

HERPESVIRUS: BETAHERPESVIRINAE (CMV, HHV-6, HHV-7) ET GAMMAHERPESVIRINAE (EBV, HHV-8)

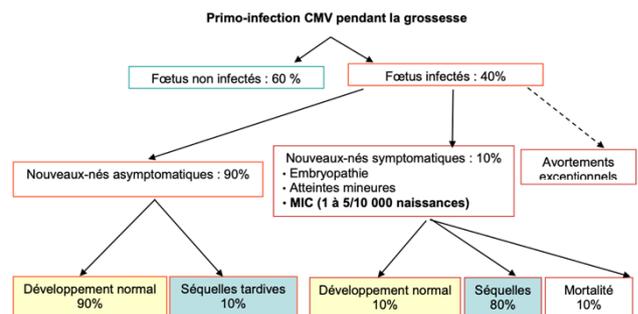
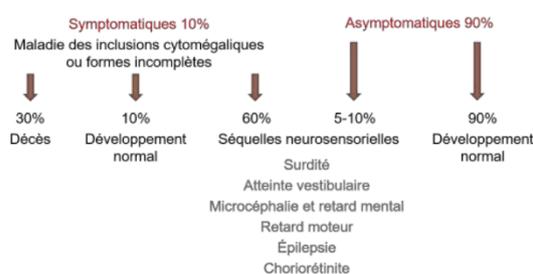
I- Cytomégalo virus humain (CMV)

Généralités

- **Herpèsvirus**, sous-famille des **betaherpesvirinae**
- Cycle de multiplication prolongé et spectre cellulaire étendu
- Virus opportuniste
- Virus strictement **humain**, ubiquitaire
- CMV persiste toute la vie dans **les monocytes et les précurseurs médullaires** = herpèsvirus leucotropes (présents dans d'autres types cellulaires comme **cellules endothéliales vasculaires**)
- **Transmission par contacts intimes** : grossesse, accouchement, allaitement, rapports sexuels, contacts avec salive, urines...
- **Transmission par greffe d'organes, moelle osseuse**

Infection

- **Chez l'immunocompétent :**
 - Primo-infection généralement asymptomatique
 - **Symptomatologie** : fièvre, asthénie prolongée, éruption maculo-papuleuse, syndrome mononucléosique, leucopénie, hépatite cytolitique
 - **Atteintes plus sévères** : syndrome de Guillain-barré, pneumopathie ou encéphalite
- **Infection congénitale par le CMV :**
 - Infection **fréquente** (1% des naissances dans le monde, 0,4% en France)
 - **Transmission par voie transplacentaire** au cours de la grossesse (primo-infection ou secondaire chez la mère, souvent asymptomatique)
 - Risque de transmission et de séquelles est établi pour la primo-infection mais pas en cas d'infection secondaire (*NB : risque de séquelles non liés à une infection primaire ou secondaire*)
 - Infection congénitale asymptomatique le plus souvent → **complications dépistées à l'écho +/- IRM fœtale**
 - Formes graves : **maladies des inclusions cytomégaliennes (MIC)** :
 - Signes d'infection générale
 - Signes d'atteinte encéphalique
 - Mortalité élevée ou **lourdes séquelles psychomotrices et neurosensorielles** possible : **Surdité, retard psychomoteur et mental**
 - Risque de complications neurosensorielles concerne 10% des enfants infectés asymptomatiques (donc surveillance audiométrique jusqu'à 6 ans)



- **Infections opportunistes des immunodéprimés :**
 - Redoutable, voire mortelle chez immunodéprimé
 - **Primo-infection** : greffe d'un donneur CMV séropositif ++
 - **Réactivation** : déclenchée par immunodépression et/ ou stimulation immunitaire provoquée par la greffe
 - **Gravité de l'infection dépend** : du degré, de la nature de l'immunodépression, et des sites où le virus se multiplie
 - **Atteintes viscérales** : chorioretinites, ulcérations dig, pancytop nies par infection médullaire, encéphalites, syndrome fébrile, atteintes hépatiques
 - **Infection par CMV** peut donner un rejet de greffe d'organes solides + associée à une GVH au cours des greffes de MO ou de CSH
 - **Pneumonie interstitielle due au CMV** : grave (50% de mortalité même sous TTT) → survient à la sortie d'aplasie et implique les LT cytotoxiques du donneur

Diagnostic

■ Diagnostic direct par PCR :

- Rapide, sensible, et quantifiable
- Fondamentale pour le suivi systématique **des individus immunodéprimés** et/ou le **diagnostic d'une infection active** (si atteinte clinique)
- **Charge virale** est corrélé au risque **d'une atteinte clinique**
- **Excrétion urinaire** de CMV chez le nouveau-né **OU détection positive dans le liquide amniotique** = infection congénitale
- Dépistage salivaire doit être confirmé par un prélèvement urinaire en cas de signal positif

■ Diagnostic indirect par sérologie :

- Suspicion de primo-infection récente
- Recherche d'IgG : donneurs d'organes, de moelle, dépistage de femmes séronégatives avant la grossesse
- **Détection d'IgG** = marqueurs de primo-infection (mais présence possible en cas de réactivations, seuls IgG + IgM permet de faire la différence)

■ Interprétation :

- Mise en évidence de CMV dans LCR ou humeur aqueuse = mise en route du TTT (+ si toute atteinte clinique sévère)
- « TTT anticipé » possible chez l'immunodéprimé si détection du virus + considération que c'est prédictif de la maladie
- Prise en charge thérapeutique dépend : de la charge virale, du contexte clinique, et du niveau de l'IMND

Prévention et traitement

- Pas de vaccin
- **Antiviraux** : **foscarnet et ganciclovir** (voie IV) pour formes graves des IMND → effets secondaires = neutropénie pour le GCV, et IR pour le FOS / létermovir pour prévention
- **Immunoglobines** : prévention chez receveurs séronégatifs de greffon séro+, + associée au TTT ATR en cas de pneumopathie à CMV
- **Sélection des donneurs** : TTT anticipés ou prophylactiques pour prévenir infections sévères
- **Prévention de l'infection congénitale** : mesures d'hygiène, dépistage systématique n'est pas recommandée mais réalisée si symptômes

POINTS A RETENIR

- Le CMV est le principal agent responsable d'infection virale congénitale. 0,4 % des nouveau-nés naissent ainsi infectés en France, la majorité d'entre eux étant asymptomatiques. L'infection congénitale peut néanmoins être sévère, responsable au pire de la maladie des inclusions cytomégaliennes (MIC) du nouveau-né, associée à une mortalité élevée ou des séquelles sensorielles et psychomotrices. Les atteintes moins sévères sont plus fréquentes, et en premier lieu la surdité, d'apparition parfois retardée.
- L'infection congénitale peut être consécutive à une primo-infection maternelle (40 % de taux de transmission), mais peut également survenir chez une femme immunisée avant la grossesse (infection secondaire).
- L'infection à CMV de l'adulte immunocompétent est presque toujours asymptomatique, seule la primo-infection pouvant donner, rarement, une fièvre prolongée, un syndrome mononucléosique, une hépatite aiguë.
- Le CMV est un virus opportuniste chez les individus immunodéprimés : rétinite (apanage du SIDA), encéphalite, pneumonie, ulcérations du tube digestif, pancytopenie chez les greffés de moelle/CSH.
- Hormis le cas rare d'une primo-infection symptomatique, le sérodiagnostic n'est utile que pour classer les donneurs et receveurs d'organes en séropositifs et séronégatifs ou dans un contexte de grossesse.
- La quantification de l'ADN viral par PCR en temps réel a transformé le diagnostic et le suivi des infections à CMV.
- La présence du CMV dans le sang précède souvent la survenue d'une maladie à CMV chez les sujets immunodéprimés. La quantification d'ADN viral peut donc permettre la mise en place d'un traitement anticipé (preemptive) par ganciclovir ou foscarnet. Les niveaux exacts de seuil d'intervention en matière de virémie (ou de charge virale) CMV restent à préciser et dépendent du niveau d'immunosuppression du sujet à traiter.
- La prévention des infections congénitales repose sur des mesures d'hygiène préventive qui s'imposent à la mère et au père, notamment lors des soins à un premier enfant.
- Il n'y a pas de vaccin actuellement disponible contre le CMV.

II- Virus Epstein-Barr (EBV)

- Herpesviridae, ubiquitaire, tropisme pour les LT, sous-famille des **Gammaherpesvirinae**
- Primo-infection : **mononucléose infectieuse** (adulte ou ado), asymptomatique ++ pendant l'enfance
- EBV est associée à 2 types de cancers : **lympho-prolifération de l'immunodéprimé**, et **tumeur épithéliale de l'oropharynx : cancer du cavum**

Mononucléose infectieuse

Association de 3 éléments cliniques + 3 éléments biologiques :

■ Signes cliniques :

- 1- Fièvre et fatigue très marquées
- 2- Angine pouvant simulée diphtérie, ou leucose aiguë
- 3- Adénopathies (cervicales postérieures ++) + splénomégalie

→ Si administration d'ampicilline : éruption érythémateuse allergique possible

■ Signes biologiques :

- 1- Syndrome mononucléosique
- 2- Cytolyse hépatique
- 3- Présence transitoire d'Ac particuliers dans le sérum = Ac hétérophiles dirigés vers d'autres espèces que l'homme

■ Complications : (rare)

- Encéphalite, myocardite, purpura, thrombopénie, et rupture spontanée de rate
- Chez l'IMND : **lymphoprolifération** polyclonale, puis monoclonale et maligne (lymphome B non Hodgkinien)

■ Infection :

- Contamination interhumaine directe : **contamination salivaire +++**
- Primo-infection de l'enfant est **presque toujours inapparente**

■ Physiopathologie :

- Lymphoprolifération bénigne chez l'immunocompétent
- Infection de façon lytique les cellules épithéliales du pharynx, et des glandes salivaires
- Infection des LB → infection abortive avec ADN viral sous forme d'épisome (arrêt du cycle)
- **Prolifération des LB qui induit prolifération polyclonale des LTCD8 à l'origine du Sd mononucléosique**
- LT anormaux hyperbasophiles = LTCD8 qui limitent prolifération des LB infectés
- Production des Ac hétérophiles par les LB infectés

Pour faire simple : y'a trop de LB, du coup production de LT qui viennent niquer les LB infectés. Le Sd mononucléosique reflète la réaction immunitaire

- Hyporéactivité des LT favorise mononucléose grave +++

■ Infection latente et réactivation :

- EBV persiste à vie dans quelques LB sous formes d'épisome
- Duplication des épisomes à chaque mitose
- Minorité de LB infectés de façon latente entrent en infection lytique par expression de PN ZEBRA → libération des virus infectieux → réactivation et excrétion du virus dans la salive

■ EBV et cancer :

➤ **Lymphoproliférations de l'IMND :** lymphome B, hodgkinien ou non hodgkinien / lymphome post-transplantation induites par EBV et infection par le CMV = 2 principales complications infectieuses du sujet transplanté / EBV aussi associés aux lymphomes du SNC du sujet atteint par SIDA + maladies de hodgkin

➤ **Lymphome de Burkitt « africain » :** dû à une anomalie chromosomique (qui serait dû à la multiplication intense des LB)

➤ **Carcinome nasopharyngé :** cellules épithéliales malignes contiennent toutes le génome de l'EBV

■ Diagnostic de l'EBV :

➤ Direct : isolement du virus dans la gorge ou les globules blancs OU RT-PCR ADN viral OU mise en évidence des Ag viraux « de latence »

➤ Indirect : détection des Ac anti-EBV : VCA (précoce) + Ac EBNA (plus tardif)

■ Diagnostic de la mononucléose infectieuse :

- Recherche d'Ac hétérophiles par MNI test + présence de l'EBV : Ac VCA
- Charge virale EBV par PCR à suivre pour les patients IMND → car risque d'évolution vers un lymphome

POINTS A RETENIR

- L'EBV est un *Herpesviridae* lymphotrope.
- Dans la majorité des cas, la primo-infection survient dans l'enfance et est asymptomatique, comme pour le CMV.
- Quand elle survient tardivement chez l'adulte, elle donne dans 1 cas sur 2 la mononucléose infectieuse (MNI) qui associe des signes cliniques et des signes biologiques non spécifiques, incluant un syndrome mononucléosique.
- Le virus infecte les cellules épithéliales du pharynx et des glandes salivaires, et les lymphocytes B dans lesquels il persiste à vie.
- Cette infection induit une réponse immunologique faite d'une prolifération polyclonale des lymphocytes T CD8+ qui est responsable du syndrome mononucléosique.
- En cas d'immunodépression T, la lymphoprolifération B induite par l'EBV se trouve incontrôlée et peut aboutir à un lymphome B non-hodgkinien.
- Au cours d'une primo-infection récente, le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence d'anticorps anti-EBV IgM et IgG VCA (*viral capsid antigen*), sans anticorps anti-EBNA (*nuclear antigen*).
- L'EBV est associé au lymphome de Burkitt Africain, aux lymphomes du sujet immunodéprimé et au carcinome nasopharyngé

HHV-6

- Multiplication dans les LTCD4, effet cytopathique marqué
 - Primo-infection : entre 6 mois et 2 ans, asymptomatique ++
 - Responsable d'1/3 des convulsions fébriles de l'enfant
 - Leucotrope, neurotrope et hépatotrope
 - Chez l'IMND : encéphalites et pneumopathies
 - Chez le greffé de moelle/ CSH : syndrome fébrile + ins médullaire + anémie
- Peut donner des hépatites fulminantes chez l'enfant

HHV-8

- Pouvoir **oncogène**, sous-famille des **Gammaherpesvirinae**
- Associée à la maladie de Kaposi, associée ou non au VIH
- Maladies lymphoprolifératives : lymphome diffus des séreuses, maladie de Castleman
- Voie communautaire + voie sexuelle
- Diagnostic : charge virale par PCR + Ac