou l'on veut appuyer le diagnostic, il faut prouver la prsce du virus:

➤ Diagnostic direct: recherche du virus

- Prélèvement **riche en** ⚡
- Transporté **immédiatement** au laboratoire en milieu de transport
- **Isolement** en culture (cellules humaines ou simiennes)
- **Immunofluorescence** directe sur le frottis de lésions cutanées => détect° des Ag viraux
- **PCR**

➤ Diagnostic indirect:

- Par **ELISA** (IgG et/ou IgM) pr connaître le **statut sérologique**
- Permet de mettre en évidence la **séroconversion** pour la varicelle (lors de l'éruption) et **ascension du titre d'Ac** pour le zona

Le Cytomégalovirus CMV:

C'est un virus fragile (transmission par contact étroit). Il donne des pneumopathies, grosse fièvre, fatigue.. des signes généraux qu'on peut voir avec l'herpès simplex.

On va cibler 2 points:

- Primo-infection surtt chez la fe enceinte : pb!!
- Réactivation chez les sujets immuno-déprimés **grave+++** augmentée par l'utilisation des immuno-suppresseurs (↘ SI) et par les patients infectés par le VIH

Multiplication

➤ Le CMV n'a **pas de tropisme stricte**, se multiplie ds:

- Les ϕ des **épithéliums glandulaires**: on le retrouve ds bcp de sécrétions \neq
- Les ϕ **endothéliales**: passage sang/organe
- Les ϕ **mononuclées, fibroblastes**, ϕ de divers **parenchymes**

➔ **Cycle réplcatif** complet, jusqu'à la **lyse ϕ** lorsqu'on est en **phase productive**

Certaines ϕ peuvent héberger des prot virales sans permettre la multiplication complète:

PNNs ➔ le phagocytent ms st incapable se permettre sa X°

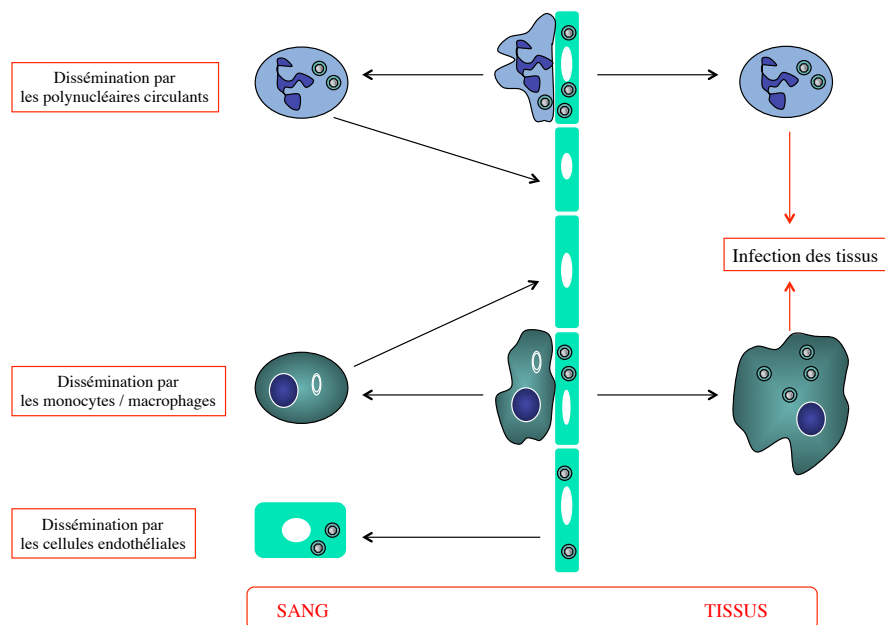
➤ Voies d'arrivée :

1- dissémination par **PN circulants**

➔ virus complet phagocyté va infecter la ϕ endothéliale ➔ ds PNN du tissu le virus va infecter les ϕ du parenchyme tissulaire

2- dissémination par les **monocytes/macrophages** ➔ au contact des ϕ endot, les m/m récupèrent tt le potentiel réplcatif du virus ➔ puis dissémination ds le sang ou à travers ts les tissus

3- dissémination par les ϕ **endoth** ➔ font transiter le virus d'un espace sanguin au tissu.



➤ Ce virus peut persister ds:

- ϕ mononuclées du sang et progéniteurs médullaires (monocytes/macrophages, PNN)
- ϕ endoth
- réactivat°s: fqtes, asymptomatiques, favorisées par déficit de l'immuniT ϕ r

Primo infection et récurrences

Primo infection:

- passage du virus ds le sang **en qté importante**, qui par contact des ϕ endoth va se retrouver ds \neq parenchymes, entre autre les ϕ **glandulaires** d'où
- Virus en qté importante ds les différentes **sécrétions** ➔ **contamination+++!**

Récurrences:

- Peu ou **pas de passage du virus ds le sang**, sauf qd foyer en contact avec circul° -> chez immunodép++. => là, charge virale **basse**.
- Virus sera alors présent ds **certaines sécrétions** au contact du foyer -> contamination -

Donc: → Réactivation symptomatique plutôt chez le sujet immuno-déprimé
→ Primo-infect° = gros point à surveiller chez la fe enceinte

Epidémiologie

- Contamination interhumaine: contact **direct** (car virus fragile) avec des **sécrétions riches en virions** (urine, larmes etc..)
- 2 pics de contamination:
 - petite enfance: salive
 - Adolescents, adultes jeunes: rapports sexuels (sécrétions génitales)
- 50% des adultes ont déjà rencontré le CMV avec une prévalence qui augmente qd niveau socio-économique diminue.

L'infection à CMV

Clinique

Sujet sain: plutôt bénin

- primo-infection: **asymptomatique** ds la maj des cas, ms parfois **syndrome mononucléosique + fièvre prolongée + hépatosplénomégalie + adénopathies +/- angine**.
- réactivations **toujours asymptomatiques**

Infection chez les immunodéprimés: plutôt sévère

- primo-inf **symptomatique**: signes généraux et ou centrés sur un organe:
 - chez greffé: atteinte de l'organe greffé (foie → cytolyse / moelle → pneumopathie intersticielle)
 - chez patient doublement infecté HIV/CMV: **choriorétinites**
- Récurrences **svt symptomatiques**

Femme enceinte: plutôt sévère

- Possibilité de **transmission materno-foetale** à diverses périodes:
 - **anténatale**: voie **transplacentaire** (pr primo-inf car charge virale importante+0 IgG pr protéger le fœtus) / par voie **ascendante** (utérus vers bébé) pr les récurrences
 - **per natale**: (=accouchement) par sécrétions génitales
 - **post natale**: par le lait (=sécrétion)
- Transmission à taux constant tt au long de la grossesse mais 40% pr les primo-infections, 0,2 à 3% pr récurrences (dc important de savoir si primo ou rec!!)
- Physiopath:
 - **interférence avec organogénèse**:
 - de manière **directe**: **sur la** ⊕ destruct° ou défaut prolif° -> organe mal formé
 - effet **indirect**: se multiplie ds les ⊕ endoth-> modif de microvasc → pb vascul

- > Importance de détecter primo-inf et de suivre: **le 1er trimestre +++ !!!!**
- **autocontamination** à répétit° (ds plasma) peu entrainer une infect° chronique

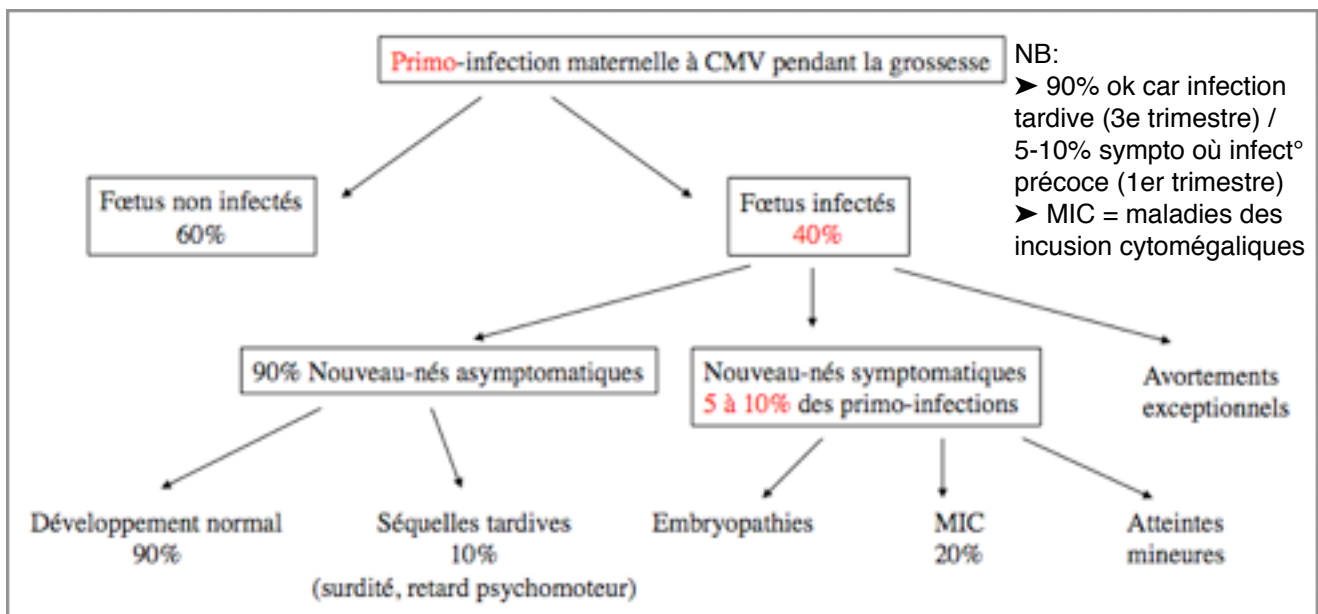
Manifestation chez le nouveau né

-> infections congénitales:

- **la 1ere cause d'inf virale congénitale ds le monde!!**
- Infect° d'autant plus grave que l'on se situe au **début** de la grossesse et que c'est une **primo-infection**: (perte de l'audition + calcifications intracérébrales périventriculaires + anomalies de la myélinisation + hypoplasie cérébelleuse)
- **Maladies des inclusions cytomégaliqes** si primo-inf lors du 1er trimestre: c'est la forme la plus extrême, touche bcp organes, entrainant une **prématurité hypotrophique** voire le décès.
- Ms ds **90% asymptomatiques**, mais **10%** auront des **séquelles d'apparition retardée**

-> Infections périnatales de l'enfant:

- plus fréquentes que congénitales
- presque tjs **asymptomatique**



Diagnostic

Direct:

- Virus fragile!! Donc prélèvement transporté ds les **3 heures** au labo (sang hépariné, urines, LBA, LCR, biopsies) **qualité +++**
- Isolement en culture (☿ fibroblastiques humaines) = meilleur technique ds certains prélèvements (dont urine)
- > **Effet cytopathique** caractéristique avec grosses ☿, avec laquelle on va faire:
 - **Antigénémie**: on détecte les antigènes viraux par immunofluo indirecte (anticorps monoclonal reconnaît l'ag / 1 anti-anticorps monoclonal est détecté par fluo) sur leucocytes du sang circlant: l'antigène **pp65**. C'est **direct** et **quantitatif**: on peut **quantifier** la **virémie** (on quantifie le nb de PNN infectés)
 - **PCR plasmatique** à partir du LCR (+/-) pr détecter le génome du virus.

Indirect:

- ELISA: recherche d'IgG et ou IgM pour déterminer le statut immunitaire. /!\ IgM présentes ds primo inf ms peuvent réapparaître ds réactivation!! -> **cinétique d'apparition des AC imp++ !!**
 - ☞ => rechercher un **sérum antérieur**: labo doit garder 1 an le sérum d'1 patient.
Si IgG ds sérum → récurrence dc pas grave / Si pas iGg → primo-inf possible!
 - ☞ autre technique: => étude de **l'avidité** des IgG. Si SI n'a jamais vu virus:
avidité faible → primo-inf! / Si SI a déjà vu (réserve LB mémoire): avidité forte pr la prot virale → récurrence.

Les IgM apparaissent au début des signes cliniques, et perdurent ≈ 2 mois.
Les IgG apparaissent 8 à 15j après les signes cliniques, et perdurent tte la vie

Stratégie:

Immuno-compétent	Foetus	Immuno-déprimé
Examen INDIRECT	Examen INDIRECT	Examen DIRECT
Sérologie: IgG/IgM Chercher sérum ant et si il le faut l'avidité.	Attendre maturité du foetus Rechercher par PCR le CMV ds le liquide amniotique	Rechercher l'Ag (antigénémie pp65) et le génome du virus (PCR quantitative) ds le sang

Interprétation des résultats:

Pas simple! : sérum antérieur, avidité des IgG.

Chez les sujets immunodépr lors de greffe de moelle:

- Traitement anticipé, administré avant les signes d'atteinte viscérale.
 - Surveillance par techniques directes: antigénémie ou PCR quantitative du sang
- Le moindre PNN fluo prouve l'infection et déclenche le ttt anti-CMV.

Traitement

→ médicaments antiviraux (**pas de vaccin**): Foscarnet ou Ganciclovir par IV, ms attention effets secondaires sérieux.

Ganciclovir	Foscarnet
analogue de nucléosides	analogue du pyrophosphate
Structure ressemble à l'aciclovir ms 50 fois plus efficace (in vitro)	→ Pas besoin d'activat° par kinases. → inhibe l'ADN polymérase virale en se liant ô de son site de liaison au Pyrophosphate.
→ phosphorylé par une kinase et une phosphotransférase virale (+EI qu'acyclovir) → Grace à sa forme triphosphatée, il inhibe la synthèse d'ADN : c'est un terminateur de chaîne	/!\ affinité pr polymérase et R d'où toxicité ô synthèse des GR, rénale...
EI: neutropénie	EI: anémie et IR

Le virus d'Epstein-Barr (EBV)

<> Sous-groupe distinct au sein des herpesvirus.

➤ Il donne la **mononucléose infectieuse**: maladie du baiser transmise par **contact étroit**. (aussi causée par d'autres agents: CMV, VIH, toxoplasmose)

➤ Il a la particularité de pouvoir déclencher des pathologies cancéreuses: lymphomes malins (immuno-dép), lymphome de Burkitt (enfants 2 à 14 ans) et carcinome rhinopharyngé.

<> La latence a lieu dans les lymphocytes B.

L'infection à EBV

Epidémiologie

→ Infection endémique, **95% de la pop°** est infectée par EBV.

La fréquence et l'incidence de l'infection **dépend du niveau socio-économique du pays**: primo-inf entre 1 et 4 ans plus svnt ds les condit° socio-éco précaires or:

- Chez petits enfants: asymptomatique

- Chez ado: 50% mononucléose inf => maladie des pays riches

Physiopathologie

• Pénétrat° ds l'organisme ô de **l'oropharynx** (cycle lytique) → la salive en est très riche

• Les LB passant à travers l'oropharynx, et une fois **infectés** ils vont être **immortalisés** (risque de lymphome pr les immunodéprimés dès cette étape)

• Lymphoprolif B **généralisée** qui est **contrôlée** par le système imm chez les immunocompétents:

→ Mise en place d'une réponse imm humorale et Cr:

- dirigée d'abord contre **AG de la capsid** (AC anti-**VCA**)

- puis contre **AG de latence** (AC anti-**EBVA**)

Mais une petite partie va résister: c'est le **réservoir** (ie: résistance, latence) du virus.

Cette **cinétique** ns permet de prouver que l'on est pas ds une primo-infection.

• Le patient va ensuite excréter le virus de façon prolongée: EBV persiste ds l'organisme tte la vie (ds les LB)

Particularité du cycle

➤ La réplication de l'EBV est associée à **2 évènements** totalement diff:

- l'infect° conduit soit à un **cycle réplicatif avec lyse** ☿: c'est la primo-inf → production de particules virales.

- soit à une **prolif ☿ continue** où seuls les **gènes viraux de latence** st exprimés («oncogènes» si non contrôlés).

➤ In vivo, l'EBV peut infecter les **LB (prolif°)** et les ☿ **épith de l'oropharynx (cycle lytique)** alors qu'in vitro seules ☿ cibles st les LB (→ pas de diag direct en culture possible).

Contamination:

• Incubation longue++ de **30 à 40 j** → pdt ce tps, **asymptomatique**. Virus va ensuite se X ds les LB et ☿ épithéliales → **signes cliniques**

• Puis transmission par **contact étroit**, par salive. Mais aussi par **transfusions sanguines**, notamment culots globulaires contenant une gde quantité de lymphocytes B infectés par l'EBV, et **greffe de moelle ou d'organe**.

Clinique:

* **MNI**, associée à la **primo-infection par EBV**, associe **3 signes caractéristiques**: **fièvre**, **angine** (pharyngite), **adénopathies**. **L'asthénie** est trs souvent associée (grosse fatigue).

Il peut y avoir *splénomégalie*, *ictère* ou *éruption* après prise d'ampicilline par erreur de diagnostic.

=> Fièvre et asthénie prolongée = penser à une primo-infection à EBV

La guérison est longue (2-3 semaines) ms l'asthénie persiste

* Au cours des **immunodépresseions acquises** (transplantations d'organes ou Sida), il n'y a pas de contrôle des LB qui vt s'immortaliser: on développe des **pathologies Cancéreuses** → des lymphomes **immunoblastiques**, des lymphomes à **cellules B**, certains types de lymphomes à **cellules T**, et de la **maladie de Hodgkin**.

▀ Chez les enfants dans le centre et l'est de l'Afrique il est aussi impliqué dans le **lymphome de Burkitt**: tumeur maligne des tissus lymphatiques (TM de la face).

▀ En Asie du Sud-Est il est associé au **carcinome nasopharyngé**.

Diagnostic:

• INDIRECT:

➤ prise de sang pr obtenir la **formulation sanguine**.

Le syndrome mononucléosique dès le début de la maladie:

50 % des leucocytes sont des **cellules mononucléées**

10 % des leucocytes sont des **lymphocytes hyperbasophiles**.

Si on pense à ce syndrome, on poursuit le diagnostic:

➤ Par mise en évidence des **anticorps hétérophiles** (IgM) → apparaissent ds 60-80% des MI. Ces Ac reconnaissent des Ag présents sur les GR des **animaux**.

→ Réaction de Paul-Bunnell-Davidsohn = réaction quantitative d'agglutinat° d'hématies de mouton. Ils s'élèvent en 2 à 3 semaines et disparaissent en 1 à 3 mois.

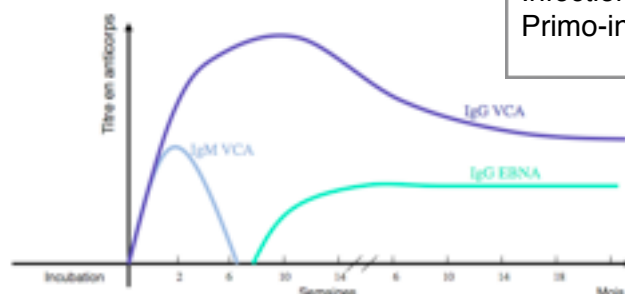
→ Le MNI test est l'agglutination sur lame d'hématies de cheval ou de boeuf (réaction qualitative sur lame). **Tout MNI test + doit être recontrôlé / un MNI test - ne veut pas dire pas de MI.**

=> AC absolument pas spécifiques de l'EBV → en pratique pas utilisé.

Sérologie EBV (IF) et cinétique d'apparition des AC anti-EBV

- Les **IgG anti-VCA** (contre les antigènes de capsid) apparaissent dans toutes les **primo-infections à EBV**, dès le **début des signes cliniques** et **persistent toute la vie**.
- Les **anticorps anti-EBNA** (contre les antigènes nucléaires) apparaissent **tardivement**, pas avant 1 à 3 mois, et **persistent toute la vie**. Leur absence signifie qu'on est en primo-infection.
- Les **IgM anti-VCA** apparaissent **dès le début de la primo-infection** (en même temps que les IgG) et **disparaissent en 8 semaines**. Mais elles peuvent réapparaître lors d'une **réactivation**.

Cinétique d'apparition des Ac anti-EBV après une primo infection:



- **DIRECT:**

Ne permet pas de savoir si l'on est en primo-infection, ms peut aider à **suivre un patient immunodéprimé.**

➤ PCR quantitative à EBV à partir des ϕ mononuclées ou du sang total. Systématique lorsqu'on suit des **patients greffés:**

- **Suivi** régulier et **comparatif** de la charge
- Définition d'un **seuil d'intervention thérapeutique** = moment où l'on réduit l'immunodépression

→ Il y a une **corrélation** entre le risque de dvlpper un syndrome lymphoprolif et la charge virale EBV.

Traitement:

⌘ La MI d'évolution bénigne chez l'immunocompétent → général **pas de traitement spécifique.**

⌘ En revanche des **thérapeutiques anti-virales** ont été envisagées dans certaines lympho-proliférations graves de **l'immunodéprimé** (ganciclovir, foscarnet...) associées à l'arrêt de l'immunodépression.

⌘ Vaccin en cours d'étude ms pas prêt de sortir.